

Mary A. Williamson
L. Michael Snyder

Wallach

Interpretação de

Exames Laboratoriais

Nona edição



Wallach

Interpretação de Exames Laboratoriais

Wallach

Interpretação de

Exames Laboratoriais

NONA EDIÇÃO

Mary A. Williamson, MT(ASCP), PhD

Director, Laboratory Operations
ACM Medical Laboratory
Rochester, New York
former Assistant Professor
Department of Pathology
University of Massachusetts Medical School
Worcester, Massachusetts

L. Michael Snyder, MD

Professor
Department of Medicine & Pathology
University of Massachusetts
Chair, Department of Hospital Laboratories
Department of Hospital Laboratories
UMass Memorial Medical Center
Worcester, Massachusetts

Tradução

Cláudia Lúcia Caetano de Araújo (Capítulos 1, 3, 5, 9, 11, 14)

Patricia Lydie Voeux (Capítulos 2, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 15, Apêndice)

Revisão técnica

Maria de Fátima Azevedo

Clínica geral. Formada pela Faculdade de Ciências Médicas da UERJ. Pós-graduação pela Sociedade Brasileira de Medicina Interna (Hospital da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro). Médica concursada do Ministério da Saúde e do Município do Rio de Janeiro. Médica do Trabalho (FPGMCC-UNIRIO). Membro da Comissão de Ética do CMS João Barros Barreto.



■ Os autores e a EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA. empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Os autores e a Editora não podem ser responsabilizados por quaisquer danos a pessoas ou bens, devido à aplicação incorreta ou uso impróprio do conteúdo apresentado nesta obra, como resultado de qualquer declaração difamatória, violação de propriedade intelectual ou direitos de privacidade, mesmo que decorrente de negligência ou de outra conduta, ou de qualquer uso de ideias, instruções, procedimentos, produtos ou métodos contidos neste material.

■ Os autores e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

■ Traduzido de:

WALLACH'S INTERPRETATION OF DIAGNOSTIC TESTS, NINTH EDITION

Copyright © 2011 by Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business.

All rights reserved.

2001 Market Street

Philadelphia, PA 19103 USA

LWW.com

Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins, Inc., USA.

Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health did not participate in the translation of this title.

ISBN: 978-1-60547-667-4

■ Direitos exclusivos para a língua portuguesa

Copyright © 2013 by

EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.

Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional

Travessa do Ouvidor, 11

Rio de Janeiro – RJ – CEP 20040-040

Tels.: (21) 3543-0770/(11) 5080-0770 | Fax: (21) 3543-0896

www.editoraguanabara.com.br | www.grupogen.com.br | editorial.saude@grupogen.com.br

■ Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, em quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição pela Internet ou outros), sem permissão, por escrito, da EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.

■ Capa: Bruno Sales

■ Produção digital: Feitas Bastos

■ Ficha catalográfica

W179i

Wallach, Jacques B. (Jacques Burton), 1926-

Wallach Interpretação de exames laboratoriais / Mary A. Williamson, L. Michael Snyder; tradução Cláudia Lúcia Caetano de Araújo, Patricia Lydie Voeux;

revisão técnica Maria de Fátima Azevedo. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

il.

Tradução de: Wallach's Interpretation of diagnostic tests, 9th ed.

Inclui bibliografia e índice

ISBN 978-85-277-2230-8

1. Diagnóstico de laboratório – Manuais, guias etc. I. Williamson, Mary A. II. Snyder, L. Michael. III. Título.

12-8489.

CDD: 616.0756

CDU: 616

Agradecimentos

Agradeço especialmente ao Dr. Michael Snyder pela oportunidade de participar desse projeto. Gostaria de expressar minha imensa gratidão por sua orientação e seu apoio nos últimos três anos. Também gostaria de reconhecer o esforço de todos os autores, o trabalho árduo e o compromisso de concluir este livro enquanto desempenhavam suas atividades profissionais, entre eles os Drs. Michael Snyder, Guy Vallaro, Amanda Jenkins, Patricia Miron, Edward I. Ginns, Marzena Galdzicka, Charles Kiefer, Hongbo Yu, Juliana Szakacs e, sobretudo, L.V. Rao, Liberto Pechet e Michael Mitchell. Também gostaria de agradecer a Suzanne O'Brien, por seu apoio administrativo, e a Martha Cushman por sua contribuição inestimável e excelentes habilidades como revisora. Além disso, sou grata a minha família e a meus amigos por sua paciência e apoio durante os últimos dois anos.

Mary A. Williamson, MT (ASCP), PhD

A minha esposa Barbara e a meus filhos, Cathe, Lizzy e John, pela compreensão e pelo apoio incansável ao longo dos anos.

A minha assistente Suzanne O'Brien, por sua dedicação e ajuda no livro.

L. Michael Snyder, MD

Colaboradores

Marzena Galdzicka, PhD

Associate Director, Molecular Diagnostics Laboratory
Department of Hospital Laboratories
UMass Memorial Medical Center
Clinical Assistant Professor of Pathology
Department of Pathology
University of Massachusetts Medical School
Shrewsbury, Massachusetts

Edward I. Ginns, MD, PhD

Director, Molecular Diagnostics Laboratory
Director, Lysosomal Disorders Treatment and Research Program
Department of Hospital Laboratories
UMass Memorial Medical Center
Professor, Clinical Pathology, Neurology, Pediatrics and Psychiatry
University of Massachusetts Medical School
Shrewsbury, Massachusetts

Amanda Jenkins, PhD

Director, Toxicology Laboratory
Department of Hospital Laboratories
UMass Memorial Medical Center
Clinical Associate Professor of Pathology
Department of Pathology
University of Massachusetts Medical School
Worcester, Massachusetts

Charles Kiefer, PhD

Director, Andrology, Lyme Western Blot & Clinical Assay Research
Department of Hospital Laboratories
UMass Memorial Medical Center
Associate Professor
Department of Pathology
University of Massachusetts Medical School
Worcester, Massachusetts

Gary Lapidus

Senior Vice President
UMass Memorial Health Care
President, UMass Memorial Laboratories, Inc.
Worcester, Massachusetts

Patricia Minehart Miron, PhD

Director, Cytogenetics Laboratory
Department of Hospital Laboratories
UMass Memorial Medical Center
Clinical Associate Professor of Pathology
Department of Pathology
University of Massachusetts Medical School
Worcester, Massachusetts

Michael Mitchell, MD, FCAP

Director, Microbiology Laboratory
Department of Hospital Laboratories
UMass Memorial Medical Center
Clinical Associate Professor of Pathology
Department of Pathology
University of Massachusetts Medical School
Worcester, Massachusetts

Liberto Pechet, MD, FACP

Senior Consultant, Department of Hospital Laboratories
UMass Memorial Medical Center
Professor Emeritus, Medicine and Pathology
University of Massachusetts Medical School
Worcester, Massachusetts

L.V. Rao, PhD, FACB

Senior Director, Clinical Lab Operations
Director, Core Laboratories & Immunology
Department of Hospital Laboratories
UMass Memorial Medical Center
Clinical Associate Professor
Department of Pathology
University of Massachusetts Medical School
Worcester, Massachusetts

L. Michael Snyder, MD

Chairman, Department of Hospital Laboratories
UMass Memorial Medical Center

Professor of Medicine and Pathology
University of Massachusetts Medical School
Worcester, Massachusetts

Juliana Szakacs, MD

Director of Pathology and Laboratory Medicine
Harvard Vanguard Medical Associates
Boston, Massachusetts

Guy Vallaro, PhD

Chief Science Officer and Director
Massachusetts State Police
Forensic Service Group
Maynard, Massachusetts

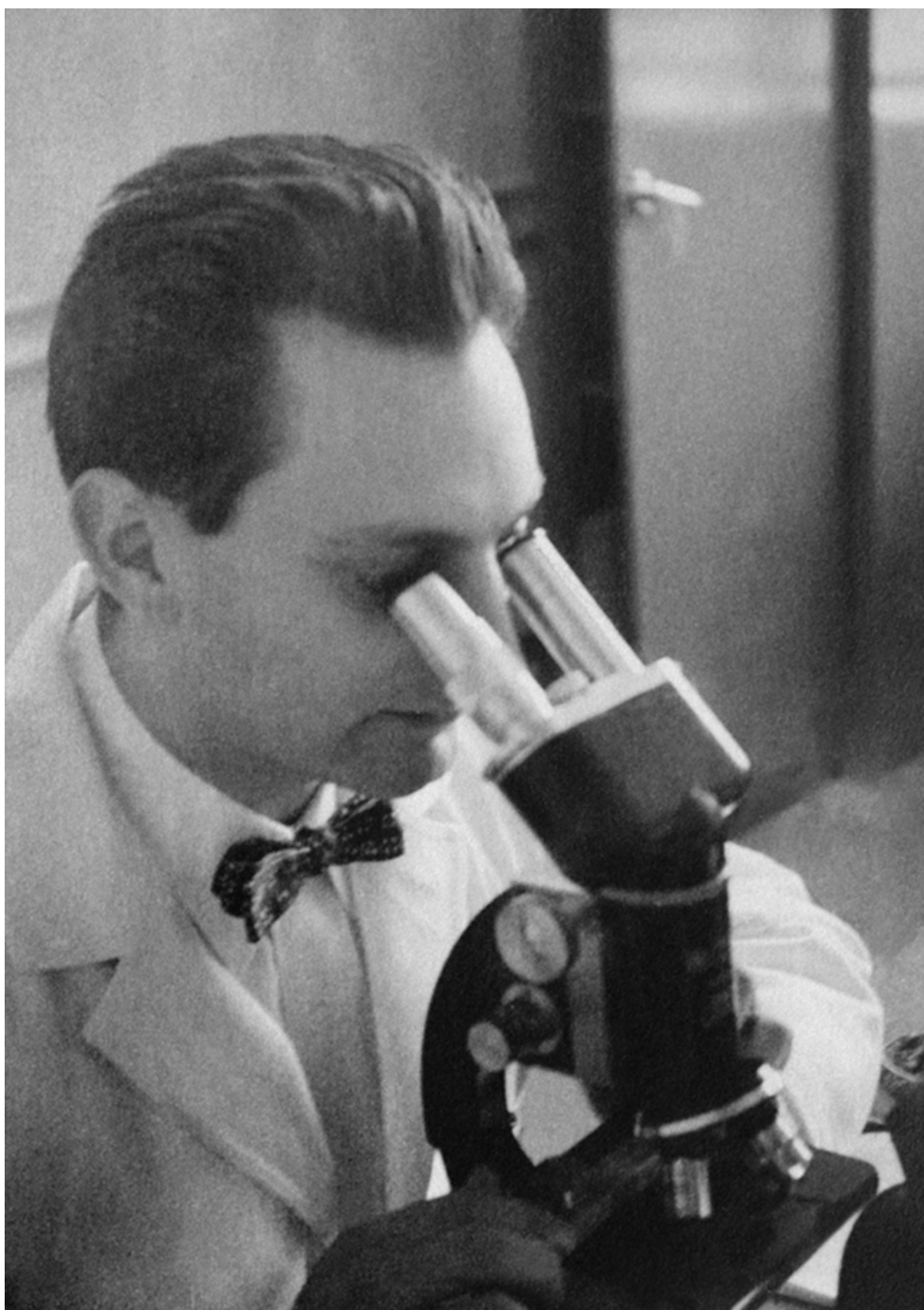
Mary A. Williamson, MT(ASCP), PhD

Director, Laboratory Operations
ACM Medical Laboratory
Rochester, New York

Hongbo Yu, MD, PhD

Director, Hematology Laboratory
Department of Hospital Laboratories
Hematopathologist
Division of Anatomic Pathology
UMass Memorial Medical Center
Assistant Professor
Department of Pathology
University of Massachusetts Medical School
Worcester, Massachusetts

Tributo a Jacques Wallach



Jacques Wallach, patologista, educador e autor deste livro nos deixou em 10 de agosto de 2010, aos 84 anos de idade. Quarenta anos antes, escreveu a primeira edição, reconhecida como um recurso necessário para atarefados plantonistas e qualificados profissionais de saúde. Era o produto de sua grande experiência como patologista clínico, sua sede incessante por conhecimento científico e sua paixão pelo ensino. Desde então, dedicou bastante tempo na atualização de sua obra. Centenas de milhares de cópias foram traduzidas por todo o mundo.

Meu primeiro encontro com este livro se deu quando era residente em Medicina Interna, em meados da década de 1980, antes de nosso relatório matinal diário, quando meus colegas residentes corriam para examinar os pacientes internados e apresentar esses casos ao chefe do departamento. A hora seguinte geralmente era pontuada por momentos em que um ou mais de nós ficávamos sujeitos à raiva do chefe por não termos avaliado com acurácia o distúrbio do paciente ou não termos procedido corretamente. Na tentativa de evitar sina semelhante, cada um tinha uma cópia do livro em um bolso do jaleco para fazer uma revisão rápida antes desse interrogatório. Após anos, vi muitos estudantes e residentes sob minha supervisão fazerem o mesmo, com frequência competindo secretamente uns com os outros para encontrar o desejado reconhecimento dos colegas.

Nos anos seguintes, vi a terceira edição do livro tornar-se a quarta, a quinta e assim por diante, mas sem ter a plena noção do trabalho de Jacques em cada atualização. Como muitos de nós, porém, reconheci a importância dessas atualizações quando, em minha coleção de livros clínicos, observei que esses estavam sempre à mão e nunca permaneciam nas prateleiras de minha biblioteca.

Quando conheci Jacques, fiquei impressionado com sua dedicação e seu compromisso com a educação médica. Ele ensinava patologia no Albert Einstein, Rutgers e SUNY Downstate, além de atender no Children's Specialized Hospital em Mountainside, South Amboy Memorial Hospital, Kings County Hospital no Brooklyn e ainda no zoológico do Bronx. Ele escreveu ainda *Rheumatic Heart Disease* (1962) e *Interpretation of Pediatric Tests* (1983), bem como mais de 40 artigos para periódicos médicos com revisão por pares. Ele foi *Fellow* do American College of Physicians, American Society of Clinical Pathologists, College of American Pathologists e New York Academy of Medicine. De 1975 a 1985, doou seu tempo e sua experiência em patologia a laboratórios de todo o mundo. Em seu consultório havia incontáveis notas que escrevia durante as pesquisas, registradas em papéis pequenos e arquivadas entre as páginas de dezenas de livros e revistas médicas, aguardando para serem incorporadas ao próximo livro. Era como se percebesse que profissionais de saúde e pacientes de todo o mundo dependessem dele para encontrar a chave dos próprios mistérios médicos, e ele levava essa responsabilidade a sério. Mais recentemente, Jacques convidou-me a fazer parte da pequena lista de ilustres colaboradores e a dar alguma assistência em minha área de especialização. Minha pequena contribuição para sua obra foi uma verdadeira honra.

Como professor dedicado, nada era mais recompensador para Jacques do que ser capaz de partilhar a sabedoria acumulada à custa de muito esforço com o pupilo que busca orientação. Esta nona edição, agora intitulada *Wallach Interpretação de Exames Laboratoriais* e as que estão por vir representam seu legado e seu presente contínuo para médicos de todo o mundo, que continuam a seguir sua orientação diariamente para cuidar dos seus pacientes. Tenho certeza de que nada o deixaria mais feliz.

Anthony G. Auteri, MD

Prefácio

O corpo docente do Department of Hospital Laboratories em UMass Memorial Medical Center é grato pela oportunidade de publicar a 9ª edição do livro de Jacques Wallach sobre interpretação de exames laboratoriais, obra considerada um dos grandes recursos para a boa prática clínica.

Instituímos nesta edição uma série de alterações e atualizações que, esperamos, contribuirão para que esta obra mantenha sua tradição de ser a maior referência em seu campo. Uma das mudanças é estrutural; trata-se da divisão do livro em duas áreas principais:

- A primeira é dedicada aos exames laboratoriais, dispostos em ordem alfabética e com ênfase na integração do laboratório de análises clínicas com o processo de tomada de decisão. Quando pertinente, os exames incluem sensibilidade, especificidade, bem como probabilidades positiva e negativa. Os exames microbiológicos são apresentados em um capítulo à parte
- A outra área do livro, dedicada às doenças, também foi reorganizada e, quando apropriado, há uma apresentação inicial da queixa principal do paciente e/ou dos achados no exame físico. As discussões subsequentes concentram-se nas doenças e em sua relação com a queixa principal do paciente. Por exemplo, no Capítulo 6 | Doenças do Sistema Gastrointestinal, são apresentadas categorias amplas de sinais e sintomas – como diarreia, icterícia, dor abdominal, hemorragia digestiva, ascite e hepatomegalia – e analisadas as doenças relacionadas a cada queixa. Além disso, integramos os atuais exames diagnósticos moleculares e os testes citogenéticos ao texto sobre as várias doenças.

Esperamos que a reorganização facilite o acesso às informações pertinentes.

Este livro não inclui referências à fisiopatologia nem ao tratamento. No entanto, são abordadas as dificuldades e limitações comuns dos exames, bem como a identificação de exames apropriados para apresentações clínicas específicas.

Como nas edições anteriores, o livro destina-se ao médico do atendimento primário, aos profissionais de enfermagem e aos estudantes de medicina e de enfermagem. A 9ª edição não é um catálogo minucioso das doenças, mas um guia prático. Comentários sobre as mudanças instituídas são bem-vindos.

L. Michael Snyder, MD
Gary Lapidus
Mary A. Williamson, MT(ASCP), PhD

Prefácio à primeira edição

Os resultados de exames laboratoriais podem auxiliar em:

- Descobertas de doenças ocultas
- Prevenções de danos irreparáveis (p. ex., fenilcetonúria)
- Diagnósticos precoces após o aparecimento dos sinais e sintomas
- Diagnósticos diferenciais de várias doenças possíveis
- Determinação de estágio da doença
- Estimativas da atividade da doença
- Detecção de recidiva da doença
- Monitoramento do efeito da terapia
- Aconselhamento genético em patologias familiares
- Processos médico-legais, como ações de paternidade

Este livro foi escrito para ajudar o médico a minimizar ou evitar:

- Duplicação dos exames
- Desperdício de dinheiro do paciente
- Excesso de instalações laboratoriais e equipe
- Perda de tempo do médico
- Confusão provocada pelo aumento do número, da variedade e da complexidade dos exames atualmente disponíveis. Alguns desses exames poderiam não ter sido solicitados, mas sim realizados de forma rotineira ou como parte do rastreamento realizado por ocasião da admissão hospitalar.

A fim de proporcionar uma referência rápida, com máxima disponibilidade e utilidade, este livro, com seu formato adequado, tem como características:

- Apresentação concisa dos dados na forma de gráficos e tabelas
- Ênfase nas modificações temporais seriadas dos achados laboratoriais nos diferentes estágios da doença
- Omissão de exames laboratoriais raramente realizados, irrelevantes, atípicos e antiquados
- Exclusão de discussões sobre mecanismos fisiológicos, vias metabólicas, manifestações clínicas e aspectos não laboratoriais das doenças
- Discussão apenas das doenças mais importantes que o médico encontra e que seria capaz de diagnosticar

Este livro não é:

- Uma enciclopédia ou compêndio de patologia clínica
- Um manual técnico
- Um substituto do discernimento clínico nem de conhecimentos básicos de medicina

Foram deliberadamente omitidos:

- Procedimentos e instruções técnicas
- Fotografias e ilustrações de alterações anatômicas (p. ex., células sanguíneas, cariótipos, cintigrafias)
- Discussão sobre controle de qualidade
- Seleção de laboratórios de referência
- Realização de exames laboratoriais no próprio consultório médico
- Referências bibliográficas, exceto as obras mais fundamentais sobre medicina, hematologia e patologia clínica, e algumas referências recentes de distúrbios específicos

A utilidade e a necessidade de um livro com esse estilo, organização e conteúdo aumentaram devido a tendências atuais, como:

- A frequente falta de assistência pessoal, aconselhamento e consulta em grandes laboratórios comerciais e departamentos hospitalares de patologia clínica, que, em geral, são especializados, fragmentados e impessoais
- Maior demanda pelo tempo do médico
- O surgimento de muitos exames complementares
- Docentes e administradores ainda partem da suposição de que essa área essencial da medicina pode ser aprendida “intuitivamente”, como o era há 20 anos, e, portanto, exige pouco treinamento formal. Essa atitude ignora as mudanças no número e na variedade de exames complementares atualmente disponíveis, bem como sua sofisticação cada vez maior e seu valor básico no estabelecimento de um diagnóstico.

O conteúdo deste livro foi organizado a fim de responder às principais questões dos médicos quando necessitam da assistência de um patologista. Não existe nenhuma outra fonte de informação apresentada dessa forma. Pelos inúmeros comentários recebidos, parece que este livro foi bem-sucedido em atender às necessidades não apenas dos médicos e estudantes de medicina, como também dos patologistas, técnicos e outros profissionais da área da saúde. Ele tem sido adotado por diversas escolas de enfermagem e de biomedicina, além das faculdades de medicina. Essa aceitação confirma minha premissa original para escrever este livro, e é muito gratificante.

Uma rápida leitura do conteúdo e do índice mostrará a organização geral do material por tipo de exame laboratorial ou sistema orgânico, ou por algumas outras categorias. Para manter o formato conciso, não foram organizados capítulos separados para categorias como neonatologia, pediatria, geriatria nem para doenças psiquiátricas ou dermatológicas. Um índice completo oferece o máximo acesso a essas informações.

Obviamente, esses dados não são originais, mas foram adaptados a partir de muitas fontes no decorrer dos anos. Apenas a seleção, a organização, o modo de apresentação e a ênfase são originais. Formulei esse ponto de vista ao longo de 40 anos como médico e patologista, observando com orgulho o papel cada vez mais importante do laboratório de análises clínicas, porém lamentando profundamente sua utilização inapropriada.

Este livro foi escrito para melhorar a utilização do laboratório, simplificando para os médicos a seleção e a interpretação de exames laboratoriais mais úteis para os problemas por eles enfrentados.

J.W.

Sumário

CAPÍTULO 1 Introdução à Medicina Laboratorial

L.V. Rao

CAPÍTULO 2 Exames Laboratoriais

L.V. Rao, Liberto Pechet, Amanda Jenkins, Edward I. Ginns, Marzena Galdzicka, Guy Vallaro, Charles Kiefer e Patricia Minehart Miron

CAPÍTULO 3 Exames para Diagnóstico de Doenças Infecciosas

Michael J. Mitchell e L.V. Rao

CAPÍTULO 4 Distúrbios Cardiovasculares

Guy Vallaro

CAPÍTULO 5 Transtornos do Sistema Nervoso Central

Juliana Szakacs

CAPÍTULO 6 Doenças do Sistema Gastrointestinal

L. Michael Snyder e Michael J. Mitchell

CAPÍTULO 7 Doenças Endócrinas

Hongbo Yu

CAPÍTULO 8 Doenças Renais e do Sistema Urinário

Liberto Pechet e Charles Kiefer

CAPÍTULO 9 Distúrbios Ginecológicos e Obstétricos

Liberto Pechet e Mary Williamson

CAPÍTULO 10 Distúrbios Hematológicos

Liberto Pechet

CAPÍTULO 11 Doenças Hereditárias e Genéticas

Marzena Galdzicka, Patricia Minehart Miron e Edward I. Ginns

CAPÍTULO 12 Doenças Imunes e Autoimunes

Liberto Pechet

CAPÍTULO 13 Doenças Infecciosas

Michael J. Mitchell

CAPÍTULO 14 Distúrbios Respiratórios, Metabólicos e Acidobásicos

L.V. Rao e Michael J. Mitchell

CAPÍTULO 15 Toxicologia e Monitoramento Farmacológico Terapêutico

Amanda Jenkins

APÊNDICE Abreviaturas e Acrônimos

ÍNDICE ALFABÉTICO

Introdução à Medicina Laboratorial

L.V. Rao

- **Fatores que influenciam os exames laboratoriais, 1**
 - Causas de erros pré-analíticos, 2
 - Erros analíticos, 4
 - Valores dos exames laboratoriais, 4
 - Acurácia (exatidão) e precisão, 5
 - Curvas de característica de operação do receptor, 6
 - Erros pós-analíticos, 6
- **Valores de referência, 6**
 - Exame certo no momento certo pelo motivo certo, 7

Os exames laboratoriais são parte integrante da medicina moderna. Embora sejam responsáveis por apenas 2,3% dos custos anuais com atenção à saúde nos EUA, as análises clínicas são importantes na tomada de decisões por médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde para o manejo geral em casos de doença. Existem mais de 4.000 exames laboratoriais para uso clínico, e cerca de 500 deles são feitos com regularidade. Nos EUA, o número de laboratórios certificados pela lei Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) já ultrapassou os 200.000. A mão de obra na medicina laboratorial compreende patologistas, laboratoristas, farmacêuticos, tecnólogos e técnicos, que desempenham papel vital no sistema de atenção à saúde.

O sistema de saúde depende cada vez mais de serviços confiáveis dos laboratórios de análises clínicas; entretanto, como parte do sistema de saúde geral, essas avaliações laboratoriais são suscetíveis a erros. A medicina laboratorial é mais que o simples uso de substâncias químicas e reagentes para a medição de vários analitos com fins de diagnóstico clínico. A interferência por substâncias endógenas e exógenas é um problema comum para as análises. Essas substâncias são importantes na interpretação apropriada dos resultados, e essa interferência prejudica os cuidados com o paciente, além de aumentar o custo da atenção à saúde. Concluir que cada variável causa sempre um efeito específico seria uma simplificação exagerada; isso depende da pessoa, da duração da exposição à variável, do tempo entre o estresse inicial e a coleta da amostra e do grau de exposição. É muito importante ter consciência de que muitos fatores ocorridos fora do laboratório, no paciente ou em seu entorno, podem influenciar o resultado do exame antes que a amostra chegue ao laboratório ou até mesmo antes da coleta da amostra. Esses fatores podem ser reduzidos ao mínimo quando o clínico faz uma boa anamnese e quando há boa transmissão dessas informações entre o laboratório e o médico.

► Fatores que influenciam os exames laboratoriais

O processo completo do exame laboratorial, dividido em fases pré-analítica, analítica e pós-analítica, serve de base para a criação e a implementação de intervenções, restrições ou limites que reduzem ou eliminam a probabilidade de erros. Recentemente, houve diminuição significativa das taxas de erro, sobretudo de erros analíticos. Dados de estudos recentes demonstram que uma grande porcentagem dos erros laboratoriais ocorre nas etapas pré-analítica e pós-analítica. Os erros nos processos pré-analítico (61,9%) e pós-analítico (23,1%) foram muito mais frequentes que os erros analíticos (15%).

Causas de erros pré-analíticos

Os fatores pré-analíticos ocorrem tanto no paciente quanto na amostra antes da análise. Esses fatores podem ser subdivididos em fatores com ação *in vivo* (biológicos ou fisiológicos) e ação *in vitro* (manuseio da amostra e fatores de interferência). Alguns fatores fisiológicos estão além do nosso domínio. Eles incluem idade, sexo, raça e outros que podem ser controlados pelo estabelecimento de limites de referência apropriados. Outros fatores, como dieta, desnutrição, exercício, postura, variações diurnas e sazonais, ciclo menstrual e gravidez, têm de ser levados em conta na interpretação dos resultados.

A idade, o sexo e a raça do paciente influenciam os resultados de vários exames laboratoriais. A idade tem efeito notável sobre os valores de referência. Em recém-nascidos, a composição do sangue é influenciada pela sua maturidade. Os valores no adulto geralmente são usados como referência para comparação com os valores em crianças e idosos. A concentração da maioria dos constituintes dos exames se mantém constante entre a puberdade e a menopausa nas mulheres e entre a puberdade e a meia-idade nos homens. A concentração plasmática de muitos elementos aumenta nas mulheres após a menopausa. Os níveis de hormônios são influenciados pelo envelhecimento. No entanto, as variações de concentração são muito menos acentuadas que a resposta de um órgão endócrino a estímulos. Até a puberdade, há poucas diferenças dos dados laboratoriais entre meninos e meninas. Depois da puberdade, surgem as variações características dos níveis de hormônios sexuais.

O efeito da alimentação nos resultados laboratoriais é complexo e não se pode simplesmente dividi-lo nas categorias de “jejum” ou “não jejum” do paciente. O tipo de dieta (hiperlipídica, hipolipídica, vegetariana, desnutrição), o tempo decorrido desde a última refeição e aspectos alimentares específicos para cada exame podem influenciar alguns resultados. O consumo de cafeína, farelo de cereais, serotonina (consumo de frutas e hortaliças como banana, abacate e cebola), fitoterápicos (p. ex., *Aloe vera*, ruibarbo, sena, quinina e quinidina), o uso de drogas ilícitas, o consumo de etanol e o tabagismo podem induzir efeitos de curta e longa duração que alteram os resultados de vários analitos. É difícil distinguir entre os efeitos da raça e das condições socioeconômicas. O metabolismo de carboidratos e lipídios é diferente em negros e brancos. Negros, polinésios e indígenas norte-americanos têm menor tolerância à glicose que brancos.

Além das alterações hormonais comuns durante o ciclo menstrual, há elevação pré-ovulatória das concentrações de aldosterona e renina. No período da ovulação, os níveis séricos de colesterol são menores que em qualquer outra fase do ciclo menstrual. Na gravidez, observa-se um efeito dilucional decorrente do aumento do volume plasmático médio, que causa hemodiluição. A gravidez normal é caracterizada por importantes adaptações fisiológicas que modificam os valores de exames bioquímicos e hematológicos no sangue materno. Além disso, há oscilação temporal dos níveis de alguns analitos. Muitos analitos – como cortisol, tireotropina (TSH), hormônio do crescimento (GH), potássio, glicose, ferro e citocinas pró-inflamatórias – apresentam variação diurna. Hormônios como o hormônio luteinizante (LH), hormônio foliculoestimulante (FSH) e testosterona, liberados em salvas de curta duração (apenas dois minutos) dificultam as medições acuradas. Variações sazonais também afetam alguns analitos, como a vitamina D (nível mais alto durante o verão), o colesterol e os hormônios tireoidianos (níveis mais altos durante o inverno). A medição no nível do mar ou em altitude elevada também ocasiona variação dos níveis de alguns constituintes do sangue. O hematócrito (Ht), a hemoglobina (Hb) e a proteína C reativa (PCR) podem ser mais altos em grandes altitudes. Os níveis de renina plasmática, transferrina plasmática, creatinina urinária, depuração de creatinina e estriol plasmático caem com a elevação da altitude.

O estresse, tanto físico quanto mental, influencia a concentração de muitos constituintes plasmáticos, entre eles cortisol, aldosterona, prolactina, TSH, aldosterona, colesterol, glicose, insulina e lactato. A cegueira diminui a estimulação normal do eixo hipotalâmico-hipofisário. Consequentemente, podem ser observadas algumas características de hipopituitarismo e hipoadrenalismo. Em alguns indivíduos cegos, as variações diurnas normais do cortisol podem persistir; em outros, não. A febre provoca muitas respostas hormonais, assim como o choque e o traumatismo. O estresse de uma cirurgia reduz em 50% os níveis séricos de tri-iodotironina (T₃) em pacientes sem doença tireoidiana.

Transfusões e infusões também podem influenciar significativamente alguns valores laboratoriais. Durante uma infusão, não se deve fazer a coleta do sangue próximo ao local da infusão. Deve-se obter sangue do braço oposto. Depois da administração de uma emulsão gordurosa é preciso esperar no mínimo oito horas antes da coleta de sangue. Nos casos de transfusão sanguínea, o grau de hemólise e, por conseguinte, o aumento dos níveis de potássio, lactato desidrogenase (LDH) e hemoglobina livre, estão diretamente relacionados com o tempo de armazenamento do sangue transfundido.

A prática de exercícios como subir e descer correndo vários lances de escada ou atividades extenuantes, como exercitar-se em uma academia ou correr uma

maratona na noite anterior à coleta, pode influenciar os resultados de vários analitos. Para reduzir as variáveis pré-analíticas introduzidas pelo exercício, as pessoas devem ser instruídas a evitar atividades extenuantes na noite anterior ao exame e a não se exercitarem caminhando longas distâncias, correndo ou subindo escadas antes da coleta. Além disso, a lesão muscular associada ao traumatismo da cirurgia aumenta a atividade sérica de enzimas originárias do músculo esquelético, que pode persistir por vários dias.

Os volumes de plasma e líquido extracelular diminuem em alguns dias depois do início do repouso no leito. No repouso prolongado no leito, há retenção de líquido e os níveis de proteínas plasmáticas e albumina podem cair, em média, 0,5 e 0,3 g/dℓ, respectivamente. Por conseguinte, cai também a concentração de proteína ligada. Variações da postura durante a coleta de sangue podem influenciar a concentração de vários analitos medidos no soro ou no plasma. A mudança da posição de decúbito dorsal para a posição ortostática ou sentada pode deslocar a água do compartimento intravascular para o compartimento intersticial. Assim, aumenta a concentração de moléculas maiores, que não são filtráveis. Esses efeitos são acentuados em pacientes com tendência a edema, como na insuficiência cardiovascular e na cirrose hepática.

Entre as variáveis pré-analíticas controláveis, a coleta da amostra é a mais crucial. A maioria dos erros pré-analíticos se deve à coleta de amostras inaceitáveis por erro de identificação, volume insuficiente para o exame, proporção errada entre sangue total e anticoagulante e características da amostra (hemólise, coágulos, contaminação, coleta em frasco errado). A hemólise, a lipemia e a icterícia exercem efeitos variáveis nos exames e dependem do método de análise e do analito. O tempo e a temperatura de armazenamento da amostra, bem como as etapas de processamento no preparo do soro ou na separação de plasma ou células, podem introduzir variáveis pré-analíticas.

A aplicação de torniquete, pela redução da pressão abaixo da pressão sistólica, mantém a pressão de filtração efetiva nos capilares. Assim, há transferência de pequenas moléculas e líquido do espaço intravascular para o interstício. A aplicação de torniquete por mais de um minuto pode causar hemoconcentração de grandes moléculas incapazes de atravessar a parede dos capilares. Para minimizar os efeitos pré-analíticos do tempo de aplicação do torniquete, deve-se retirá-lo assim que a agulha penetrar na veia. Evitar que a mão fique fechada por muito tempo durante a flebotomia e não manter o torniquete por mais de um minuto são medidas que podem minimizar erros pré-analíticos.

Vários sais de heparina, ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e citrato de sódio são muito usados em laboratórios de análises clínicas. A heparina é o anticoagulante preferido nas amostras de sangue para dosagem de eletrólitos e outros exames bioquímicos de rotina. As diferenças óbvias entre os resultados de alguns analitos no soro e no plasma heparinizado estão relacionadas ao consumo de fibrinogênio e à lise de elementos celulares durante o processo de coagulação. O EDTA é o anticoagulante mais usado nas determinações hematológicas de rotina. Sua ação anticoagulante se deve à quelação de íons cálcio, necessários para o processo de coagulação. O citrato foi usado como anticoagulante na coleta de amostras de sangue destinadas a provas da coagulação, como tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial (TTP). Um laboratório que usa uma das concentrações (3,2% ou 3,8%) para determinar o TP em pacientes em terapia anticoagulante oral não deve alternar entre as formulações. Isso afetaria as razões normalizadas internacionais (INR) usadas para descrever os resultados do TP. O fluoreto de sódio e o iodoacetato de lítio foram usados, sozinhos ou combinados a anticoagulantes como oxalato de potássio, EDTA, citrato ou heparina lítica na coleta de sangue. Na ausência de inibidores glicolíticos, pode haver diminuição de até 24% do nível de glicose em uma hora após a coleta de sangue em neonatos, em contraste com a diminuição de 5% em indivíduos saudáveis quando a amostra é armazenada em temperatura ambiente. A razão anticoagulante-sangue é crucial para alguns exames laboratoriais. Em geral, a coleta de amostras de sangue menores que o volume nominal aumenta a molaridade efetiva do anticoagulante e induz alterações osmóticas que afetam a morfologia celular. Além disso, a ligação de analitos como cálcio ou magnésio iônico à heparina pode ser estimulada quando a concentração efetiva de heparina não fracionada é maior que a concentração normal de 14,3 U/mℓ de sangue.

Para o coagulograma é necessário conhecer ou ter acesso ao histórico do paciente, visto que muitos medicamentos anticoagulantes (varfarina, heparina e inibidores diretos da trombina) e a transfusão de hemoderivados, componentes do sangue e fatores da coagulação influenciam os resultados. Os fármacos de venda livre (com base no ácido acetilsalicílico) exercem efeito prolongado sobre as provas de função plaquetária. Além disso, o estado fisiológico do paciente é importante.

A qualidade das amostras enviadas ao laboratório de microbiologia é decisiva para a excelência da avaliação da amostra. As técnicas gerais de coleta e manuseio da amostra instituídas para maximizar a detecção de microrganismos e isolar patógenos relevantes das amostras obtidas de diferentes locais do corpo devem ser revistas com o laboratório antes da coleta. Além disso, a interpretação válida dos resultados da cultura só é possível quando a amostra obtida é apropriada para o processamento. Logo, é preciso ter cuidado para coletar somente as amostras que podem conter patógenos em vez de flora colonizadora ou contaminantes. As regras específicas para a coleta de material variam de acordo com a origem da amostra, mas existem vários princípios gerais. O transporte imediato das amostras para o laboratório de microbiologia é essencial para otimizar o resultado das culturas e a interpretação dos resultados. Atrasos no processamento podem ensejar a proliferação excessiva de alguns microrganismos ou a morte de outros mais exigentes. O ideal é que as amostras para cultura bacteriana cheguem ao laboratório de microbiologia dentro de 1 a 2 h após a coleta. Se a demora for inevitável, a maioria das amostras (com exceção de sangue, líquido cefalorraquidiano, líquido articular e culturas para *Neisseria gonorrhoeae*) deve ser refrigerada até ser transportada.

Erros analíticos

Durante muito tempo, os laboratórios de análises clínicas concentraram a atenção em métodos de controle de qualidade e programas de avaliação de qualidade voltados para os aspectos analíticos do exame. O erro total analítico (ou erro de medida) refere-se a erros do ensaio de todos os tipos resultantes do experimento de coleta de dados. A expectativa é de que haja algum erro, visto que nem todos os componentes de medida são iguais. Existem quatro tipos principais de erro experimental: aleatório (imprevisível), sistemático (uma direção), total (aleatório e sistemático) e idiossincrático (não metodológico).

Os erros causados por problemas analíticos diminuíram bastante com o tempo, mas há indícios de que, sobretudo no que diz respeito aos imunoenaios, a interferência pode ter grave impacto nos pacientes. As paraproteínas podem interferir em medidas químicas quando formam precipitados durante o procedimento de análise. Anticorpos heterofílicos são anticorpos humanos capazes de se ligar a anticorpos de animais. Podem causar problemas em imunoenaios, sobretudo em ensaios imunométricos, nos quais podem formar uma ponte entre os anticorpos de captura e detecção, com consequentes resultados falso-positivos na ausência de analito ou, se o analito estiver presente, falsa elevação da concentração medida. Muito raramente, os anticorpos heterofílicos também podem acarretar resultados falso-negativos ou falsamente baixos.

Níveis muito elevados de hormônios podem interferir com sistemas de imunoenaios e causar falsa redução dos níveis de analitos. Isso é atribuível ao “efeito gancho”, que representa a inibição da formação de imunocomplexos pela concentração excessiva de antígeno. Há proteínas bem conhecidas por formarem agregados com imunoglobulinas ou proteínas de alto peso molecular. Proteínas de importância clínica que podem ter formas “macro” – entre elas, amilase, creatinoquinase, LDH e prolactina – podem elevar os resultados quando se usam determinados exames laboratoriais, embora o paciente não tenha a doença clínica relacionada com a concentração elevada do analito.

A interferência com o imunoensaio *não* é específica para o analito e varia com o tempo. A duração pode ser longa em alguns pacientes e curta em outros. Essa interferência influencia muitas análises, mas não todas.

Os resultados errados também podem ser consequência de muitos fenômenos biológicos comuns causadores de variação analítica. Esses incluem crioaglutininas, *rouleaux*, efeitos de matriz osmóticos, aglutinação plaquetária, plaquetas gigantes, eritrócitos íntegros, eritrócitos nucleados, megacariócitos, inclusões hemáticas, crioproteínas, mucina circulante, leucocitose, hemólise *in vitro*, microcitose extrema, bilirrubinemia, lipemia e assim por diante.

Valores dos exames laboratoriais

Antes que um método seja realizado rotineiramente, é indispensável que os protocolos de avaliação desse método assegurem que o procedimento de medida satisfaça os critérios definidos, por exemplo, a acurácia (exatidão), a precisão e a estabilidade necessárias para atender às necessidades da população de pacientes do laboratório. Quatro indicadores são usados com frequência para determinar a fidedignidade de um exame laboratorial clínico. Dois deles, acurácia e precisão, refletem o desempenho do método de teste no dia a dia do laboratório. Os outros dois, sensibilidade e especificidade, indicam a capacidade do teste de distinguir entre doença e ausência de doença.

A acurácia e a precisão de cada método de teste são determinadas e monitoradas com frequência pelo laboratório de análises clínicas. Os dados de sensibilidade e especificidade são determinados por estudos de pesquisa e ensaios clínicos. Embora cada exame tenha suas próprias medidas de desempenho e usos apropriados, os exames laboratoriais são planejados para atingir a máxima precisão, acurácia, especificidade e sensibilidade possível.

Acurácia (exatidão) e precisão

“**Acurácia**” (**veracidade**) é a capacidade de um exame de medir o que afirma medir, e é definida como a proporção de resultados (positivos e negativos) corretos.

Precisão (**repetibilidade**) é a capacidade de um exame de apresentar o mesmo resultado quando repetido no mesmo paciente ou na mesma amostra. Os dois conceitos estão relacionados, mas são diferentes. Por exemplo, um exame pode ser preciso, mas não acurado se, em três ocasiões, produziu aproximadamente o mesmo resultado, mas esse resultado era muito diferente do valor real determinado por um padrão de referência.

A **sensibilidade** é definida como a capacidade do exame de identificar corretamente as pessoas que têm a doença. É o número de pessoas com resultado positivo e com a doença dividido pelo número total de pessoas com a doença. Um exame com alta sensibilidade tem poucos resultados falso-negativos. A **especificidade** é definida como a capacidade do exame de identificar corretamente as pessoas que não têm a doença. É o número de pessoas com resultado negativo e que não têm a

doença dividido pelo número total de pessoas que não têm a doença. Um exame com alta especificidade tem poucos resultados falso-positivos. A sensibilidade e a especificidade são mais úteis ao se avaliar um exame usado para rastreamento de uma população em geral. Essas características do exame também são interdependentes (Figura 1.1): o aumento da sensibilidade é acompanhado por diminuição da especificidade e vice-versa.

Os **valores preditivos** são importantes para avaliar a utilidade clínica de um exame para cada paciente. O **valor preditivo positivo (VPP)** é a probabilidade de doença em um paciente cujo teste é positivo. Por outro lado, o **valor preditivo negativo (VPN)** é a probabilidade de que o paciente não tenha doença se o resultado do exame for negativo.

O VPP e a sensibilidade dos exames são complementares na avaliação dos resultados verdadeiro-positivos. Supondo que o exame seja positivo, o VPP é a probabilidade de que haja doença, ao contrário da sensibilidade, que é, supondo que haja doença, a probabilidade de que o exame seja positivo. Do mesmo modo, o VPN e a especificidade são complementares na avaliação dos resultados verdadeiro-negativos. Supondo que o exame seja negativo, o VPN é a probabilidade de ausência da doença. Isso é o contrário da especificidade, que é, supondo que não haja doença, a probabilidade de que o exame seja negativo. (Ver mais informações na Figura 1.1.) Os valores preditivos dependem da prevalência de uma doença em uma população. Um exame com determinada sensibilidade e especificidade pode ter diferentes valores preditivos em diferentes populações de pacientes. Se o exame for usado em uma população com alta prevalência de doença, o VPP será elevado; o mesmo exame terá um baixo VPP quando usado em população com baixa prevalência da doença.

		Há realmente doença?	
		Sim	Não
O exame indica que há doença?	Sim	Verdadeiro-positivo A	Falso-positivo B
	Não	Falso-positivo C	Verdadeiro-negativo D

Sensibilidade	= A/(A+C)
Especificidade	= D/(B+D)
VPP	= A/(A+B)
VPN	= D/(C+D)

Figura 1.1 Sensibilidade, especificidade e valores preditivos em exames laboratoriais. VPN, valor preditivo negativo; VPP, valor preditivo positivo.

As **razões de verossimilhança (RV)** são outro modo de avaliação da acurácia de um exame no ambiente clínico. Também são independentes da prevalência da doença. A RV indica o quanto um determinado resultado do teste diagnóstico aumenta ou reduz as chances de uma doença em relação à probabilidade da doença. Cada exame é caracterizado por duas RV: positiva (RVP) e negativa (RVN). A RVP informa as chances da doença se o resultado do exame for positivo e a RVN informa as chances de doença se o resultado for negativo.

$$RVP = \text{Sensibilidade} / (1 - \text{Especificidade})$$

$$RVN = (1 - \text{Sensibilidade}) / \text{Especificidade}$$

A RV maior que 1 aumenta a chance de que a pessoa tenha a doença-alvo, e, quanto maior é a RV, maior é esse aumento da chance. Por outro lado, uma RV menor que 1 diminui a chance de que o paciente tenha a doença-alvo.

Curvas de característica de operação do receptor

As curvas de característica de operação do receptor (ROC) possibilitam a identificação do valor de corte (*cut-off*) que minimiza tanto resultados falso-positivos quanto falso-negativos. Na curva ROC, a sensibilidade é representada no eixo y e 1 – especificidade, no eixo x. A aplicação de diversos valores de corte à mesma população de referência possibilita a geração da curva. O exame perfeito teria um valor de corte que permitisse a divisão exata das populações doente e não doente (*i. e.*, um valor de corte com sensibilidade de 100% e especificidade de 100%). O resultado seria um ângulo reto com fulcro no ângulo superior esquerdo extremo ($x = 0, y = 1$). Esse caso, porém, é muito raro. Na maioria dos casos, a sensibilidade aumenta e a especificidade diminui da esquerda para a direita na curva ROC.

O cálculo da área sob a curva ROC possibilita a comparação de diferentes exames. O exame perfeito tem área sob a curva (AUC) igual a 1. Portanto, quanto mais próxima de 1 estiver a AUC, melhor é o exame. Da mesma maneira, quando se quer conhecer o valor de corte de um exame que minimiza resultados falso-positivos e falso-negativos (e, portanto, maximiza a sensibilidade e a especificidade), deve-se selecionar o ponto na curva ROC mais próximo do ângulo superior esquerdo ($x = 0, y = 1$).

No entanto, encontrar o equilíbrio certo entre sensibilidade e especificidade ideais pode não significar a minimização simultânea de resultados falso-positivos e falso-negativos em todas as situações. Por exemplo, no rastreamento de uma doença fatal, mas curável, pode ser desejável aceitar mais falso-positivos (menor especificidade) em troca de menos falso-negativos (maior sensibilidade). As curvas ROC possibilitam uma avaliação mais complexa de um exame e dos possíveis valores de corte, mas não são os árbitros definitivos do ajuste da sensibilidade e da especificidade.

Erros pós-analíticos

Aproximadamente 70 a 80% do prontuário do paciente consistem em resultados dos exames laboratoriais. Os erros pós-analíticos dependem da criação e do desenvolvimento dos processos e procedimentos que garantirão o registro correto e imediato dos resultados no prontuário do paciente, com os valores de referência corretos e a interpretação apropriada do resultado. A transcrição manual e a comunicação por telefone devem ser desencorajadas, pois estão sujeitas a erros de transcrição do receptor. A introdução de um sistema de prescrição eletrônica nos hospitais eliminou alguns erros, mas não o risco de troca e erro de identificação de pacientes.

► Valores de referência

O termo “valores de referência” praticamente substituiu a designação obsoleta “valores normais”. Os exames laboratoriais costumam ser comparados a valores de referência antes que os profissionais de saúde façam avaliações fisiológicas e diagnósticas ou que escolham a conduta a ser tomada. Essas comparações podem ser transversais ou longitudinais. A comparação transversal é a comparação do resultado de um analito de um paciente com os valores desse analito obtidos em um grupo de indivíduos aparentemente saudáveis. Esse tipo é conhecido como valores de referência “baseados na população”. Outro exemplo de comparação transversal ocorre quando o resultado de um paciente é comparado a um valor fixo ou de corte. Existem dois tipos de valores de referência com base na população. O tipo mais comum é derivado de uma amostra de referência de pessoas em boas condições de saúde (associado à saúde). O outro tipo de valores de referência foi denominado “baseado em decisão” e define limites de decisão específicos usados por médicos no diagnóstico ou no tratamento dos pacientes. As comparações longitudinais são aquelas em que um valor recente de um paciente é comparado aos valores anteriores para o mesmo analito. Essa comparação pode ajudar a detectar uma alteração do estado de saúde.

A comparação dos resultados do paciente com um valor de referência na população ou com os valores de corte é usada para fins de diagnóstico ou rastreamento.

A variação do valor de referência ao longo de um período é usada no monitoramento de pacientes. Tanto os limites de referência saudáveis quanto os limites de referência associados à doença são importantes para a interpretação clínica dos resultados e variam de um laboratório para outro. Essas variações podem ser causadas por procedimentos de processamento pré-analíticos, populações de indivíduos saudáveis, variações biológicas aleatórias inerentes, plataformas de análise ou imprecisão analítica existente quando tenham sido determinados os valores de referência.

É difícil definir os limites decisivos para a classificação ideal dos pacientes nas categorias “doença” ou “saudável”. A maioria das doenças não apresenta distribuição homogênea, mas um *continuum* de formas leves e graves. Vários modelos e ferramentas estatísticos já foram elaborados para formalizar o processo de decisão médica, mas a maioria dos modelos não inclui as diferenças metodológicas dos valores dos exames laboratoriais. A principal utilidade para os profissionais de saúde dos valores de referência baseados em uma população saudável é possibilitar uma avaliação rudimentar da possibilidade de que o valor do teste em um paciente específico seja diferente dos valores normalmente encontrados em indivíduos saudáveis semelhantes. As diretrizes de tomada de decisão médica usam um intervalo de referência padrão de 95%. Quando o intervalo de referência saudável inclui o intervalo central de 95% dos indivíduos saudáveis semelhantes, a chance de encontrar um valor fora do intervalo de referência em indivíduo saudável semelhante é menor que 1 em 20. Convencionalmente, um limite comum de aceitabilidade é calculado pela média de dados populacionais ± 2 desvios padrões (DP), porque inclui cerca de 95% das observações que devem ser “normais”. Com essa convenção, é essencial lembrar que 5% (geralmente, 2,5% na extremidade inferior e 2,5% na extremidade superior) dos resultados podem estar fora do limite de ± 2 DP, mesmo em uma população saudável “normal”. Um bom exemplo disso é o uso de vários exames bioquímicos para rastreamento de pessoas reconhecidamente sem doença. A probabilidade de anormalidade de algum exame é de aproximadamente 2 a 5%, e a probabilidade de doença se o exame de rastreamento for anormal costuma ser baixa (0 a 15%). A frequência de exames anormais é de 1,5% (albumina) a 5,9% (glicose), indo até 16,6% para o sódio. De acordo com as expectativas estatísticas, quando se faz uma série de oito exames em um programa de saúde multifásico, 25% dos pacientes têm um ou mais resultados anormais; quando a série inclui 20 exames, 55% têm uma ou mais anormalidades.

Nos laudos qualitativos (p. ex., positivo, negativo), os limites (cortes) de decisão ideais podem ser determinados por análises da curva ROC. Se o resultado falso positivo acarretar um desfecho mais prejudicial, os limites de decisão devem ser afastados do ideal segundo a curva ROC em uma direção que minimize diagnósticos falso-positivos. Da mesma maneira, se o resultado falso-negativo for mais perigoso, os limites de decisão devem ser modificados para minimizar os diagnósticos falso-negativos. Embora os limites de decisão sejam ferramentas melhores que os valores de referência para avaliar o valor diagnóstico de exames laboratoriais, existem alguns pontos negativos. Primeiro, os limites de decisão não levam em conta o grau de desvio de um resultado acima ou abaixo do limite de decisão. Um resultado um pouco acima do limite é considerado positivo da mesma maneira que outro que esteja muito acima do limite, enquanto um resultado pouco abaixo do limite de corte é considerado negativo.

Exame certo no momento certo pelo motivo certo

Assim como o valor absoluto de um resultado, ao interpretar o resultado de um exame ou a variação de resultados sequenciais é preciso levar em conta a situação clínica, as modificações recentes da conduta e os resultados anteriores. A repetição excessiva dos exames é inútil, e a sobrecarga aumenta a possibilidade de erros do laboratório. Os intervalos entre os exames devem ser determinados pela condição clínica do paciente. Valores laboratoriais negativos (ou qualquer outro tipo de exame) não excluem necessariamente um diagnóstico clínico. Os exames só devem ser solicitados quando modificam o diagnóstico, o prognóstico, o tratamento ou a conduta. Resultados errados ou variações individuais isoladas dos resultados podem causar a síndrome de Ulisses¹ e redundar em perda de tempo, dinheiro e paz de espírito.

¹ N.R.T.: A síndrome de Ulisses é uma complicação de resultados falso-positivos que desencadeiam uma investigação diagnóstica agressiva para elucidar aquilo que, na verdade, não é uma doença.

2

Exames Laboratoriais

L.V. Rao, Liberto Pechet, Amanda Jenkins, Edward I. Ginns, Marzena Galdzicka, Guy Vallaro, Charles Kiefer e Patricia Minehart Miron

1,5-anidroglucitol, 16
11-desoxicortisol, 17
17-cetosteroides, urina (17-KS), 17
17 α -hidroxiprogesterona, 19
5,10-metilenotetraidrofolato redutase (MTHFR), análise molecular de, 19
5 γ '-nucleotidase (5'-ribonucleotídeo fosfoidrolase, 5'-NT), 20
Ácido 5-hidroxindolacético, urina, 20
Ácido acetilsalicílico, 21
Ácido homovanílico, urina, 21
Ácido metilmalônico, 22
Ácido úrico (2,6,8 trioxipurina, urato), 23
Ácido úrico, urina, 25
Ácido vanililmandélico, urina, 26
Ácidos graxos, livres, 26
ACTH, teste de supressão da secreção hipofisária com dexametasona, 27
 Teste com altas doses: teste noturno (8 mg), 28
 Teste com altas doses: teste padrão de 2 dias (8 mg), 28
 Teste com baixas doses: teste de triagem noturno com 1 mg, 29
 Teste com baixas doses: teste padrão de 2 dias (2 mg), 29
Adiponectina, 29
Agregação plaquetária, 30
Albumina, soro, 31
Alcoóis (voláteis, solventes), 33
Aldosterona, 34
Alfa₁-antitripsina (AAT, inibidor da alfa₁-tripsina, inibidor da alfa₁-proteinase), 34
Alfetoproteína (AFP) como marcador tumoral, soro, 35
Alucinógenos, 36
Amilase, 37
Amilase, urina (razão de depuração [*clearance*] da amilase:creatinina [ALCR]), 39
Aminotransferases (AST, ALT), 40
Amniocentese, 41
Amônia (NH₃ sanguínea, NH₃, NH₄), 42
Amostra de sangue fetal (coleta percutânea de amostra de sangue umbilical [PUB], cordocentese, 43
Amostra de vilosidades coriônicas, 43
Análise de variantes de hemoglobina, 43
Análise genética molecular pré-natal (análise pré-natal de DNA), 45
Androstenediona, soro, 46
Anfetaminas, 46
Angiotensina II, 47
Antiarrítmicos, 48
Antibióticos, 48
Anticoagulante lúpico, 49
Anticoagulante lúpico, pesquisa de, 51
Anticoagulantes, circulantes, 51
Anticoagulantes, pesquisa de sensibilidade genética a, 52
Anticonvulsivantes, 52
Anticorpo anticitoplasma de neutrófilo, 53
Anticorpo antifator intrínseco, 55
Anticorpo antinuclear, 56
Anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico, IgG, 58
Anticorpo IgA antitransglutaminase tecidual (tTG-IgA), 59
Anticorpos anticardioplipina, 60
Anticorpos antiespermatozoide (direto), 62
Anticorpos antiigliadina (desamidada), IgG e IgA, 62
Anticorpos antiplaquetários, 63
Antidepressivos, 64
Antígeno carcinoembrionário, 65
Antígeno prostático específico, total e livre, 66
Antiglobulina, testes direto e indireto, 68
Anti-hipertensivos, 69
Anti-inflamatórios, 69
Antineoplásicos, 70
Antipsicóticos, 70
Antitrombina, 71
Apolipoproteínas A-1 e B, 71
Atividade da renina plasmática, 73
Autoanticorpos anti-ilhotas pancreáticas (AAI), 75
Autoanticorpos antitireoidianos, 76
Benzodiazepínicos, 77
Beta-2 microglobulina, soro, urina, líquido cefalorraquidiano, 78
Beta-hidroxibutirato, 79
Bicarbonato, sangue, 80

Bilirrubinas; total, direta e indireta, 81

Biopsia fetal, 83

Broncodilatadores, 83

Cálcio, ionizado, 83

Cálcio, total, 84

Cálcio, urina, 87

Calcitonina, 88

Cannabis sativa (maconha), 89

Captação de iodo radioativo pela tireoide (RAIU), 90

Carboxi-hemoglobina (monóxido de carbono, COHb, HbCO), 91

Catecolaminas, soro, 92

Ceruloplasmina, 93

Chumbo, 94

Cininogênio de alto peso molecular e pré-caliceína (fator de Fletcher), 95

Cistatina C, 95

Cistina, urina, 96

Citogenética pré-natal: hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) e análise cromossômica, 97

Citogenética: hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), análise cromossômica e cariotipagem, 98

Citomegalovírus, análise molecular quantitativa, 98

Cloreto, 99

Cloreto, urina, 100

Coagulação, fatores da, 101

Coagulação, tempo de (tempo de coagulação de Lee-White), 104

Cobre, 104

Cocaína, 105

Colestase, provas enzimáticas (ALP, 5'-nucleotidase, GGT, LAP), 106

Colesterol, lipoproteína de alta densidade, 107

Colesterol, lipoproteína de baixa densidade (LDL), 108

Colesterol, total, soro, 110

Colinesterase (pseudocolinesterase), 111

Concentração de hemoglobina corpuscular média, 112

► **CONTAGEM CELULAR, ANÁLISE DE LÍQUIDOS CORPORAIS, 113**

Líquido cerebrospinal (LCS), 113

Outros líquidos corporais: espaços pleural, pericárdico e peritoneal, 114

Cooximetria, 115

Cortisol livre, na urina de 24 h, 116

Cortisol, saliva, 117

Cortisol, soro, 117

Creatina, 118

Creatinina com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), 118

Creatinina, depuração (*clearance*) da (CrCl), 120

Creatinina, urina, 121

Creatinoquinase, total, 122

Creatinoquinase, isoenzima MB (CK-MB), 124

Creatinoquinase, isoenzimas (CK-BB, CK-MM, CK-MB), 126

Creatinoquinase, macroenzima,, 127

Crioaglutininas, 128

Criofibrinogênio, 128

Crioglobulinas, 129

Cristais, líquido sinovial, 130

Cromogranina A, plasma, 133

Desidroepiandrosterona, soro (DHEA, DHEA não conjugada), 133

Desidroepiandrosterona, sulfato de (DHEA-sulfato), soro, 134

Desidrogenase láctica, 136

Deteção da mutação V617F no gene JAK2, 137

Digoxina, 138

Dímeros D, 139

Dióxido de carbono, total, 140

Doença de Gaucher, análise molecular do DNA, 141

Doença de Tay-Sachs, análise molecular do DNA, 141

Enolase neurônio-específica (NSE), 142

Ensaio para mutação molecular da protrombina G20210A, 143

Ensaio para mutação na hemocromatose hereditária, 143

Enzima conversora de angiotensina (ECA, quinase II), 144

Eritrócitos: contagem e morfologia, 145

Esfregaço de sangue periférico, 147

Epermograma, 148

Estradiol, não conjugado, 149

Estrogênio/progesterona, receptores de, 149

Estrogênios (totais), soro, 150

Estrona, 152

Etilenoglicol, 154

Excreção de iodo, urina de 24 h, 154

Fármacos cardiovasculares (ver também digoxina), 155

Fator de crescimento insulino-símile-I (IGF-I), 157

Fator de crescimento insulino-símile-II, 158

Fator reumatoide, 159

Fator V de Leiden, análise molecular, 160

Fator VIII (fator anti-hemofílico), 161

Fator XI, 162

Fator XII (fator de Hageman), 162

Fator XIII, 163

Ferritina, 163

Ferro (Fe), 164

Ferro, capacidade total de ligação, 165

Ferro, saturação, 166

Fibrinogênio (fator I), 167

Fibrinogênio, produtos de degradação do, 168
Fibronectina, fetal (FNf), 168
Fibrose cística, teste para mutação da, 169
Folato, sérico e eritrocitário, 170
Fosfatase ácida, 171
Fosfatase alcalina, 172
Fosfatase alcalina leucocitária, 174
Fosfatidilglicerol (PG), 175
Fosfato, sangue, 176
Fosfolipase A2 associada à lipoproteína, 178
Fosfolípidios, 178
Fósforo, urina, 179
Frutosamina, soro, 180
Frutose do sêmen, 181
Galactose-1-fosfato uridiltransferase, 181
Gamaglutamiltransferase, 182
Gasometria arterial, pH, 183
Gastrina, 184
Glicose, líquido cefalorraquidiano, 185
Glicose, sangue total, soro, plasma, 186
Glicose, teste oral de tolerância, 189
Glicose, urina, 190
Glicose-6-fosfato desidrogenase, 191
Globulina de ligação da tiroxina (TBG), 192
Globulina de ligação dos hormônios sexuais, 193
Glucagon, 194
Glucagon, teste de estimulação do, 194
Gonadotropina coriônica humana, 195
Grelina, 196
Haptoglobina, 196
Hematócrito, 197
Hemoglobina, 198
Hemoglobina corpuscular média, 198
Hemoglobina glicada (hemoglobina glicosilada, HbA1c), 199
Hemograma completo, 200
Heparina, ensaios para trombocitopenia induzida por, 200
Hiato aniônico, 201
Hiato osmolal, 202
Hibridização genômica comparativa de arranjos (aCGH) (análise genômica de microarranjos), 203
Homocisteína, 203
Hormônio adrenocorticotrófico, 204
Hormônio antidiurético, 205
Hormônio do crescimento, 206
Hormônio liberador de corticotropina, 207
Hormônio liberador de corticotropina, teste de estimulação com, 208
Hormônio liberador de tireotropina, teste de estimulação com, 209
Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH, somatocrina), 211
Hormônio luteinizante, 211
Hormônio tireoestimulante, 211
Hormônios foliculoestimulante e luteinizante, soro, 213
Identificação de portador de doença genética, 214
IgG:albumina, razão, LCS, 215
Imunoglobulina A, 215
Imunoglobulina D, 217
Imunoglobulina E, 218
Imunoglobulina G, 219
Imunoglobulina M, 220
Imunoglobulinas, cadeias leves livres, soro, 221
Imunossupressores, 223
Índice de anisocitose, 224
Inibidor do ativador do plasminogênio 1, 224
Inibinas A e B, soro, 225
Insulina, 226
Insulina, teste de tolerância à, 227
Insulina:peptídeo C, razão, 228
Lactato desidrogenase, isoenzimas da, 229
Lactato, sangue, 231
Lecitina:esfingomielina, razão, 232
Leptina, 233
Leucina aminopeptidase, 233
Leucócitos, contagem total e diferencial, 234
Leucócitos, inclusões e anormalidades morfológicas dos, 235
Lipase, 236
Magnésio, 237
Magnésio, urina, 239
Marcador tumoral-125, soro, 240
Marcador tumoral 15-3 (CA 15-3), 241
Marcador tumoral 19-9, 242
Marcador tumoral 27-29 (CA 27-29), 243
Maturidade pulmonar fetal (MPF), pesquisa com luz polarizada, 243
Medula óssea, análise da, 244
Metais pesados, 245
Metanefrinas, urina, 246
Metotrexato, 247
Microalbumina, urina, 247
Mieloperoxidase, plasma, 248
Mioglobina, 249
Neutrófilos, pesquisa de disfunção, 250

Nicotina/cotina, 251
Opiáceos, 251
Opioides, 251
Osmolalidade, soro e urina, 253
Paracetamol (N-acetil-p-aminofenol; APAP), 255
Paratormônio, 255
Peptídeo C, 256
Peptídeo natriurético cerebral, 257
Peptídeo relacionado com o paratormônio, 258
Pesquisa de anormalidades cromossômicas fetais e defeitos do tubo neural, 264
Pesquisa de sangue oculto nas fezes, 264
Piruvatoquinase eritrocitária, 265
Plaquetas, 266
Plaquetas, teste de avaliação funcional, *in vitro*, 267
Plasminogênio, 267
Pleura, biópsia com agulha (tórax fechado), 267
Polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP), 268
Potássio, 268
Potássio, urina, 271
Pré-albumina, 272
Pré-natal (triagem integrada/sequencial no 1º e no 2º trimestres), 273
Pré-natal, 1º trimestre, 274
Pré-natal, 2º trimestre, 274
Pressão parcial de dióxido de carbono (P_{CO_2}), sangue, 275
Pressão parcial de oxigênio, sangue, 276
Progesterona, 277
Proinsulina, 278
Prolactina, 278
Proteína (total), soro, 280
Proteína (total), urina, 281
Proteína β -traço, 282
Proteína C, 283
Proteína C reativa, alta sensibilidade, 284
Proteína de ligação do fator de crescimento insulino-símile-3 (IGFBP), 285
Proteína S, 287
Proteína, líquido cefalorraquidiano, 288
Proteínas séricas, eletroforese/imunofixação das, 288
Proteínas, urina, eletroforese/imunofixação das, 291
Prova de afoiçamento (prova de falcização), 292
Razão de ligação do hormônio tireóideo (THBR), 293
Resistência à proteína C ativada (RPCA), 294
Reticulócitos, 294
Retração do coágulo, 295
Salicilatos (ácido acetilsalicílico), 295
Sedativo-hipnóticos, 296
Serotonina, sangue, 298
Sódio (Na), 299
Sódio, urina, 299
Substância de inibição mülleriana, 300
 T_3 reversa (rT_3), tri-iodotironina, reversa, 301
Tempo de coagulação ativado, 302
Tempo de protrombina e Razão Normalizada Internacional (IRN), 302
Tempo de reptilase, 303
Tempo de sangramento, 304
Tempo de trombina, 305
Tempo de tromboplastina parcial (TTP, TTPa), 305
Teofilina (1,3-dimetilxantina), 307
Teste com metirapona, 307
Teste de compatibilidade pré-transfusão, 309

► **TESTE DE COOMBS (ANTIGLOBULINA), 311**

Teste de Coombs direto, 311
Teste de Coombs indireto, 311
Teste de estimulação com ACTH (cosintropina), 312
Teste de formação de roseta, 314
Teste de Kleihauer-Betke, 314
Teste de privação de água, 315
Teste do suor quantitativo por iontoforese com pilocarpina, 316
Testosterona, total, livre, biodisponível, 317
Tireoglobulina (Tg), 320
Tiroxina, livre (FT_4), 322
Tiroxina, total (T_4), 323
Transferrina, 326
Triglicerídios, 327
Tri-iodotironina (T_3), 328
Tri-iodotironina (T_3), captação em resina, 329
Tromboelastograma, 330
Troponinas, troponina I e troponina T (cardioespecíficas), 330
Ureia sanguínea, 332
Ureia, urina, 333
Ureia:creatinina, razão, 333
Urina, exame completo, 334
Velocidade de hemossedimentação, 337
Viscosidade, soro, 338
Vitamina A (retinol, caroteno), 338
Vitamina A, teste de dose-resposta relativa (RDR), 340
Vitamina B₁ (tiamina), 340

Vitamina B₁₂ (cianocobalamina, cobalamina), 341
Vitamina B₂ (riboflavina), 343
Vitamina B₆ (piridoxina), 343
Vitamina C (ácido ascórbico), 345
Vitamina D, 1,25-di-hidroxi, 345
Vitamina D, 25-hidroxi, 346
Vitamina E (alfatocoferol), 348
Volume corpuscular médio, 349
Volume plaquetário médio, 350
Zinco (Zn), 350

Este capítulo descreve os exames laboratoriais mais comumente solicitados em soro, plasma e sangue total, apresentados por ordem alfabética. O título em cada entrada é a designação convencional mais usada nos EUA. Quando apropriado, são fornecidos nomes alternativos, definição, valores de referência, uso clínico, interpretação, limitações e leituras sugeridas. Os exames de microbiologia, como culturas laboratoriais, foram organizados em um capítulo separado, Pesquisa de Doenças Infecciosas (Capítulo 3). A base dos ensaios moleculares atuais é considerada no capítulo Doenças Hereditárias e Genéticas (Capítulo 11).

É importante assinalar que muitos desses exames estão disponíveis em testes *point-of-care* (POCT). A principal vantagem do POCT (teste laboratorial remoto) é a redução do tempo de internação. Entretanto, é também necessário considerar as desvantagens do POCT, como a confiabilidade da interpretação reduzida em razão da menor sensibilidade e suscetibilidade dos exames à interferência de substâncias. Outras questões incluem assegurar a competência do profissional, a garantia da qualidade, o manejo dos dados e os custos.

1,5-anidroglucitol

► Definição

- O 1,5-anidroglucitol (1,5-AG), algumas vezes conhecido como GlycoMark[®], é um monossacarídeo que exibe semelhança estrutural à glicose
- A principal fonte nos seres humanos é a dieta, sobretudo carnes e cereais. Além disso, 10% do 1,5-AG provém de síntese endógena. Em geral, não é metabolizado e, nos indivíduos saudáveis, alcança uma concentração plasmática estável, que reflete um equilíbrio dinâmico entre ingestão e excreção urinária
- **Valores de referência:** 10,7 a 32,0 µg/mℓ em homens; 6,8 a 29,3 µg/mℓ em mulheres.

► Uso

- Usado clinicamente para monitorar o controle a curto prazo da glicemia em diabéticos
- Marcador útil para a hiperglicemia pós-prandial
- Ainda está sendo avaliado se o 1,5-AG é um marcador complementar da HbA_{1c}.

► Interpretação

Valores elevados

- O 1,5-AG pode estar elevado durante a hiperalimentação IV.

Valores diminuídos

- Indivíduos com limiares renais de glicose acentuadamente diferentes de 180 mg/dℓ (p. ex., insuficiência renal crônica, gravidez e diálise) e aqueles submetidos a esteroideoterapia
- Os inibidores da α-glicosidase podem diminuir o 1,5-AG, interferindo na sua absorção intestinal.

► Limitações

- Em pacientes com diabetes melito (DM) mal controlado, o 1,5-AG é menos sensível a alterações modestas do controle glicêmico devido à glicosúria contínua.

11-desoxicortisol

► Definição

- O 11-desoxicortisol, também conhecido como cortodoxona, corticosterona e composto S, é um esteroide e precursor imediato na produção de cortisol. Pode ser sintetizado a partir da 17-hidroxiprogesterona
- A excreção na urina está incluída nas determinações dos esteroides 17-cetogênicos e 17-OHKS de Porter-Silber, que originalmente eram usados para fornecer alguma medida da produção de cortisol. A dosagem direta do cortisol substituiu as determinações dos 17-KS e 17-OHKS
- **Valores de referência:** < 50 ng/dℓ nos homens; < 33 ng/dℓ nas mulheres.

► Uso

- Diagnóstico e monitoramento da resposta terapêutica na HSRC em razão da deficiência de 11β-hidroxilase
- Avaliação da resposta das suprarrenais no teste com metirapona; o resultado após estimulação com metirapona é superior a 8.000 ng/dℓ .

► Interpretação

Valores elevados

- Os valores estão aumentados na HSRC (deficiência de P450c11) e após a administração de metirapona em indivíduos normais.

Valores diminuídos

- Os valores estão diminuídos na insuficiência suprarrenal.

► Limitações

- Pacientes com mixedema, algumas gestantes e mulheres em uso de contraceptivos orais não respondem de modo satisfatório durante o teste.

17-cetosteroides, urina (17-KS)

► Definição

- A pesquisa de 17-cetosteroides na urina (17-KS) é uma prova de função suprarrenal

- A determinação dos níveis séricos de sulfato de desidroepiandrosterona é um exame alternativo e mais específico da função androgênica das glândulas suprarrenais
- **Valores de referência:** dependem do sexo e da idade (Tabela 2.1).

Tabela 2.1	Valores de referência para 17-cetosteroides na urina.
Idade	Valores (mg/dia)
Homens	
0 a 11 meses	1,0 a 1
1 a 5 anos	1,1 a 2
6 a 10 anos	1,1 a 4,4
11 a 12 anos	1,3 a 8,5
13 a 16 anos	3,4 a 9,8
17 a 50 anos	5,3 a 17,6
≥ 51 anos	4,1 a 12,1
Mulheres	
0 a 11 meses	1,0 a 1
1 a 5 anos	1,1 a 2
6 a 10 anos	1,4 a 3,9
11 a 12 anos	3,8 a 9,5
13 a 16 anos	4,5 a 17,1
17 a 50 anos	4,4 a 14,2
≥ 51 anos	3,2 a 10,6

► Uso

- Avaliação da produção de glicocorticoides e função neuroendócrina
- Avaliação da função suprarrenal androgênica e testicular em homens normais e, principalmente, da secreção androgênica das suprarrenais em mulheres normais.

► Interpretação

Valores elevados

- Tumor suprarrenal
- Hiperplasia suprarrenal congênita (muito rara)
- Síndrome de Cushing
- Câncer de ovário
- Câncer testicular
- Disfunção ovariana (doença do ovário policístico).

Valores diminuídos

- Doença de Addison
- Castração
- Hipopituitarismo
- Mixedema
- Nefrose.

► Limitações

- Diversas substâncias podem interferir nesse exame
 - Diminuições podem ser causadas por: carbamazepina, cefaloridina, cefalotina, clormerodrina (derivado de mercúrio), digoxina, glicose, metirapona, promazina, propoxifeno, reserpina e outras
 - Aumentos podem ser causados por: acetona, acetofenida, ácido ascórbico, cloranfenicol, clorotiazida, clopromazina, cloxacilina, dexametasona, eritromicina, etinamato, etriptamina, meticilina, metiprilona, morfina, oleandomicina, oxacilina, penicilina, fenaglicodol, fenazopiridina, fenotiazina, piperidina, quinidina, secobarbital, espironolactona e outras.

17α-hidroxiprogesterona

► Definição

- A 17α-hidroxiprogesterona, também conhecida como hidroxiprogesterona, é um esteroide de 21 carbonos produzido pelas glândulas suprarrenais – bem como pelos ovários, pelos testículos e pela placenta –, que atua como precursor biossintético do cortisol
- **Valores de referência:** 18 a 469 ng/dℓ (Tabela 2.2).

Tabela 2.2	Valores de referência para a 17α-hidroxiprogesterona.	
Grupo de pacientes	Mediana (ng/dℓ)	Faixa (ng/dℓ)
Homens (20 a 59 anos)	143	60 a 342
Mulheres		
Fase folicular	67	19 a 182
Fase lútea	210	22 a 469
Em uso de contraceptivos orais	79	18 a 251
Pós-menopausa	46	20 a 172

► Uso

- Diagnóstico e tratamento de hiperplasia suprarrenal congênita (HSRC), hirsutismo e infertilidade.

► Interpretação

Valores elevados

- Fase lútea da menstruação e gravidez, durante as quais ocorre elevação
- O tipo mais comum de HSRC, em que a deficiência da enzima 21-hidroxilase bloqueia a síntese normal de cortisol, resulta em aumento compensatório na secreção de ACTH, acarretando níveis elevados.

► Limitações

- A 17 α -hidroxiprogesterona circulante normalmente exibe um padrão diurno semelhante ao do cortisol, com valores mais elevados no início da manhã do que no final da tarde. Por esse motivo, a hora da coleta deve ser padronizada
- Níveis espuriamente elevados são algumas vezes observados em prematuros e em recém-nascidos enfermos, devido à interferência de outros metabólitos esteroides. O sulfato de 17 α -hidroxipregnenolona (reatividade cruzada percentual: 3,8%) foi identificado como a substância de interferência mais significativa nos ensaios diretos
- Foi constatado que os níveis de 17 α -hidroxiprogesterona em mulheres com HSRC de início tardio superpõem-se àqueles encontrados em mulheres com hirsutismo e oligomenorreia que não apresentam o distúrbio. Consequentemente, é importante determinar os níveis de 17 α -hidroxiprogesterona estimulados pelo ACTH em mulheres sob suspeita de HSRC de início tardio.

5,10-metilenotetraidrofolato redutase (MTHFR), análise molecular de

► Definição

- Mutações, *C677T* e *A1298C*, no gene da 5,10-metilenotetraidrofolato redutase (*MTHFR*) aumentam o risco de trombose e de outras doenças cardiovasculares, em consequência da concentração plasmática elevada de homocisteína
- **Valores normais:** negativo ou ausência de mutações.

► Uso

- Suspeita de HSRC, homocistinúria, defeitos do tubo neural, aborto espontâneo ou deficiência de MTHFR.

► Limitações

- Os resultados de um teste genético podem ser afetados por rearranjos do DNA, transfusão sanguínea, transplante de medula óssea ou outros eventos raros.

5'-nucleotidase (5'-ribonucleotídeo fosfoidrolase, 5'-NT)

► Definição

- Essa enzima hepática ligada à membrana está aumentada quando existem doenças do fígado, sobretudo se houver comprometimento do trato hepatobiliar
- O aparecimento da 5'-NT no soro deve-se à colestase, e sua importância é semelhante a da ALP e da GGT. Entretanto, a 5'-NT não sofre indução farmacológica, como a GGT e a ALP, tampouco é passível de confusão com outras fontes da enzima, como ocorre com a ALP
- **Valores de referência:** 2,0 a 8,0 U/ ℓ

► Uso

- Diagnóstico de doença hepática colestática, particularmente quando a GGT e a ALP podem estar falsamente elevadas, devido à indução farmacológica
- Exame mais apropriado para tumores secundários e linfomas hepáticos do que a ALP.

► Interpretação

Valores elevados

- A 5'-NT está aumentada nas seguintes condições:
 - Doença hepatobiliar associada à obstrução biliar intra ou extra-hepática
 - Carcinoma hepático
 - Cirrose biliar no estágio inicial
 - Gravidez (3^a semestre)
 - Artrite inflamatória.

► Limitações

- A 5'-NT pode estar elevada na hiperamonemia, devido à interferência analítica
 - Normal na gravidez e no período pós-parto (em contraste com a leucina aminopeptidase sérica [LAP] e a ALP).

Ácido 5-hidroxiindolacético, urina

► Definição

- O ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), também conhecido como metabólito da serotonina, é o principal metabólito urinário da serotonina
- **Valores de referência:** 0,0 a 15,0 mg/dia (urina de 24 h); 0,0 a 14,0 mg/g de creatinina.

► Uso

- Ajuda a diagnosticar e a monitorar o tratamento de tumores carcinoides secretores de serotonina.

► Interpretação

Valores elevados

- Doença de Whipple
- Espru não tropical
- Possibilidade de pequenas elevações durante a gravidez, ovulação e estresse pós-operatório
- Ingestão de vários tipos de alimentos (p. ex., abacaxi, kiwi, banana, berinjela, ameixa, tomate, abacate, banana-da-terra, nozes, noz-pecã, noz-de-nogueira, café)

- Uso de determinados medicamentos e substâncias (p. ex., acetanilida, paracetamol, acetofenetidina, cafeína, ácido cumárico, diazepam (Valium®), efedrina, fluoruracila, glicerol guaiacolato (guaifenesina), heparina, melfalana (Alkeran®), mefenesina, metanfetamina, metocarbamol, naproxeno, nicotina, solução de Lugol, reserpina).

Valores diminuídos

- Uso de certas substâncias (p. ex., clopromazina, promazina, imipramina, isoniazida, inibidores da monoamina oxidase [IMAO], metenamina, metildopa, fenotiazinas, prometazina)
- Insuficiência renal (possível).

► Limitações

- Alimentos ricos em serotonina e medicamentos passíveis de afetar o metabolismo da serotonina devem ser evitados pelo menos 72 h antes e durante a coleta de urina para 5-HIAA
- Se possível, os pacientes devem abster-se de medicamentos, fármacos de venda livre e fitoterápicos durante pelo menos 72 h antes do exame
- Em geral, é recomendada coleta de urina de 24 h, mas podem ser usadas amostras aleatórias. A refrigeração é o aspecto mais importante para a conservação da amostra
- Os níveis urinários de 5-HIAA estão aumentados nas síndromes disabsortivas em 75% dos casos, habitualmente quando um tumor carcinoide está muito avançado (com grandes metástases hepáticas, frequentemente 300 a 1.000 mg/dia), embora possa não estar elevado apesar de metástases maciças
 - A sensibilidade é de 73%
 - Esse exame mostra-se útil no diagnóstico de apenas 5 a 7% dos pacientes com tumores carcinoides, mas é proveitoso em cerca de 45% daqueles com metástases hepáticas
- A progressão da doença e o prognóstico correlacionam-se, em geral, com a excreção urinária de 5-HIAA, e ocorre normalização dos níveis após cirurgia bem-sucedida. Se o HIAA na urina estiver normal, deve-se verificar o nível sanguíneo de serotonina ou de um precursor, o 5-hidroxitriptofano.

Ácido acetilsalicílico

Ver Salicilatos.

Ácido homovanílico, urina

► Definição

- O ácido homovanílico (HVA) constitui o principal metabólito terminal do neurotransmissor catecolamínico, a dopamina
- Para o diagnóstico do neuroblastoma, é importante efetuar determinações simultâneas do HVA e VMA, visto que um deles ou ambos estão elevados
- **Valores de referência:** 0,0 a 15,0 mg/dia.

► Uso

- Auxílio no diagnóstico de feocromocitoma, neuroblastoma e ganglioblastoma
- Monitoramento da evolução da terapia
- Triagem para tumores secretores de catecolaminas em crianças, quando acompanhada da determinação do VMA
- Avaliação de pacientes com possíveis erros inatos do metabolismo das catecolaminas.

► Interpretação

Valores elevados

- Neuroblastoma
- Feocromocitoma
- Paraganglioma
- Síndrome de Riley-Day.

Valores diminuídos

- Transtornos da personalidade esquizotípica.

► Limitações

- A amostra preferida é de urina de 24 h, devido à excreção intermitente
- Níveis moderadamente elevados de HVA podem ser produzidos por inúmeros fatores, como hipertensão essencial, ansiedade intensa, exercício físico intenso e numerosas interações medicamentosas (incluindo alguns medicamentos de venda livre e fitoterápicos)
- As medicações que podem interferir incluem anfetaminas e compostos semelhantes às anfetaminas; supressores do apetite; bromocriptina; buspirona; cafeína; clorpromazina; clonidina; dissulfiram; diuréticos (em doses suficientes para causar depleção de sódio); epinefrina; glucagon; guanetidina; histamina; derivados da hidrazina; imipramina; levodopa (L-dopa®, Sinemet®); lítio; inibidores da MAO; melatonina; metildopa (Aldomet®); morfina; nitroglicerina; gotas nasais; propafenona (Rythmol®); agentes radiográficos; alcaloides da *Rauwolfia* (reserpina); e vasodilatadores. Os efeitos de alguns fármacos sobre os resultados dos metabólitos das catecolaminas podem não ser previsíveis.

Ácido metilmalônico

► Definição

- O ácido metilmalônico (AMM) é um intermediário na via de degradação do propionato. A atividade deficiente da enzima responsável pela conversão da metimalonil CoA em succinil CoA (metilmalonil CoA mutase) resulta em acidúria orgânica, conhecida como acidúria metilmalônica, com apresentação clássica de acidose metabólica de início no período neonatal, hiperamônia e evolução insatisfatória quando não tratada
- As concentrações dos marcadores metabólicos AMM e homocisteína (Hcy) são consideradas indicadores mais sensíveis do estado da vitamina B₁₂. Tanto o AMM quanto a Hcy aumentam na deficiência de vitamina B₁₂. Entretanto, foi constatado que a Hcy tem baixa especificidade, sendo influenciada por fatores no estilo de vida da pessoa, como tabagismo e consumo de álcool, aumentando em pacientes com deficiência de folato e comprometimento renal
- **Valores de referência:** 0,00 a 0,40 μmol/ℓ .

► Uso

- Avaliação da acidemia metilmalônica em crianças
- Avaliação de anemia megaloblástica (deficiência de cobalamina). O nível sérico de AMM pode constituir um marcador mais confiável de deficiência de

cobalamina do que a dosagem direta da vitamina.

► Interpretação

Valores elevados

- Deficiência de vitamina B₁₂
- Gravidez
- Defeitos genéticos da cobalamina
- Acidemia metilmalônica.

► Limitações

- O AMM, embora seja considerado um indicador mais sensível do estado da vitamina B₁₂, é um ensaio de alto custo que exige instrumentação especializada não prontamente disponível na maioria dos laboratórios clínicos
- Dieta, estado nutricional e idade devem ser considerados na avaliação do nível sérico de AMM.

Ácido úrico (2,6,8 trioxipurina, urato)

► Definição

• O ácido úrico é um produto final do catabolismo das purinas; é liberado quando o DNA e o RNA são degradados pelas células que estão morrendo. A maior parte do ácido úrico é sintetizada no fígado e na mucosa intestinal. Dois terços são excretados pelos rins e um terço, pelo trato GI

• Valores de referência:

- Homens: 2,5 a 8,0 mg/dℓ
- Mulheres: 1,9 a 7,5 mg/dℓ .

► Uso

- Monitoramento do tratamento da gota
- Monitoramento de quimioterapia de neoplasias, para evitar o depósito renal de uratos com possível insuficiência renal (síndrome de lise tumoral).

► Interpretação

Valores elevados

- Insuficiência renal (não se correlaciona com a gravidade da lesão renal; devem ser determinados os níveis de ureia e creatinina)
- Gota (em 25% dos parentes é constatada a gota)
- Hiperuricemia assintomática (p. ex., achado incidental sem evidência de gota; a importância clínica não é conhecida, porém os indivíduos assim acometidos devem ser reavaliados periodicamente para gota); quanto mais elevado o nível sérico de ácido úrico, maior a probabilidade de um episódio de artrite gotosa aguda
- Destruição aumentada de nucleoproteínas
 - Leucemia, mieloma múltiplo
 - Policitemia
 - Linfoma, particularmente após irradiação; outras neoplasias disseminadas
 - Quimioterapia do câncer (p. ex., mostardas hidrogenadas, vincristina, mercaptopurina, prednisona)
 - Anemia hemolítica
 - Anemia falciforme
 - Pneumonia em resolução
 - Toxemia da gravidez (determinações seriadas para acompanhar a resposta terapêutica e avaliar o prognóstico)
 - Psoríase (um terço dos pacientes)
- Fármacos (exemplos)
 - Substâncias que causam intoxicação (p. ex., barbitúrico, álcool metílico, amônio, monóxido de carbono); alguns pacientes com alcoolismo
 - Diminuição da depuração renal ou da secreção tubular (p. ex., vários diuréticos [tiazídicos, furosemida, ácido etacrínico], exceto espirolactona e ácido tienílico)
 - Efeito nefrotóxico (p. ex., mitomicina C)
 - Salicilatos em baixas doses (< 4 g/dia)
 - Outros efeitos (p. ex., levodopa, fenitoína sódica)
- Acidose metabólica
- Dieta
 - Dieta hiperproteica para redução de peso
 - O excesso de nucleoproteína (p. ex., timo, fígado) pode aumentar o nível em 1 mg/dℓ ou menos
 - Consumo de álcool etílico
- Diversos
 - Doença de von Gierke
 - Intoxicação crônica pelo chumbo
 - Síndrome de Lesch-Nyhan
 - Doença da urina em xarope de bordo
 - Síndrome de Down
 - Rins policísticos
 - Calcinose universal e circunscrita
 - Hipoparatiroidismo
 - Hiperparatiroidismo primário
 - Hipotireoidismo
 - Sarcoidose
 - Beriliose crônica

- Pacientes com arteriosclerose e hipertensão arterial (o nível sérico de ácido úrico está elevado em 80% dos pacientes com níveis séricos elevados de triglicéridios)
- Determinados grupos populacionais (p. ex., índios blackfoot e pima; filipinos; maoris da Nova Zelândia)
- As causas mais comuns em homens hospitalizados incluem azotemia, acidose metabólica, diurese, gota, distúrbios mielolinfoproliferativos, uso de outros fármacos, causas desconhecidas
- É difícil justificar a terapia, quando os indivíduos com hiperuricemia estão assintomáticos, com o propósito de evitar o desenvolvimento de artrite gotosa, cálculos de ácido úrico, nefropatia por urato ou risco de doença cardiovascular.

Valores diminuídos

- Fármacos
 - ACTH
 - Fármacos uricosúricos (p. ex., altas doses de salicilatos, probenecida, cortisona, alopurinol, cumarínicos)
 - Vários outros fármacos e substâncias (meios de contraste radiográficos, glicerila guaiacolato, estrogênios, fenotiazinas, indometacina)
- Doença de Wilson
- Síndrome de Fanconi
- Acromegalia (alguns pacientes)
- Doença celíaca (levemente)
- Anemia perniciosa em recidiva (alguns pacientes)
- Xantínúria
- Neoplasias (casos esporádicos) (p. ex., carcinoma, doença de Hodgkin)
- Adultos saudáveis com defeito isolado no transporte tubular de ácido úrico (mutação do cão dálmata)
- Níveis diminuídos em cerca de 5% dos pacientes hospitalizados; as causas mais comuns incluem estado pós-operatório (cirurgia GI, revascularização cirúrgica do miocárdio), DM, uso de diversos fármacos e SIHAD em associação à hiponatremia.

Valores inalterados

- Administração de colchicina.

► Limitações

- Interferência metodológica (p. ex., ácido ascórbico, levodopa, metildopa)
- Dieta rica em purina (fígado, rim, timo), bem como a prática de exercícios físicos intensos, aumenta os níveis de ácido úrico
- Ocorre rápida degradação do ácido úrico em temperatura ambiente no plasma de pacientes com síndrome de lise tumoral que são tratados com rasburicase. O sangue deve ser coletado em tubos previamente resfriados contendo heparina, imersos imediatamente em banho de água gelada, centrifugados em uma centrífuga previamente resfriada, e o plasma separado mantido em banho de água gelada; a amostra deve ser analisada nas 4 h seguintes à coleta.

Ácido úrico, urina

► Definição

- O ácido úrico é produzido no fígado a partir da degradação de compostos de purina de origem nutricional e de síntese endógena. O homem adulto normal tem um reservatório corporal total de urato de aproximadamente 1.200 mg, duas vezes maior que o da mulher adulta. Essa diferença sexual pode ser explicada pelo aumento da excreção renal de urato, devido aos efeitos dos compostos estrogênicos nas mulheres antes da menopausa
- Em condições normais de equilíbrio dinâmico, a renovação diária de 60% do reservatório de urato ocorre por meio de produção e eliminação equilibradas do ácido úrico. Os tecidos humanos não conseguem metabolizar o urato. Consequentemente, para manter a homeostasia, o urato precisa ser eliminado pelo intestino e pelos rins. A entrada de urato no intestino é mais provavelmente, um processo passivo que varia com a concentração de urato sérico. As bactérias do trato intestinal têm a capacidade de degradar o ácido úrico. Esse processo de degradação representa cerca de 1/3 da depuração total do urato e quase todo urato eliminado por vias extrarrenais. Em condições normais, o ácido úrico é quase totalmente degradado por bactérias colônicas, com pequena quantidade sendo encontrada nas fezes. A excreção urinária de ácido úrico responde pelos 2/3 remanescentes, dado ácido úrico depurado diariamente
- **Valores de referência:**
 - Urina de 24 h: 250 a 750 mg/dia
 - Amostra aleatória de urina:
 - Homens: 104 a 593 mg/g de creatinina
 - Mulheres: 95 a 741 mg/g de creatinina.

► Uso

- Diagnóstico de cálculos renais
- Monitoramento de indivíduos com gota, visto que muitos desses pacientes desenvolvem cálculos renais de ácido úrico.

► Interpretação

Valores elevados

- Gota
- Insuficiência renal
- Leucemia
- Mieloma múltiplo
- Linfoma
- Toxemia da gravidez
- Síndrome de Lesch-Nyhan
- Síndrome de Down
- Doença renal policística
- Nefropatia crônica por chumbo.

Valores diminuídos

- Doença de Wilson

- Síndrome de Fanconi
- Algumas neoplasias malignas
- Dietas com baixo teor de purina
- Deficiência de ácido fólico.

► Limitações

- Ocorre hiperuricosúria em pacientes com formação de cálculos renais. Até mesmo a insuficiência renal leve diminui a excreção de ácido úrico. A excreção de ácido úrico apresenta-se diminuída na hipertensão arterial
- Os níveis urinários de ácido úrico estão elevados em condições associadas à produção excessiva de ácido úrico, como leucemia e policitemia, bem como após o consumo de alimentos ricos em nucleoproteínas
- Os níveis elevados de bilirrubina e de ácido ascórbico podem interferir na medição
- A rasburicase (Eliteck®) causa degradação enzimática do ácido úrico nas amostras de sangue que permanecem em temperatura ambiente, resultando em níveis de ácido úrico espuriamente baixos. Para assegurar uma medição acurada com pacientes em uso de rasburicase, o sangue deve ser coletado em tubos previamente resfriados contendo heparina como anticoagulante, os quais devem ser imediatamente imersos e mantidos em banho de gelo. As amostras de plasma devem ser analisadas nas 4 h seguintes à coleta da amostra.

■ Ácido vanililmandélico, urina

► Definição

- O ácido vanililmandélico (VMA), o principal metabólito das catecolaminas, tem sido usado historicamente para investigação de feocromocitoma. Hoje em dia, o teste recomendado consiste na determinação das metanefrinas livres plasmáticas fracionadas
- Outros nomes: ácido 3-metoxi-4-hidroxi-3-metoximandélico; 4-hidroxi-3-metoximandélico
- **Valores de referência:** 0 a 7 mg/dia.

► Uso

- Rastreamento de tumores secretores de catecolaminas em crianças, quando acompanhado do HVA
- Confirmação do diagnóstico de neuroblastoma
- Controle do tratamento do neuroblastoma.

► Interpretação

Valores elevados

- Feocromocitoma
- Paraganglioma
- Neuroblastoma.

► Limitações

- Os pacientes devem evitar o consumo de salicilatos, cafeína, fenotiazina e agentes anti-hipertensivos, bem como de café, chá, chocolate, frutas (particularmente banana e qualquer substância contendo baunilha nas 72 h que antecedem a coleta)
- Alguns pacientes com neuroblastoma apresentam resultados positivos para anormalidade do ácido homovanílico urinário, mas não excretam quantidades aumentadas de VMA. Cerca de 20 a 32% dos pacientes com neuroblastoma não apresentam elevação do VMA. Muitos exibem outras anormalidades laboratoriais, como níveis elevados de metanefrinas, HVA ou dopamina.

■ Ácidos graxos, livres

► Definição

- Os ácidos graxos livres são formados pela degradação de lipoproteínas e triglicerídios
- Todos, com exceção de 2 a 5% dos ácidos graxos séricos, são esterificados. Os ácidos graxos “não esterificados” ou “livres” estão ligados às proteínas
- A epinefrina, a norepinefrina, o glucagon, o TSH e o ACTH liberam ácidos graxos livres. Os tumores que produzem esses hormônios provocam liberação de quantidades excessivas de ácidos graxos livres
- Outros nomes: ácidos graxos não esterificados (AGNE), AGL
- **Valores de referência:**
 - Adultos: 8 a 25 mg/dℓ ou 0,28 a 0,89 mmol/ℓ
 - Crianças (ou adultos obesos): < 31 mg/dℓ ou < 1,0 mmol/ℓ .

► Uso

- Monitoramento do estado nutricional em pacientes com síndromes disabsortivas, inanição e sob nutrição parenteral prolongada
- Valioso para diagnóstico diferencial de polineuropatia quando há suspeita de doença de Refsum. Nessa doença, a enzima que degrada o ácido fitânico está ausente
- Detecção de feocromocitoma e tumores secretores de glucagon, tireotropina e adrenocorticotropina
- Tratamento do diabetes.

► Interpretação

Valores elevados

- DM inadequadamente controlado
- Feocromocitoma
- Hipertireoidismo
- Coreia de Huntington
- Doença de von Gierke
- Alcoolismo
- Infarto agudo do miocárdio

- Síndrome de Reye
- Aumento do ácido fitânico na:
 - Doença de Refsum
 - Síndrome de Zellweger
 - Adrenoleucodistrofia neonatal
 - β -lipoproteinemia.

Valores diminuídos

- FC
- Má absorção (acrodermatite enteropática)
- Deficiência de zinco (ácido araquidônico e ácido linoleico baixos).

► Limitações

- Ocorre aumento dos ácidos graxos livres em 12 a 25% dentro de 24 h no plasma refrigerado
- Exercício vigoroso, ansiedade, hipotermia e jejum prolongado elevam os níveis
- A terapia com nutrição parenteral ou IV a longo prazo diminui os níveis
- O jejum prolongado ou a inanição afetam os níveis (elevação de até 3 vezes o normal).

ACTH, teste de supressão da secreção hipofisária com dexametasona

► Definição

- A dexametasona (TSD) é um potente glicocorticoide sintético não detectado pelas determinações do cortisol sérico, urinário e salivar. A dexametasona não deve suprimir o ACTH por completo e, portanto, não deve diminuir a secreção suprarrenal de cortisol
- Os testes de supressão com dexametasona são utilizados para avaliar o estado do eixo HHSR, bem como para o diagnóstico diferencial da hiperfunção suprarrenal
- **Os testes de supressão com dexametasona em baixas doses** constituem testes padronizados de triagem apropriados para diferenciar pacientes com síndrome de Cushing de qualquer etiologia daqueles que não apresentam a síndrome
 - Princípio: se o eixo hipotálamo-hipófise estiver normal, qualquer dose suprafisiológica de dexametasona será suficiente para suprimir a secreção hipofisária de ACTH. Isso deve levar a reduções da secreção de cortisol e de suas concentrações no soro e na saliva, bem como de sua excreção na urina de 24 h
 - São utilizados dois protocolos principais: teste de triagem noturno de 1 mg e teste padrão de 2 mg, de 2 dias
- Os testes de supressão com altas doses baseiam-se no fato de que a secreção de ACTH na doença de Cushing é apenas relativamente resistente à inibição por retroalimentação negativa dos glicocorticoides e não é suprimida normalmente com o teste noturno de 1 mg nem com o teste com baixas doses de 2 dias. Com um aumento na dose de dexametasona de 4 a 8 vezes, a secreção de ACTH pode ser suprimida na maioria dos pacientes com doença de Cushing
 - Consequentemente, esse teste é usado para diferenciar pacientes com doença de Cushing (síndrome de Cushing causada pela hipersecreção hipofisária de ACTH) da maioria dos pacientes com síndrome de ACTH ectópico (síndrome de Cushing causada por tumores não hipofisários secretores de ACTH).

Teste com altas doses: teste noturno (8 mg)

► Uso

- Administra-se dexametasona (8 mg) VO, entre 23 h e meia-noite, e uma única amostra de sangue é coletada no dia seguinte, às 8 h, para determinação do cortisol sérico
- Com esse protocolo, a concentração sérica de cortisol às 8 h é de $< 5 \mu\text{g/dl}$ na maioria dos pacientes com doença de Cushing (ou seja, tumor hipofisário), sendo habitualmente indetectável nos indivíduos normais.

Teste com altas doses: teste padrão de 2 dias (8 mg)

► Uso

- O paciente efetua pelo menos uma coleta basal de urina de 24 h, às 8 h manhã
- O paciente começa a tomar 2 mg de dexametasona VO, a cada 6 h, para um total de 8 doses, habitualmente às 8, 14, 20 e 2 h, prosseguindo com a coleta de urina
- Na prática, esse teste é, com frequência, realizado imediatamente após completar o teste de supressão com dexametasona em baixas doses (se o teste for positivo)
- O cortisol livre e a creatinina são determinados nas coletas de urina. Além disso, pode-se coletar uma amostra de sangue dentro de 6 h após a última dose de dexametasona para determinação do cortisol, da dexametasona e do ACTH
- Esse protocolo fornece os seguintes valores em indivíduos normais:
 - A excreção urinária de cortisol livre é $< 5 \mu\text{g}$ por 24 h
 - O cortisol sérico e o ACTH plasmático estão baixos e habitualmente indetectáveis
 - A dexametasona sérica varia de cerca de 8 a 20 ng/ml .

► Limitações de todos os testes

- Podem ser obtidos resultados falso-positivos na doença aguda e crônica, no alcoolismo, na depressão e com o uso de certos fármacos (p. ex., fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina, rifampicina e espirolactona)
- Podem ocorrer também respostas atípicas ou falso-positivas devido ao consumo de álcool, estrogênios, contraceptivos orais, gravidez, obesidade, doença aguda e estresse e depressão grave
- Não constituem uma boa escolha para pacientes nos quais os níveis de CBG podem estar anormais
- Não adesão do paciente (verificar com a determinação da dexametasona plasmática)
- Alguns pacientes com grandes adenomas hipofisários produtores de ACTH exibem uma acentuada resistência à supressão com dexametasona em altas doses. Nos casos de longa duração, pode haver desenvolvimento de hiperplasia nodular da suprarrenal, causando produção autônoma de cortisol e resistência ao teste com dexametasona
- Não ocorre supressão em 80% dos casos na síndrome de ACTH ectópico ou na hiperplasia suprarrenal nodular
- Os níveis plasmáticos e urinários de cortisol não estão diminuídos após a administração de dexametasona em altas doses ou em baixas doses no adenoma ou carcinoma suprarrenal ou na síndrome de ACTH ectópico
- Pacientes com doença psiquiátrica podem ser resistentes e não apresentar supressão reproduzível.

Teste com baixas doses: teste de triagem noturno com 1 mg

► Definição

- O teste de triagem noturno é um teste de triagem rápido para a produção de cortisol não suprimível e para a síndrome de Cushing subclínica ou clínica, não devendo ser usado como único critério para excluir o diagnóstico de síndrome de Cushing.

► Uso

- A dexametasona (1 mg) é administrada por via oral, entre 23 h e meia-noite, e uma única coleta de sangue é obtida na manhã seguinte, às 8 h, para determinação do cortisol sérico.

► Interpretação

- As Endocrine Society Guidelines de 2008 sugerem um critério diagnóstico do cortisol sérico de $1,8 \mu\text{g/dL}$
- Esse teste apresenta uma taxa significativa de resultados falso-positivos quando a sensibilidade é maximizada. Com o uso de critérios de cortisol sérico de $< 3,6 \mu\text{g/dL}$, o teste passa a ter uma taxa de 12 a 15% de resultados falso-positivos. Entretanto, se o critério para supressão do cortisol sérico for aumentado para $< 7,2 \mu\text{g/dL}$, a taxa de resultados falso-positivos cai para 7%. Isso sugere que os múltiplos critérios podem ser úteis na interpretação do teste
- A concentração do cortisol salivar às 8 h da manhã após a administração de 1 mg de dexametasona à meia-noite foi de $0,8 \pm 0,4 \text{ ng/mL}$ (faixa de 0,6 a 1,1 ng/mL) em 101 indivíduos normais, proporcionando uma sensibilidade e especificidade de 100%.

Teste com baixas doses: teste padrão de 2 dias (2 mg)

► Uso

- O teste de 2 dias é utilizado para avaliar a supressibilidade em pacientes com teste noturno equívoco ou em pacientes que não realizaram o teste noturno
- Administra-se uma dose de 0,5 de dexametasona VO, a cada 6 h, habitualmente às 8, 14, 20 e 2 h, para um total de 8 doses
- Coleta-se uma amostra de sangue dentro de 2 ou 6 h após a última dose para determinação do cortisol.

Intepretação

- A resposta normal ao teste de 2 dias é a seguinte:
 - A excreção urinária de cortisol deve cair para $< 10 \mu\text{g}$ por 24 h no 2º dia de administração da dexametasona
 - A concentração sérica de cortisol é de $< 5 \mu\text{g/dL}$, a concentração plasmática de ACTH, de $< 5 \text{ pg/mL}$, e a concentração sérica de dexametasona situa-se entre 2,0 e 6,5 ng/mL
 - Em uma metanálise recente, tanto o teste de 1 mg quanto o teste de 2 dias com 2 mg foram acurados, porém o teste de 2 mg apresentou uma acurácia diagnóstica ligeiramente menor.

Adiponectina

► Definição

- A adiponectina, um hormônio secretado exclusivamente pelo tecido adiposo, é importante na regulação da inflamação tecidual e na sensibilidade à insulina
- Alterações na concentração de adiponectina têm sido associadas à obesidade e à síndrome metabólica. Os níveis do hormônio estão inversamente correlacionados com a porcentagem de gordura corporal nos adultos, enquanto a associação em lactentes e crianças pequenas é incerta
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.3.

Tabela 2.3	Valores de referência da adiponectina.	
Índice de massa corporal (kg/m^2)	Homem ($\mu\text{g/mL}$)	Mulher ($\mu\text{g/mL}$)
< 25	4 a 26	5 a 37
25 a 30	4 a 20	5 a 28
> 30	2 a 20	4 a 22

► Uso

- Níveis mais elevados de adiponectina estão associados a um menor risco de diabetes melito do tipo 2 em diversas populações, em concordância com uma relação dose-resposta.

► Interpretação

- A adiponectina aumenta 2 vezes antes de uma refeição e atinge níveis mínimos dentro de 1 h após a ingestão de alimento
- Está diminuída nas seguintes condições:
 - Diabetes melito do tipo 2
 - Obesidade e síndrome metabólica.

► Limitações

- A adiponectina exerce alguns de seus efeitos de redução do peso por via cerebral. Isso se assemelha à ação da leptina, porém os dois hormônios exercem ações complementares e podem ter efeitos aditivos
- Devido às suas ações cardiometabólicas importantes, a adiponectina é uma molécula biológica de interesse para estudo como novo biomarcador emergente de doença e também como alvo para tratamento farmacológico.

► Leitura sugerida

Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;302(2):179–188.

Agregação plaquetária

► Definição

- As plaquetas participam da hemostasia primária com a formação de agregados no local da lesão. As plaquetas *in vivo* são estimuladas por substâncias químicas, denominadas agonistas, ou pela sua interação com superfícies, na presença do fator de von Willebrand e de colágeno. Essas propriedades são utilizadas *in vitro* para estudar a mudança de densidade óptica quando as plaquetas sofrem agregação sob o efeito da adição de agonistas (ADP, colágeno, epinefrina, ácido araquidônico, trombina). A ristocetina é usada para avaliar a ligação ao fator de von Willebrand, refletindo-se na aglutinação das plaquetas

- Os agregômetros são instrumentos ópticos que exigem plasma rico em plaquetas. O equipamento mais avançado pode utilizar sangue total e também tem a capacidade de avaliar a liberação de ATP pela metodologia da quimioluminescência, delimitando melhor a funcionalidade das plaquetas
- **Valores de referência:** diminuição da densidade óptica de $\geq 65\%$ (representada por gráficos de ondas geradas pelo agregômetro). Os resultados também são interpretados em relação ao papel desempenhado a cada agonista na fisiologia das plaquetas
- A resposta normal a vários agonistas da liberação de ATP nos ensaios de quimioluminescência é medida em nanomoles e registrada como normal ou anormal.

► Uso

- Os estudos de agregação plaquetária estão indicados para pacientes com diátese hemorrágica, particularmente sangramento mucocutâneo (porém sem trombocitopenia adquirida), quando há suspeita de defeito plaquetário ou doença de von Willebrand. Ao variar a quantidade do reagente ristocetina, pode-se estabelecer um diagnóstico preliminar de doença de von Willebrand subtipo 2b ou tipo plaquetário (ver Capítulo 10).

► Interpretação

Causas de valores diminuídos

- **Condições congênitas:**
 - O protótipo de um defeito plaquetário grave (trombocitopatia) é a trombostenia de Glanzmann, na qual não ocorre agregação com nenhum dos agonistas, porém aglutinação positiva com ristocetina (ver Capítulo 10)
 - Doença do compartimento de armazenamento (ver Capítulo 10)
 - Síndrome de Bernard-Soulier (ver Capítulo 10)
 - A resposta anormal à ristocetina pode ocorrer em virtude da doença de von Willebrand (ver Capítulo 10) ou na ausência dos receptores plaquetários responsáveis pela ligação do fator de von Willebrand (ver Capítulo 10)
- **Condições adquiridas:**
 - Efeitos de fármacos. Anormalidades na resposta ao ácido araquidônico refletem, na maioria dos casos, a ingestão de ácido acetilsalicílico ou outros AINE
 - Neoplasias mieloproliferativas
 - Uremia
 - Neoplasias de plasmócitos com níveis elevados de globulinas monoclonais.

► Limitações

- Devido à curta viabilidade funcional das plaquetas, o ensaio precisa ser iniciado dentro de 2 h após a coleta de sangue e concluído em 4 h
- O sangue deve ser sempre mantido em temperatura ambiente
- A ativação das plaquetas durante a coleta de sangue, como punção traumática com início de coagulação, torna o ensaio inválido. Não devem ser usados tubos pneumáticos para entrega do sangue
- O sangue lipêmico ou hemolisado pode afetar a resposta das plaquetas *in vitro*
- O teste não pode ser realizado em pacientes com trombocitopenia grave
- Os estudos de agregação plaquetária não foram padronizados para testar a “resistência” ao ácido acetilsalicílico ou clopidogrel ou hiperagregabilidade
- Os estudos de agregação plaquetária são trabalhosos e exigem técnicos experientes e altamente capacitados.

Albumina, soro

► Definição

- A albumina é a proteína mais importante, constituindo 55 a 65% da proteína plasmática total. Cerca de 300 a 500 g de albumina estão distribuídos pelos líquidos corporais, e o fígado de um adulto de porte médio sintetiza aproximadamente 15 g por dia. A meia-vida da albumina é de cerca de 20 dias, com degradação diária de 4% do reservatório total de albumina
- A concentração sérica de albumina reflete a velocidade de síntese, a degradação e o volume de distribuição. A síntese da albumina é regulada por diversas influências, incluindo estado nutricional, pressão oncótica do soro, citosinas e hormônios
- **Valores de referência:**
 - 0 a 4 meses: 2,0 a 4,5 g/dℓ
 - 4 meses a 16 anos: 3,2 a 5,2 g/dℓ
 - > 16 anos: 3,5 a 4,8 g/dℓ .

► Uso

- Determinação do estado nutricional
- Avaliação de doença crônica
- Avaliação de doença hepática.

► Interpretação

Valores elevados

- Desidratação.

Valores diminuídos

- Síntese diminuída pelo fígado:
 - Doença hepática aguda e crônica (p. ex., alcoolismo, cirrose, hepatite)
 - Má absorção e desnutrição
 - Jejum, desnutrição calórico-proteica
 - Amiloidose
 - Doença crônica
 - Diabetes melito
 - Níveis diminuídos de hormônio do crescimento (GH)
 - Hipotireoidismo
 - Hipoadrenalismo

- Analbuminemia genética
- Reação de fase aguda, inflamação e doenças crônicas:
 - Infecções bacterianas
 - Gamopatias monoclonais e outras neoplasias
 - Parasitoses
 - Úlcera péptica
 - Imobilização prolongada
 - Doenças reumáticas
 - Doença cutânea grave
- Perda aumentada pela superfície corporal:
 - Queimaduras
 - Enteropatias relacionadas com sensibilidade a substâncias ingeridas (p. ex., sensibilidade ao glúten, doença de Crohn, colite ulcerativa)
 - Fístulas (gastrintestinais ou linfáticas)
 - Hemorragia
 - Doença renal
 - Hidratação rápida ou excessiva
 - Toracocentese ou paracentese repetida
 - Traumatismo e lesões por esmagamento
- Aumento do catabolismo:
 - Febre
 - Doença de Cushing
 - Pré-eclâmpsia
 - Disfunção da tireoide
- Expansão do volume plasmático:
 - ICC
 - Contraceptivos orais
 - Gravidez.

► Limitações

- Na prática clínica, utiliza-se um de dois ensaios de ligação de corante – o verde de bromocresol e o púrpura de bromocresol (BCP) – para medir os níveis de albumina, e as diferenças sistemáticas entre esses métodos foram identificadas há muito tempo
- Os métodos que utilizam o verde de bromocresol estão sujeitos à interferência inespecífica pela ligação a proteínas distintas da albumina, enquanto o BCP é mais específico. Foi constatado que o BCP subestima a albumina sérica em crianças hemodialisadas e em pacientes com insuficiência renal crônica. As unidades de diálise crônica frequentemente têm pouca influência sobre o método
- Anticorpos antialbumina são comumente encontrados na disfunção hepática e tipicamente são do tipo IgA
- A albumina modificada por isquemia, em que a capacidade de ligação da albumina a metais está diminuída devido à exposição a eventos isquêmicos, é um marcador biológico de isquemia miocárdica.

Alcoóis (voláteis, solventes)

► Definição

- Os alcoóis são compostos orgânicos que contêm o grupamento –OH, incluindo metanol (CH₃OH), etanol (álcool etílico; C₂H₅OH), isopropanol (álcool isopropílico) e metanol (álcool metílico). Embora a acetona (CH₃COCH₃) seja uma cetona, e não um álcool, ela é incluída nesse grupo, visto que é frequentemente detectada na mesma metodologia do teste
- **Valores de referência:**
 - Etanol: < 10 mg/dℓ
 - 50 mg/dℓ : inibição diminuída, leve incoordenação
 - 100 mg/dℓ : tempo de reação lento; alteração da capacidade sensorial
 - 150 mg/dℓ : alteração do processo de pensamento; alterações da personalidade e do comportamento
 - 200 mg/dℓ : marcha cambaleante, náuseas, vômitos, confusão mental
 - 300 mg/dℓ : fala arrastada, perda sensorial, distúrbio visual
 - 400 mg/dℓ : hipotermia, hipoglicemia, controle muscular deficiente, convulsões
 - 700 mg/dℓ : perda da consciência, diminuição dos reflexos, insuficiência respiratória (também pode ocorrer com concentrações mais baixas)
 - Álcool isopropílico: < 10 mg/dℓ (normal); efeitos tóxicos geralmente observados com níveis de 50 a 100 mgdℓ
 - Metanol: < 10 mg/dℓ (normal); níveis de > 25 mg/dℓ são geralmente considerados tóxicos
 - Acetona: < 10 mg/dℓ ; efeitos considerados semelhantes ao etanol com níveis sanguíneos parecidos, porém com potência anestésica maior.

► Uso

- Bebidas alcoólicas (etanol)
- Solvente e reagente
- Veículo na indústria química e farmacêutica
- Antisséptico (álcool isopropílico).

► Limitações

- Teste
 - Imunoensaio para etanol:
 - Urina
 - Soro/plasma

- Sangue total
- Ponto de corte qualitativo de 40 ou 50 mg/dℓ
- Limite semiquantitativo de quantificação 10 mg/dℓ
- Reatividade cruzada: < 1% com álcool isopropílico, metanol, etilenoglicol, acetaldeído; < 15% com n-propanol
- Cromatografia gasosa para etanol, isopropanol, metanol, acetona
 - Urina
 - Soro/plasma
 - Sangue total
 - Pré-tratamento de amostra mínima (injeção direta, *headspace*)
 - Limite de quantificação
 - Etanol: 10 mg/dℓ
 - Isopropanol: 10 mg/mℓ
 - Metanol: 10 mg/dℓ
 - Acetona: 10 mg/dℓ . São detectadas concentrações elevadas em amostras durante a cetoacidose diabética e cetoacidose em jejum, podendo variar de 10 a 70 mg/dℓ
- Em muitos métodos de cromatografia gasosa *headspace*, ocorre coeluição de acetonitrila com acetona, levando a um resultado falso-positivo. A acetonitrila pode ser um componente de removedor de esmalte cosmético
- Já foi descrito um teste positivo de etanol na urina, devido à existência de levedura na urina do paciente. Nesse caso, foi também encontrada glicose na urina.

Aldosterona

► Definição

- Principal mineralocorticoide secretado pela zona glomerulosa do córtex suprarrenal
- O papel da aldosterona no metabolismo consiste no controle do sódio e do potássio
 - A regulação da concentração de íons sódio controla, por sua vez, o volume de líquido
 - A aldosterona diminui a excreção de sódio e aumenta a excreção de potássio nos rins, nas glândulas sudoríparas e nas glândulas salivares
- **Valores de referência:**
 - 8 a 10 h (posição sentada): 3 a 34 ng/dℓ
 - 8 a 10 h (em decúbito dorsal): 2 a 19 ng/dℓ
 - 16 a 18 h (posição sentada): 2 a 23 ng/dℓ .

► Uso

- Diagnóstico de hiperaldosteronismo primário
- Diagnóstico diferencial de transtornos hidroeletrólíticos
- Avaliação da produção suprarrenal de aldosterona.

► Interpretação

Valores elevados

- Aldosteronismo primário
- Aldosteronismo secundário
- Síndrome de Barter
- Gravidez
- Dieta com teor muito baixo de sódio
- A aldosterona urinária também está aumentada na nefrose.

Valores diminuídos

- Hipoaldosteronismo hiporreninêmico
- HSRC
- Deficiência congênita da enzima aldosterona sintetase
- Doença de Addison
- Dieta hipersódica.

► Limitações

- Muitos fatores fisiológicos influenciam a aldosterona plasmática. A postura, o aporte de sal, o uso de agentes anti-hipertensivos, de esteroides e de contraceptivos orais, a idade, o ciclo menstrual e a gravidez podem exercer uma forte influência sobre os resultados da aldosterona.

Alfa₁-antitripsina (AAT, inibidor da alfa₁-tripsina, inibidor da alfa₁-proteinase)

► Definição

- A AAT pertence a família das serpinas de inibidores da protease. Protege as vias respiratórias inferiores de lesão causada pela enzima proteolítica, a elastase. O alelo da AAT normal é o alelo M. Já foram descritas mais de 100 variantes alélicas, das quais a variante com deficiência grave mais comum é o alelo Z. É normalmente o principal constituinte da banda alfa-1 na eletroforese do soro de rotina
- A deficiência de AAT tem baixa taxa de identificação, com longos intervalos entre o primeiro sintoma e o estabelecimento do diagnóstico. Tipicamente, as manifestações clínicas da deficiência grave de AAT envolvem os pulmões (p. ex., enfisema de início precoce com padrão predominante basilar no exame de imagem), o fígado (p. ex., cirrose) e, raramente, a pele (p. ex., paniculite)
- **Valores de referência:** 88 a 174 mg/dℓ .

► Uso

- Pesquisa de indivíduos com distúrbios suspeitos, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) familiar

- Diagnóstico de deficiência de AAT
- Diagnóstico dos tipos juvenil e adulta de cirrose hepática.

► Interpretação

Valores elevados

- Inflamação (proteína de reação da fase aguda)
- Infecção, lesão ou necrose tecidual, doença reumática e algumas neoplasias malignas
- Administração de estrogênio (contraceptivos orais, gravidez, particularmente no 3º semestre).

Valores diminuídos

- Estados de deficiência (hereditários)
- Doença hepática (hepatite, colestase, cirrose ou câncer hepático)
- Enfisema pulmonar, DPOC.

► Limitações

- São recomendados estudos fenotípicos para confirmar a suspeita de deficiência hereditária
- Podem ser obtidos resultados falso-positivos quando existe fator reumatoide.

Alfafetoproteína (AFP) como marcador tumoral, soro

► Definição

- A AFP é uma glicoproteína normalmente produzida durante a gestação pelo fígado fetal e saco vitelino, cuja concentração sérica está frequentemente elevada em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC). É também encontrada em alguns pacientes com cânceres de testículo e de ovário
- **Valores de referência:** 0,6 a 6,60 ng/mL .

► Uso

- Marcador de carcinomas hepatocelular e de células germinativas (não seminoma)
- Acompanhamento de pacientes submetidos à terapia para câncer, sobretudo para tumores testiculares e ovarianos e para carcinoma hepatocelular. A determinação da AFP no soro, juntamente com a gonadotropina coriônica humana sérica, constitui um esquema estabelecido de monitoramento de pacientes com câncer testicular não seminomatoso. Além disso, o monitoramento da taxa de depuração da AFP do soro após tratamento é um indicador da eficiência da terapia. Por outro lado, a taxa de crescimento de câncer progressivo pode ser monitorada por determinação seriada da concentração sérica de AFP com o decorrer do tempo
- A verificação seriada da AFP sérica é útil na assistência do tratamento do câncer testicular não seminomatoso.

► Interpretação

- A AFP está elevada nos seguintes distúrbios:
 - Ataxia telangiectasia
 - Tirosinemia hereditária
 - Carcinoma hepatocelular primário
 - Teratocarcinoma
 - Câncer do trato gastrointestinal, com e sem metástases hepáticas
 - Condições hepáticas benignas, como hepatite viral aguda, hepatite ativa crônica e cirrose.

► Limitações

- A determinação da AFP não é recomendada para fins de rastreamento e detecção de câncer na população geral. É solicitada apenas como complementar no diagnóstico e no monitoramento de tumores produtores de AFP. O diagnóstico deve ser confirmado por outros exames ou procedimentos
- Os níveis séricos de AFP não estão bem correlacionados com outras características clínicas do CHC, como tamanho, estágio ou prognóstico
- Um estudo de controle de casos avaliou as características diagnósticas do nível sérico de AFP na triagem de CHC em pacientes com diferentes tipos de doença hepática crônica. Foram observadas as seguintes sensibilidades e especificidades:
 - Ponto de corte da AFP de 16 µg/ℓ (sensibilidade de 62%, especificidade de 89%)
 - Ponto de corte da AFP de 20 µg/ℓ (sensibilidade de 60%, especificidade de 91%)
 - Ponto de corte da AFP de 100 µg/ℓ (sensibilidade de 31%; especificidade de 99%)
 - Ponto de corte da AFP de 200 µg/ℓ (sensibilidade de 22%, especificidade de 99%)
- Podem ocorrer elevações falso-positivas quando existem tumores do trato GI ou lesão hepática (p. ex., cirrose, hepatite ou uso abusivo de drogas ilícitas ou álcool etílico)
- A ausência de normalização dos valores da AFP dentro de aproximadamente 1 mês após a cirurgia sugere a existência de tumor residual
- A elevação da AFP após remissão sugere recidiva do tumor; entretanto, os tumores que originalmente são produtores de AFP podem sofrer recidiva sem elevação da AFP.

► Leitura sugerida

Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol.* 2001;34(4): 570–575.

Alucinógenos

Ver Anfetaminas, *Cannabis sativa* (maconha).

► Definição

- Substâncias capazes de modificar a percepção da realidade; também conhecidas como drogas psicomiméticas. Embora muitas substâncias (p. ex., anticolinérgicos, cocaína) possam induzir ilusões e/ou alucinações, essa classe tem a capacidade de sempre induzir estados de percepção, sensações e pensamentos alterados
- Outros nomes:
 - Cetamina: 2-(2-clorofenil)-2-(metil-amino) cicloexanona

- Fenciclidina: PCP, 1-(1-fenilcicloexil) piperidina, “pó de anjo”, “sossega leão”, “pílula da paz”, Sherman, T
- Dietilamida do ácido D-lisérgico (LSD): 9,10-d-N,N-dietil-6-metilergolina-8b-carboxamida, *microdots*, *window pane*
- **Valores de referência:** cetamina: 500 a 2.000 ng/mℓ de plasma [administração por via intravenosa]; PCP/LSD: não disponível.

► Uso

- Cetamina: indução de anestesia
- Fenciclidina: sem uso clínico atual nos EUA; uso abusivo como alucinógeno
- LSD: sem uso clínico atual nos EUA; uso abusivo como alucinógeno.

► Limitações

- O LSD é instável à luz, em temperatura elevada e em condições alcalinas, e pode sofrer adsorção irreversível aos recipientes
- **Rastreamento:** são necessários testes específicos para cada droga; imunoensaio com base em analisadores químicos automáticos que usam sangue/soro/urina
 - **Cetamina**
 - Não existe nenhum teste atualmente disponível por imunoensaio
 - Os procedimentos com TLC (cromatografia em camada fina) apresentam alto limite de detecção, de aproximadamente 1.000 ng/mℓ
 - Ver confirmação: rapidamente detectada com extração em líquido alcalino-líquido ou fase sólida, seguida de cromatografia gasosa ou análise por CG/EM
 - **PCP**
 - Testes disponíveis com vários fabricantes
 - Alvo; PCP
 - Limite de quantificação: 25 ng/mℓ [urina]; 2-10 ng/mℓ [sangue/soro]
 - Pouca ou nenhuma reatividade cruzada com metabólitos da PCP e reatividade cruzada variável (20 a 90%) com análogos da PCP, por exemplo, TCP-1-(1-tiofenecicloexil piperidina)
 - Pode exibir reatividade cruzada com dextrometorfano
 - **LSD**
 - Alvo: d-LSD
 - Limite de quantificação: 0,5 ng/mℓ
 - Baixa reatividade cruzada (< 20%) com metabólitos; nenhuma reatividade cruzada com ácido lisérgico
- **Confirmação:** baseada em cromatografia; com frequência, há necessidade de procedimento pré-tratamento/extração da amostra
 - **Cetamina** [sangue/soro/urina]
 - Cromatografia gasosa
 - HPLC (CLAE)
 - CG/EM
 - Analito-alvo: cetamina
 - Limite de quantificação: 25 a 50 ng/mℓ
 - **PCP** [sangue/soro/urina]
 - Cromatografia gasosa
 - HPLC (CLAE)
 - CG/EM
 - Analito-alvo: PCP
 - Limite de quantificação: 10 a 50 ng/mℓ
 - **LSD** [sangue/soro/urina]
 - CL/EM
 - CL/EM/EM
 - Alitos alvos: d-LSD, hidroxil-LSD, 2-oxo-LSD, 2-oxo-3-hidroxil-LSD, N-desmetil-LSD
 - Limite de quantificação: 0,5 a 2 ng/mℓ
 - Múltiplos metabólitos identificados e não identificados formados, resultando em uma baixa taxa de confirmação para LSD de amostras de triagem positiva.

Amilase

► Definição

- As amilases são um grupo de hidrolases, que degradam carboidratos complexos em fragmentos
- A amilase é produzida pelo pâncreas exócrino e pelas glândulas salivares para auxiliar na digestão do amido. É também produzida pela mucosa do intestino delgado, pelos ovários, pela placenta, pelo fígado e pelas tubas uterinas
- **Valores de referência:** 5 a 125 U/ℓ .

► Uso

- Para o diagnóstico e o monitoramento da pancreatite ou outras doenças pancreáticas
- Na pesquisa de qualquer evento inflamatório intra-abdominal.

► Interpretação

Valores elevados

- Pancreatite aguda (p. ex., alcoólica, autoimune). Os níveis urinários refletem alterações séricas com um atraso de 6 a 10 h
- Exacerbação aguda da pancreatite crônica
- Pancreatite aguda induzida por fármaco (p. ex., ácido aminossalicílico, azatioprina, corticosteroides, dexametasona, ácido etacrínico, etanol, furosemida, tiazidas, mercaptopurina, fenformina, triancinolona)
- Interferência metodológica induzida por fármacos (p. ex., pancreozimina [contém amilase], sais de cloreto e fluoreto [aumentam a atividade da amilase], soro lipêmico [métodos turbidimétricos])

- Obstrução do duto pancreático por:
 - Cálculo ou carcinoma
 - Espasmo do esfíncter da ampola hepatopancreática (esfíncter de Oddi) (p. ex., opiáceos, codeína, metilcolina, colinérgicos, clorotiazida), alcançando níveis 2 a 15 vezes a normalidade
 - Obstrução parcial + estimulação por fármacos
 - Doença do trato biliar
 - Obstrução do duto colédoco
 - Colecistite aguda
- Complicações da pancreatite (pseudocisto, ascite, abscesso)
- Traumatismo pancreático (lesão abdominal, após CPRE)
- Alteração da permeabilidade do trato GI
 - Doença intestinal isquêmica ou perfuração franca
 - Ruptura de esôfago
 - Úlcera péptica perfurada ou penetrante
 - Pós-operatório de cirurgia abdominal superior, particularmente gastrectomia parcial (≤ 2 vezes o normal em um terço dos pacientes)
- Consumo ou intoxicação aguda por álcool etílico
- Doença das glândulas salivares (caxumba, inflamação supurativa, obstrução de duto devido a cálculo, radiação)
- Tumores malignos (particularmente pâncreas, pulmão, ovário e esôfago; bem como mama e cólon); habitualmente > 25 vezes o limite superior de referência, que é raramente observado na pancreatite
- Insuficiência renal avançada; valores frequentemente elevados, mesmo na ausência de pancreatite
- Macroamilasemia
- Outras condições, como doença hepática crônica (p. ex., cirrose; ≤ 2 vezes o normal), queimaduras, gravidez (incluindo ruptura de gravidez tubária), cisto ovariano, cetoacidose diabética, cirurgia torácica recente, mioglobulinúria, presença de proteínas do mieloma, alguns casos de sangramento intracraniano (mecanismo desconhecido), ruptura esplênica, aneurisma dissecante
- Foi sugerido que um nível > 1.000 unidades Somogyi é habitualmente consequente a lesões passíveis de correção cirúrgica (mais frequentemente cálculos na árvore biliar), em que o pâncreas é negativo ou só apresenta edema; entretanto, níveis de 200 a 500 unidades estão habitualmente associados a lesões pancreáticas que não podem ser cirurgicamente corrigidas (p. ex., pancreatite hemorrágica, necrose do pâncreas)
- Elevação da amilase sérica com baixos níveis urinários de amilase pode ser observada na insuficiência renal e macroamilasemia. Níveis séricos de amilase ≤ 4 vezes o normal na doença renal só ocorrem quando a depuração de creatinina é $< 50 \text{ mL/min}$, devido à isoamilase pancreática ou salivar; entretanto, os níveis raramente alcançam > 4 , o normal na ausência de pancreatite aguda.

Valores diminuídos

- Destruição extensa e pronunciada do pâncreas (p. ex., pancreatite fulminante aguda, pancreatite crônica avançada, fibrose cística avançada). Os níveis diminuídos são clinicamente significativos apenas em casos esporádicos de pancreatite fulminante
- Lesão hepática grave (p. ex., hepatite, intoxicação, toxemia da gravidez, tireotoxicose grave, queimaduras graves)
- Interferência metodológica por fármacos (p. ex., o citrato e o oxalato diminuem a atividade da amilase em virtude de sua ligação aos íons cálcio)
 - Normal: 1 a 5%
 - Macroamilasemia: $< 1\%$; muito útil para esse diagnóstico
 - Pancreatite aguda: $> 5\%$; uso atualmente desencorajado para esse diagnóstico
- Razão de depuração amilase:creatinina = (amilase urinária/amilase sérica) (creatinina sérica/creatinina urinária) $\times 100$.

Valores normais

- Pancreatite crônica recidivante
- Pacientes com hipertrigliceridemia (interferência técnica no teste)
- Frequentemente normal na pancreatite alcoólica aguda.

► Limitações

- Constituída por tipos pancreáticos e salivares de isoamilases diferenciadas por várias metodologias; as etiologias não pancreáticas quase sempre são salivares; ambos os tipos podem estar elevados na insuficiência renal
- A elevação dos níveis séricos totais de α -amilase não indica especificamente um distúrbio pancreático, visto que a enzima é produzida por glândulas salivares, mucosa do intestino delgado, ovários, placenta, fígado e revestimento das tubas uterinas
- Os resultados da amilase pancreática podem estar elevados em pacientes com macroamilase. Essa amilase pancreática elevada não é diagnóstica de pancreatite. Com o uso dos valores da lipase sérica e da amilase urinária, é possível determinar a presença ou a ausência de macroamilase.

Amilase, urina (razão de depuração [*clearance*] da amilase:creatinina [ALCR])

► Definição

- A amilase é uma enzima que auxilia na digestão do glicogênio e do amido. É produzida principalmente no pâncreas e nas glândulas salivares. A amilase é normalmente secretada pelo pâncreas para o intestino delgado, por intermédio do duto pancreático
- A ALCR é calculada da seguinte maneira:
Amilase urinária/amilase sérica \times creatinina sérica/creatinina urinária $\times 100$
- **Valores de referência:**
 - Amilase urinária: 1 a 17 U/h
 - ALCR: 1 a 4%.

► Uso

- Diagnóstico diferencial de pancreatite
- Diagnóstico de pseudocisto do pâncreas, em que a amilase urinária pode permanecer elevada por várias semanas após a normalização do nível sérico de amilase, depois de um episódio de pancreatite aguda.

► Interpretação

Valores elevados

- Pancreatite (> 6%)
- CAD
- Insuficiência renal
- Perfuração duodenal
- Grandes doses de corticosteroides
- Câncer pancreático
- Mieloma e doença da cadeia leve.

Valores diminuídos

- Macroamilasemia.

► Limitações

- A macroamilasemia caracteriza-se por níveis séricos altos de amilase, porém com amilase urinária normal. A ALCR permanece útil para o diagnóstico de macroamilasemia. Na macroamilasemia, a depuração está muito baixa.

Aminotransferases (AST, ALT)

► Definição

- A AST e a ALT são membros da família de enzimas transaminases, que estão amplamente distribuídas nas células de todo o corpo. A AST é encontrada principalmente no coração, no fígado, na musculatura esquelética e nos rins, enquanto a ALT ocorre principalmente no fígado e nos rins, com menores quantidades no coração e nos músculos esqueléticos
- As atividades da AST e da ALT no fígado correspondem, respectivamente, a cerca de 7 mil e 3 mil vezes a sua atividade no soro
- **Valores de referência:**
 - AST:
 - Até 1 ano de idade: 30 a 80 U/l
 - > 1 ano de idade: 10 a 40 U/l
 - ALT:
 - Até 1 ano de idade: 5 a 50 U/l
 - > 1 ano de idade: 10 a 40 U/l .

► Uso

- Testes mais sensíveis para lesão hepatocelular aguda (p. ex., viral, por fármacos); precedem a elevação da bilirrubina sérica em cerca de 1 semana.

► Interpretação

Valores elevados

- Lesão hepatocelular, necrose dos hepatócitos ou lesão de qualquer causa
- Hepatite alcoólica (AST > ALT)
- Hepatite viral e crônica (AST > ALT)
- Hepatite aguda no estágio inicial: a AST está habitualmente mais elevada no início; entretanto, dentro de 48 h, a ALT está, em geral, mais elevada
- Níveis de AST de 500 U/l sugerem lesão hepatocelular aguda; raramente > 500 U/l na icterícia obstrutiva, na cirrose, na hepatite viral, na AIDS e na doença hepática alcoólica
- Hepatite viral fulminante aguda. Pode-se observar elevação abrupta da AST (raramente > 4.000 UI/l), que declina mais lentamente; testes sorológicos positivos e lesão química aguda
- Na insuficiência cardíaca congestiva, nas arritmias, na sepse e na hemorragia GI, os níveis de AST alcançam um pico de 1.000 a 9.000 U/l , com declínio de 50% em 3 dias, e < 100 U/l em 1 semana, sugerindo fígado de choque com necrose centrolobular. Os níveis séricos de bilirrubina e de ALP refletem a doença subjacente
- Traumatismo do músculo esquelético ou cardíaco
- Insuficiência cardíaca aguda (AST > ALT)
- Exercício intenso, queimaduras, intermação
- Hipotireoidismo
- Lesão hepática induzida por fármacos ou drogas
- Obstrução aguda do duto biliar devido a cálculo. A rápida elevação da AST e da ALT para níveis muito altos (p. ex., > 600 U/l e, com frequência, > 2.000 U/l), seguida de queda aguda em 12 a 72 h, é considerada típica.

Valores diminuídos

- Azotemia
- Diálise renal crônica
- Estados de deficiência de fosfato de piridoxal (p. ex., desnutrição, gravidez, doença hepática alcoólica).

► Limitações

- A meia-vida da AST é de 18 h, e a da ALT, de 48 h
- O paciente raramente é assintomático com níveis de ALT e de AST > 1.000 U/l
- Um nível de AST > 10 vezes o normal indica lesão hepatocelular aguda; entretanto, elevações menos acentuadas são inespecíficas e podem ocorrer em praticamente qualquer tipo de lesão hepática
- Aumentos ≤ 8 vezes o limite superior da normalidade são inespecíficos, podendo ser observados em qualquer distúrbio hepático
- Os níveis raramente aumentam para > 500 U/l (habitualmente U/l) na icterícia pós-hepática, AIDS, cirrose e hepatite viral
- Em geral, níveis < 50 U/l na esteatose hepática
- < 100 U/l na cirrose alcoólica; os níveis de ALT estão normais em 50%, e os de AST em 25% desses casos

- < 150 U/ℓ na hepatite alcoólica (os níveis podem estar mais elevados se o paciente apresentar *delirium tremens*)
- < 200 U/ℓ em cerca de 50% dos pacientes com cirrose, doença hepática metastática, linfoma e leucemia
- O achado de valores normais não descarta uma doença hepática: a ALT está normal em 50% e a AST em 25% dos casos de cirrose alcoólica
- Grau de elevação tem pouco valor prognóstico
- Determinações seriadas refletem a atividade clínica da doença hepática. O aumento persistente pode indicar hepatite crônica
- Elevação discreta da AST e ALT (habitualmente < 500 U/ℓ) com aumento da ALP > 3 vezes o normal indica icterícia colestática, porém elevações mais pronunciadas da AST e da ALT (sobretudo > 1.000 U/ℓ) com aumento da ALP < 3 vezes o normal indicam icterícia hepatocelular
- O rápido declínio da AST e da ALP constitui um sinal de recuperação da doença; entretanto, na hepatite fulminante aguda, pode representar perda de hepatócitos e prognóstico reservado
- Existe pouca correlação entre a concentração elevada e a extensão da necrose dos hepatócitos, com pouco valor prognóstico
- Embora a AST, a ALT e a bilirrubina sejam mais características da hepatite aguda, não são marcadores confiáveis da gravidade da lesão
- A ALT exibe uma variação de 45% durante o dia; os valores mais altos ocorrem à tarde, e os mais baixos, à noite. Tanto a AST quanto a ALT apresentam variações de 10 a 30% de 1 dia para outro. Os níveis de AST são 15% mais altos em homens afro-americanos.

Amniocentese

► Definição

- Trata-se de um procedimento invasivo para obtenção de líquido amniótico que contém células descamadas do feto. Alguns exames bioquímicos podem ser realizados diretamente com o líquido amniótico; a maioria dos testes exige inicialmente uma cultura celular
- Em geral, é realizada a partir de 15 semanas de gestação; estimativas recentes sobre o risco de perda fetal com o procedimento são baixas, da ordem de 0,06%
- A cultura celular para análise cromossômica leva 5 a 7 dias; são necessários tempos ligeiramente mais prolongados de cultura para a obtenção de material para testes genéticos bioquímicos ou moleculares.

► Uso

- Fornece material fetal para teste cromossômico (citogenético), exames bioquímicos (distúrbios metabólicos/erros inatos do metabolismo) e teste molecular com base no DNA para doença hereditária (p. ex., FC, X frágil).

► Limitações

- Não é realizada até o segundo trimestre, o que retarda qualquer decisão relativa ao término da gravidez.

Amônia (NH₃ sanguínea, NH₃, NH₄)

► Definição

- A amônia origina-se principalmente do metabolismo dos aminoácidos no fígado por intermédio do ciclo da ureia. *Helicobacter pylori* no estômago parece constituir uma importante fonte de amônia em pacientes com cirrose
- **Valor de referência:** < 50 μmol/ℓ .

► Uso

- No diagnóstico de encefalopatia hepática e coma hepático, nos estágios terminais de cirrose hepática, insuficiência hepática, necrose aguda e subaguda e síndrome de Reye. A hiperamonemia em lactentes pode ser um indicador de deficiências hereditárias na via metabólica do ciclo da ureia
- Os níveis sanguíneos de amônia devem ser determinados em casos inexplicados de letargia e vômitos, encefalopatia ou em todo recém-nascido com deterioração neurológica inexplicável
- Não tem utilidade na avaliação do grau de disfunção (p. ex., na síndrome de Reye, a função hepática melhora e o nível de amônia diminui até mesmo em pacientes que acabam morrendo desse distúrbio).

► Interpretação

Valores elevados

- Determinados erros inatos do metabolismo (p. ex., defeitos no ciclo da ureia, defeitos de ácidos orgânicos)
- Hiperamonemia transitória no recém-nascido; etiologia desconhecida; pode comportar risco de morte nas primeiras 48 h
- Podem ocorrer em todo paciente com doença hepática grave (p. ex., necrose hepática aguda, cirrose terminal e após anastomose portocava). Níveis aumentados na maioria dos casos de coma hepático, porém exibem pouca correlação com o grau de encefalopatia. A sua dosagem não é útil na doença hepática conhecida, mas pode ter utilidade na encefalopatia de causa desconhecida
- Crianças moribundas. Elevações moderadas ($\leq 300 \mu\text{mol}/\ell$) sem ser diagnósticos de doença específica
- Infecção do trato GU com distensão e estase
- Ureterossigmoidostomia
- Alguns distúrbios hematológicos, incluindo leucemia aguda e após transplante de medula óssea
- Nutrição parenteral total
- Tabagismo, exercício, terapia com ácido valproico.

Valores diminuídos

- Hiperornitinemia (deficiência da atividade da ornitina aminotransferase) com atrofia convoluta da coróide e da retina.

► Limitações

- A amônia atmosférica pode causar resultados falsamente elevados
- Os íons amônio existentes em anticoagulantes podem produzir resultados falsamente elevados
- Os níveis de amônia nem sempre estão elevados em todos os pacientes com distúrbios do ciclo da ureia
- Uma dieta hiperproteica pode causar níveis elevados
- Os níveis de amônia também podem estar elevados na hemorragia GI
- A amônia aumenta em razão do metabolismo celular: 20% em 1 h e 100% em torno de 2 h.

Amostra de sangue fetal (coleta percutânea de amostra de sangue umbilical [PUB], cordocentese)

► Definição

- Procedimento invasivo para obtenção de sangue fetal, geralmente realizado depois de 18 semanas de gestação
- O risco procedural de perda fetal é de cerca de 1 a 2%.

► Uso

- Habitualmente realizado quando não é possível obter uma informação diagnóstica na amniocentese, amostra de vilosidades coriônicas (AVC), ultrassonografia ou após resultado inconclusivo de um desses exames
- Fornece material fetal para análise cromossômica (citogenética), testes bioquímicos e teste com base no DNA molecular para doença herdada
- Análise cromossômica mais rápida do que aquela obtida com amniocentese ou AVC, devido ao menor tempo de cultura necessário; conseqüentemente, mostra-se útil para apresentações tardias
- Procedimento usado para avaliar isoimunização fetal (p. ex., fator *rhesus*, Kell), anemia, contagem de plaquetas, doença hemolítica e infecção (p. ex., toxoplasmose, rubéola ou CMV)
- Também pode ser usado para administrar medicamentos ao feto.

► Limitações

- Procedimento de maior risco em comparação com a amniocentese ou o AVC, realizado em uma fase mais avançada da gestação, limitando as opções de interrupção da gravidez
- Não avalia defeitos do tubo neural.

Amostra de vilosidades coriônicas

► Definição

- Procedimento invasivo para a obtenção de tecido das vilosidades coriônicas, efetuado geralmente entre 10 e 12 semanas de gestação
- Risco de perda fetal com o procedimento (maior do que com a amniocentese): cerca de 1%.

► Uso

- Fornece material placentário para análise cromossômica (citogenética), testes bioquímicos (distúrbios metabólicos/erros inatos do metabolismo) e teste com base no DNA molecular para doença hereditária (p. ex., fibrose cística, X frágil)
- A principal vantagem sobre a amniocentese é o período de tempo mais precoce para a sua realização, possibilitando o término da gestação no 1º trimestre ou alívio mais rápido da ansiedade.

► Limitações

- Os resultados cromossômicos podem ser ambíguos devido ao mosaicismo placentário limitado (linha cromossômica anormal limitada ao tecido placentário) em cerca de 2% dos casos, exigindo acompanhamento por amniocentese
- Deve-se evitar a contaminação com células maternas para um diagnóstico acurado com base nos cromossomos fetais, nos ensaios enzimáticos ou na análise do DNA
- Não fornece material para detecção de defeitos do tubo neural.

Análise de variantes de hemoglobina

► Definição

- A análise de variantes de hemoglobina (Hb) é um processo de separação utilizado para identificar formas normais e anormais de Hb. A Hb A é o principal tipo de Hb no adulto normal. A Hb F (fetal) é a principal Hb encontrada no feto, e o restante consiste em Hb A₂. Foram identificadas aproximadamente 400 tipos mutantes de hemoglobina. Algumas são assintomáticas, sobretudo em heterozigotos. Outras podem causar efeitos mórbidos importantes, particularmente em homozigotos
- As globinas encontradas em diferentes hemoglobinas durante a vida fetal e adulta são indicadas por letras gregas: α , β , γ e δ
- Variações na composição de aminoácidos das cadeias de globina causam as hemoglobinopatias
- **Valores de referência:** nos adultos saudáveis, 95 a 98% da Hb total consistem em Hb A ($\alpha_2\beta_2$), 2 a 3% são constituídos pela Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$), e 0,8 a 2,0% consistem em Hb fetal (Hb F) ($\alpha_2\gamma_2$). Observe que os valores de referência são diferentes em indivíduos com menos de 1 ano de idade (Tabela 2.4).

Tabela 2.4 Valores normais para variantes de hemoglobina de acordo com a idade.			
Idade	Hb F (%)	Hb A ₂ (%)	Hb A (%)
0 a 30 dias	61 a 81	< 1,3	19 a 39
1 mês	46 a 67	< 1,3	33 a 54
2 meses	29 a 61	< 1,9	39 a 71
3 meses	15 a 56	< 3,0	44 a 85
4 meses	9,4 a 29	2,0 a 2,8	68 a 89
5 meses	2,3 a 22	2,1 a 3,1	75 a 96
6 meses	2,7 a 13	2,1 a 3,1	84 a 96
8 meses	2,3 a 12	1,9 a 3,5	84 a 96
10 meses	1,5 a 5,0	2,0 a 3,3	92 a 97
12 meses	1,3 a 5,0	2,0 a 3,3	92 a 97
> 1 ano	< 2%	1,5 a 3,5	96 a 100

► Uso

- Quando houver alta suspeita clínica, e as informações hematológicas e genéticas preliminares apontarem para uma hemoglobinopatia, justifica-se a investigação para estabelecer o diagnóstico definitivo de Hb anormal. Os objetivos são:
 - Auxiliar no diagnóstico de talassemia, particularmente em pacientes com história familiar positiva
 - Avaliar a anemia hemolítica de etiologia desconhecida
 - Avaliar um teste de triagem positivo para afoçamento, a fim de diferenciar o traço falciforme da doença falciforme
- A determinação da Hb A₂ e da Hb F tem grande valor clínico no diagnóstico, bem como na caracterização de algumas variantes estruturais da Hb e outras

hemoglobinopatias.

- A obtenção de um nível aumentado de Hb A₂ é considerada o aspecto diagnóstico mais característico do traço β-talassêmico e constitui um teste essencial nos programas de triagem para prevenção da β-talassemia
- Existem dois métodos usados para triagem de variantes de Hb:
 - A HPLC (CLAE) é utilizada como principal ferramenta de triagem, visto que quantifica rapidamente a Hb A, a Hb A₂ e a Hb F; além disso, identifica de modo presuntivo três das variantes mais comuns de Hb observadas nos EUA: Hb S, Hb C e Hb D. Todas as outras variantes serão assinaladas e precisam ser identificadas por EH
 - A eletroforese da hemoglobina (EH) alcalina e ácida é usada para investigar todo o conjunto de variantes de Hb. Um método prático para a EH consiste em acetato de celulose em pH alcalino. As moléculas de Hb em solução alcalina apresentam uma carga elétrica negativa efetiva e migram para o ânodo. O método separa Hb A, Hb A₂, Hb S, Hb F e Hb C. A eletroforese em gel de ágar citrato em pH ácido separa as variantes de hemoglobina que migram juntas no acetato de celulose: Hb S da Hb D e Hb C da Hb E e Hb O. Muitos dos tipos de hemoglobina de diferenciação difícil por EH em gel podem ser diferenciados pela HPLC (CLAE). Por exemplo, na eletroforese em gel, é difícil distinguir a Hb A₂ da Hb C, visto que ambas migram juntas. A HPLC possibilita a quantificação da Hb A na presença de Hb C. Os dois métodos se complementam
 - Todas as variantes de Hb que não são diagnosticadas por esses dois métodos exigem testes adicionais como espectroscopia de massa, focalização isoelétrica capilar ou sequenciamento de fragmentos de DNA produzidos por PCR.

► Interpretação

Valores elevados

- Hb A₂: anemia megaloblástica, β-talasseмии
- Hb F: anemia aplásica adquirida, persistência hereditária da Hb fetal, hipertireoidismo, extravasamento de sangue fetal para a circulação materna, leucemia (aguda ou crônica), neoplasias mieloproliferativas, doença falciforme, talassemias, substituições de cadeia β
- Hb C (segunda variante mais comum nos EUA; a prevalência é maior nos afro-americanos)
- Hb D (hemoglobinopatia que também pode ser encontrada em combinação com Hb S ou talassemia)
- Hb E
- Hb S (traço ou doença falciforme).

Valores diminuídos

- Hb A₂
- Eritroleucemia
- α-talassemia
- Anemia ferropriva (não tratada)
- Anemia sideroblástica.

► Limitações

- Os níveis de Hb A₂ e de Hb F devem ser considerados juntamente com a história familiar e os dados laboratoriais, incluindo nível sérico de ferro, CTF, ferritina, morfologia dos eritrócitos (hemácias), hemoglobina, Ht e VCM
- As transfusões sanguíneas podem obscurecer ou diluir a Hb anormal durante 3 a 4 meses
- Na HPLC, quando a Hb A₂ excede 10%, deve-se investigar se existe Hb E ou outra Hb com resolução semelhante
- A quantificação das hemoglobinas é efetuada, de modo ideal, depois de 1 ano de idade
- A Hb Lepore origina-se de um *crossing over* desigual e de um evento de recombinação entre os genes das globinas δ e β adjacentes. A Hb resultante exibe a mobilidade da Hb S na eletroforese alcalina e da Hb A na eletroforese ácida
- A Hb H é composta de um tetrâmero de cadeias β normais, resultando em acentuada redução da produção de cadeias α. A Hb H em pH alcalino apresenta mobilidade muito maior que a Hb A. (A doença da Hb H constitui um tipo grave de α-talassemia, com apenas uma cadeia α.)

■ Análise genética molecular pré-natal (análise pré-natal de DNA)

► Definição

- Teste molecular realizado em DNA fetal para identificar diretamente mutações específicas ou avaliar marcadores estreitamente ligados para uma mutação desconhecida.

► Uso

- Avaliar o estado de mutação para doenças hereditárias específicas
- Tipicamente realizada apenas quando os pais são afetados ou são portadores conhecidos de doença.

► Limitações

- Teste direto que só avalia determinadas mutações-alvo de interesse
- A análise de ligação, um teste de marcador genético adjacente usado quando a mutação em questão não é conhecida, é limitada pela recombinação potencial entre o marcador testado e a mutação-causa
- O teste do DNA mitocondrial pode ser problemático, visto que há probabilidade de a mutação mitocondrial existir em combinação com mitocôndrias normais (heteroplasmia).

■ Androstenediona, soro

► Definição

- A androstenediona, também conhecida como 4-androstenediona, é um hormônio esteroide de 19 carbonos produzido pelas glândulas suprarrenais e pelas gônadas (testículos, bem como ovários) como etapa intermediária na via bioquímica, que produz o androgênio testosterona e os estrogênios estrona e estradiol. Trata-se de um importante androgênio suprarrenal no soro
- **Valores de referência:** 0,0 a 4,4 ng/ml (Tabela 2.5).

Tabela 2.5	Valores de referência para a androstenediona sérica.	
Idade/estágio de Tanner	Sexo feminino (ng/ml)	Sexo masculino (ng/ml)
7 a 9 anos	0,0 a 0,9	0,0 a 0,8

10 a 11 anos	0,0 a 3,0	0,0 a 1,3
12 a 13 anos	0,4 a 3,4	0,0 a 1,6
14 a 15 anos	0,7 a 4,3	0,4 a 2,9
16 a 17 anos	0,9 a 4,1	1,1 a 3,1
18 a 40 anos	0,5 a 4,3	0,9 a 2,9
≥ 41 anos	0,4 a 2,7	0,8 a 2,2
Mulheres após a menopausa	< 1,0	
Estágio de Tanner I	< 1,6	< 0,9
Estágio de Tanner II	< 2,2	< 1,4
Estágio de Tanner III	0,6 a 4,4	< 2,6
Estágio de Tanner IV a V	0,9 a 3,8	1,0 a 3,0

► Uso

- Diagnóstico de virilismo e hirsutismo.

► Interpretação

Valores elevados

- Hiperplasia suprarrenal congênita causada pela deficiência de 21-hidroxilase; um aumento acentuado é suprimido para níveis normais mediante terapia com glicocorticoides
 - Os níveis suprimidos refletem a adequação do controle terapêutico
 - A androstenediona pode ser superior à 17-hidroxiprogesterona para monitoramento da terapia, visto que sofre variação diurna mínima, exibe uma melhor correlação com a excreção urinária de 17-KS, e os níveis plasmáticos não são imediatamente afetados por uma dose de glicocorticoides
- Tumores suprarrenais
- Doença de Cushing
- Doença dos ovários policísticos.

Valores diminuídos

- Doença de Addison.

Anfetaminas

► Definição

- Aminas simpaticomiméticas com atividade estimulante no sistema nervoso central
- Outros nomes: anfetamina (Adderall®, Dexedrine®, Benzedrine®, *bennies*), metanfetamina (Desoxyn®, *ice*, *speed*, *metch*), *ecstasy* (3,4-metilenodioximetanfetamina; MDMA), 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), 3,4-metilenodioxietilanfetamina (MDEA, MDE, “Eve”), pseudoefedrina (Sudafed®), efedrina, fentermina (Adipex®), metilfenidato (Ritalin®)
- Outras aminas psicotrópicas incluem 4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina; p-metoxianfetamina (PMA); e p-metoximetanfetamina (PMMA). Em geral, essas aminas não são detectadas em testes de triagem e podem não ser relatadas em testes de confirmação, a não ser que sejam especificamente solicitadas
- Outras substâncias que são metabolizadas a metanfetamina/anfetamina incluem: benzfetamina, clobenzorex, famprofazona, fenetilina, femproporex.

► Uso

- Supressores do apetite
- Estimulantes do humor (psicotrópicos)
- Tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH)
- Descongestionantes nasais, broncodilatadores

► Limitações

- Triagem [urina]: imunoensaio em analisadores químicos automatizados
 - Anfetamina
 - Analito-alvo: varia de acordo com o fornecedor
 - d-anfetamina/d-metanfetamina
 - d-anfetamina
 - Em geral não fornece resultados positivos para l-anfetamina, MDA, MDMA, efedrina, fentermina
 - Concentrações de corte
 - 500 ng/mL
 - 1.000 ng/mL
 - Ecstasy
 - Analito-alvo: MDMA
 - Não fornece resultados positivos com d/l -anfetamina, d/l -metanfetamina, fentermina, efedrina, pseudoefedrina, PMA, PMMA
 - Os ensaios capazes de detectar o *ecstasy* podem ter outros nomes, como anfetamina/metanfetamina. Consultar o protocolo específico do laboratório
 - Concentração de corte: 500 ng/mL
- Triagem [soro]: ELISA
 - Analito-alvo: d-anfetamina
 - Concentração de corte: 10 a 100 ng/mL [dependendo do ensaio e do laboratório]
 - Não fornece resultados positivos com l-anfetamina, l-metanfetamina, fenilpropanolamina, MDMA, MDE
 - Pode produzir resultados positivos com MDA
- Confirmação [soro/urina]: extração seguida de cromatografia, com base na tecnologia analítica, como CG/EM ou CL/EM. Tipicamente, as técnicas de confirmação não diferenciam os tipos d e l da anfetamina e metanfetamina.

Angiotensina II

► Definição

- A angiotensina II é um oligopeptídeo de 8 aminoácidos, formado a partir de seu precursor original, o angiotensinogênio, por uma série de 2 clivagens enzimáticas. O angiotensinogênio é liberado na circulação pelo fígado. A renina, produzida pelos rins em resposta à hipoperfusão glomerular, catalisa a clivagem do angiotensinogênio em angiotensina I, um decapeptídeo. Por sua vez, a angiotensina I é clivada pela ECA para produzir o octapeptídeo, a angiotensina II
- A concentração de ECA apresenta-se mais elevada nos pulmões, e acreditava-se que a maior parte da produção de angiotensina II ocorria na circulação pulmonar. Entretanto, hoje em dia, já está bem definido que a ECA é produzida no endotélio vascular de muitos tecidos; conseqüentemente, a angiotensina II pode ser sintetizada em vários locais, incluindo os rins, o endotélio vascular, as glândulas suprarrenais e o cérebro
- Além disso, vias enzimáticas alternativas que não envolvem a ECA podem contribuir para a produção de angiotensina II. A angiotensina II liga-se a seus receptores específicos e exerce seus efeitos no cérebro, nos rins, nas glândulas suprarrenais, na parede vascular e no coração
- As ações da angiotensina II circulante contribuem para a hipertensão arterial. Isso pode influenciar indiretamente a função cardíaca, independentemente de qualquer efeito direto sobre o coração e o miocárdio
 - A angiotensina II circulante promove a reabsorção de sódio e de água, aumentando o volume de líquido intravascular, o que, por sua vez, aumenta a pré-carga cardíaca e, portanto, o volume sistólico
 - A angiotensina II circulante provoca vasoconstrição arteriolar sistêmica, aumentando, assim, a resistência vascular e a pós-carga cardíaca
 - A angiotensina II também afeta o sistema nervoso autônomo, estimulando o sistema nervoso simpático e reduzindo a atividade vagal
- Essas ações são orientadas para manter a pressão arterial quando o sistema renina-angiotensina é ativado pela depleção efetiva de volume
- **Valores de referência:** 10 a 60 pg/mL .

► Uso

- Avaliação da hipertensão.

► Interpretação

Valores elevados

- Hipertensão arterial
- Tumor renal justaglomerular secretor de renina
- Depleção de volume
- ICC.

Valores diminuídos

- Pacientes anéfricos
- Aldosteronismo primário
- Síndrome de Cushing.

► Limitações

- Os pacientes devem consumir uma dieta com teor normal de sódio e permanecer em decúbito dorsal por 30 min antes da coleta da amostra
- Devido a questões de estabilidade, o plasma deve ser separado e congelado imediatamente.

Antiarrítmicos

Ver Fármacos cardiovasculares.

Antibióticos

► Definição

- Os antibióticos são substâncias que destroem ou que inibem o crescimento dos microrganismos
- Consistem em grupos químicos como betalactâmicos, polienos, macrolídeos, tetraciclina, aminoglicosídeos e sulfonamidas. Os nomes incluem amicacina, cloranfenicol, gentamicina, canamicina, estreptomicina, tobramicina e vancomicina
- **Níveis terapêuticos normais (e tóxicos):** ver Tabela 2.6.

Tabela 2.6	Concentrações séricas terapêuticas e tóxicas de antibióticos.	
	Concentração terapêutica (µg/mL)	Nível potencialmente tóxico (µg/mL)
Amicacina		
Máximo	15 a 25	> 30
Mínimo	2 a 5	> 8
Cloranfenicol		
Máximo	10 a 20	25
Mínimo	5 a 10	15
Gentamicina		
Máximo	5 a 10	12
Mínimo	0,5 a 2	> 2
Canamicina		
Máximo	20 a 25	
Mínimo	5 a 10	
Netilmicina		
Máximo	4 a 8	8
Mínimo	1 a 2	2
Estreptomicina		
Máximo	5 a 20	40
Mínimo	< 5	40

Tobramicina		
Máximo	5 a 10	12
Mínimo	0,5 a 2	> 2
Sulfametoxazol/trimetoprima		
Máximo (trimetoprima)	4 a 8	8
Mínimo (sulfametoxazol)	1 a 2	> 2
Vancomicina		
Máximo (não recomendado)	30 a 40	> 80
Mínimo	5 a 10	> 20

► Uso

- Prevenção e tratamento de infecções causadas por bactérias.

► Limitações

- Os testes devem ser realizados com soro ou plasma
- Concentrações máximas: coletar amostras 30 a 120 min após o término da infusão (dependendo do fármaco e da via)
- Concentrações mínimas: coletar a amostra 5 a 90 min antes da próxima infusão (dependendo do fármaco)
- Metodologias de teste: imunoensaio (p. ex., polarização com fluorescência) ou HPLC
- *As amostras devem ser congeladas* para a estreptomicina e a anfotericina B
- As amostras precisam ser protegidas da luz para a trimetoprima e a anfotericina
- Amostras inaceitáveis:
 - Hemolisadas
 - Tubos de coleta com aditivos como separador de soro, citrato, oxalato ou fluoreto
- A trimetoprima pode ser detectada na urina em triagens toxicológicas gerais utilizando a CG/EM.

Anticoagulante lúpico²

► Definição

- Os anticoagulantes lúpicos (AL) são autoanticorpos IgG ou IgM heterogêneos, que inibem ensaios da coagulação sanguínea dependentes de fosfolípido
- Como o fosfolípido é essencial para várias etapas da cascata da coagulação, a presença de AL pode prolongar vários tempos de coagulação dependentes de fosfolípido, como TTP, TP e o tempo do veneno de víbora de Russell diluído (TVVRd [pesquisa de anticoagulante lúpico], ver adiante).

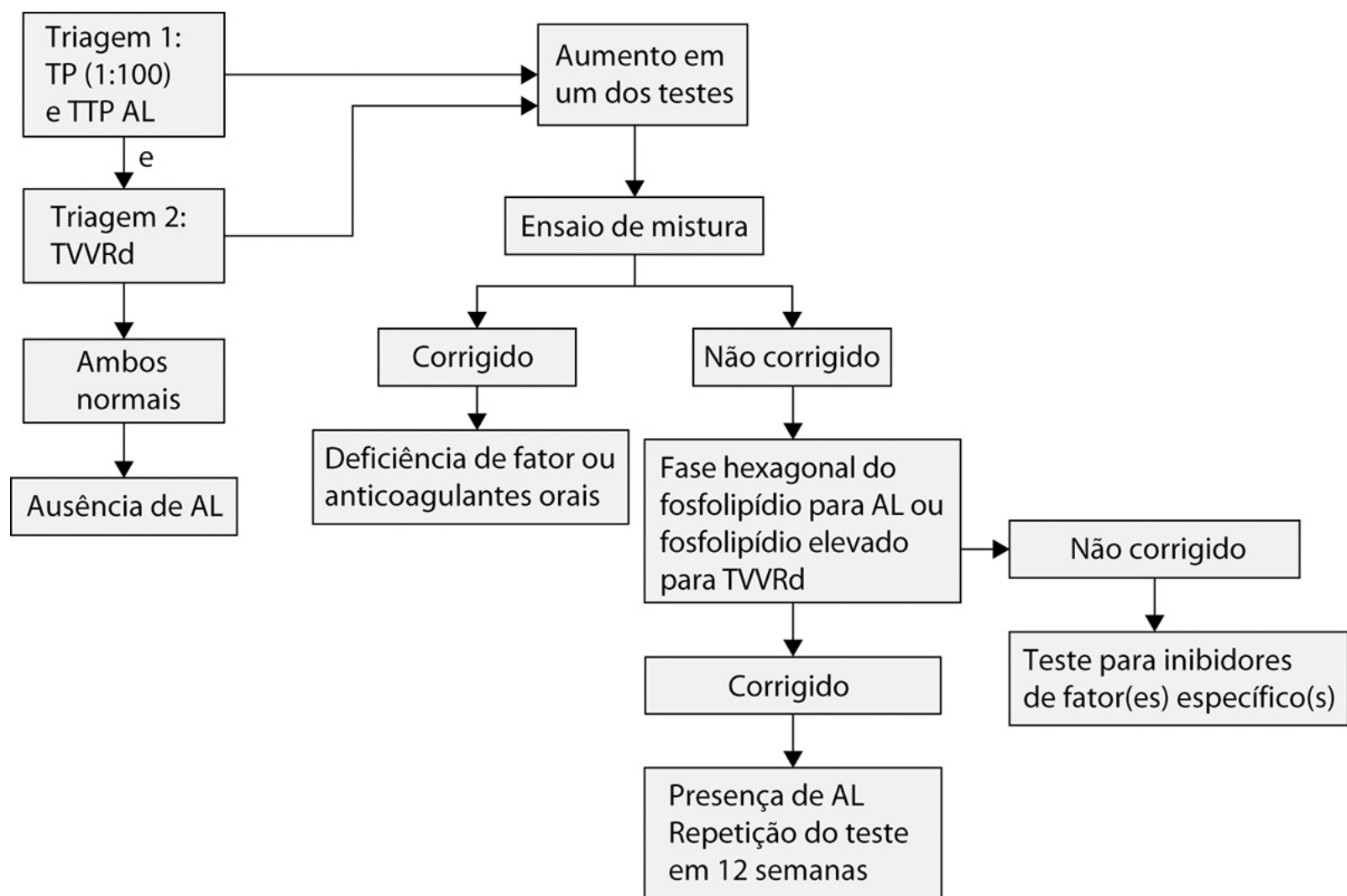


Figura 2.1 Algoritmo para teste de anticorpos anticoagulantes do lúpus.

► Uso

- Nenhum dos testes mencionados na discussão de definição é sensível o suficiente para detectar todos os AL; conseqüentemente, são necessários *dois testes de triagem* para que o AL possa ser excluído
- Os testes de triagem mais comumente usados são o TP (diluição de 1:100) e o TVVRd. (O tempo de coagulação com caulim ou sílica micronizada não é mais usado.) Um teste de triagem positivo (prolongamento do TP diluído ou do TVVRd) exige confirmação pela adição de excesso de fosfolípido no teste.

► Interpretação

- A normalização do tempo de coagulação em um dos testes confirma a presença de AL, porém exige a repetição dos testes em 12 semanas, visto que o AL representa, com frequência, um fenômeno temporário (Figura 2.1).

► Limitações

- Existe uma considerável variação entre laboratórios no desempenho dos ensaios para AL, particularmente o TVVRd. Em levantamentos recentes, houve detecção falso-positiva de AL em 24% das amostras e resultado falso-negativo de 18,5% nos centros que participaram

- Um dos fatores que podem contribuir para a obtenção de um resultado falso-positivo é a contaminação com heparina
- Variáveis pré-analíticas, como preparação inadequada do plasma, podem levar a resultados falso-negativos, devido à contaminação com plaquetas
- Recomenda-se que a avaliação para AL não seja realizada enquanto o paciente estiver em uso de anticoagulantes orais, se possível (Figura 2.1).

► Leitura sugerida

Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y, Krilis SA. How we diagnose the antiphospholipid antibody syndrome. *Blood*. 2009;113:985–994.

Moffat KA, Ledford-Kraemer MR, Plumhoff EA, et al. Are laboratories following published recommendations for lupus anticoagulant testing? *Thromb Haemost*. 2009;101:178–184.

Anticoagulante lúpico, pesquisa de

► Definição

- O ensaio para pesquisa de anticoagulante lúpico detecta a presença de AL. Esse teste é útil para o diagnóstico da síndrome de anticorpo antifosfolípido (ver Capítulo 4) e trombofilia adquirida (ver Capítulo 10).

► Uso

- O ensaio para pesquisa de anticoagulante lúpico consiste em 3 etapas:
 1. O reagente de triagem inicia a coagulação plasmática pela ativação direta do fator X, sem passar, assim, pelas vias intrínseca e extrínseca da coagulação. Os anticorpos AL prolongam o tempo de coagulação. Se o tempo de coagulação não estiver prolongado na presença de veneno diluído, significa que não há AL, e a segunda etapa do teste é omitida.
 2. Se houver prolongamento do tempo de coagulação (> 20% do controle), procede-se rotineiramente a uma análise do TTP por meio de incubação de plasma normal com o plasma do paciente em uma proporção de 1:1 para discriminar a presença de inibidor ou de deficiência de fator da coagulação (correção do tempo de coagulação para < 44 segundos). Se não for observada nenhuma correção, e o tempo de coagulação permanecer prolongado, a presença de inibidor está demonstrada, e o laboratório segue para a próxima etapa.
 3. Um reagente contendo uma alta concentração de fosfolípido é acrescentado ao plasma em estudo para confirmação. Se o tempo de coagulação na primeira fase foi prolongado por anticorpos AL, o reagente neutraliza os anticorpos, e o tempo de coagulação torna-se mais curto, semelhante ao do controle. Se o prolongamento do tempo de coagulação no primeiro estágio não for devido à presença de AL, mas a um inibidor diferente, o tempo de coagulação com o reagente confirmatório permanece prolongado. Nesses casos, são indicados exames adicionais a fim de excluir outras etiologias para o tempo de coagulação inicialmente prolongado
- Os resultados se expressam como razão; o tempo de coagulação do reagente de triagem é dividido pelo tempo de coagulação dos testes confirmatórios.

► Interpretação

- Razão superior a 2,0: AL fortemente presente
- Razão de 1,6 a 2,0: AL moderadamente presente
- Razão entre 1,2 e 1,6: o AL pode estar presente, porém em baixos títulos.

► Limitações

- Os anticorpos AL podem variar quanto às suas propriedades, e os resultados podem ser positivos no TVVRd, mas não em outros tipos de testes. Em consequência, pelo menos 2 exames têm sido recomendados para cada paciente (ver Algoritmo para teste de anticorpos anticoagulantes do lúpus, na Figura 2.1)
- Níveis de heparina > 1 unidade/mL prolongam a primeira etapa do ensaio.

► Leitura sugerida

Lambert M, Ferrard-Sasson G, Dubucquoi S, et al. Dilute Russell viper-venom time improves identification of antiphospholipid syndrome in a lupus anticoagulant-positive patient population. *Thromb Haemost*. 2009;101:577–581.

Anticoagulantes, circulantes

► Definição

- Os anticoagulantes circulantes são anticorpos que inibem a função de fatores da coagulação específicos, mais comumente os fatores VIII ou IX. Podem ser adquiridos após múltiplas transfusões em hemofílicos (aloanticorpos) ou espontaneamente (autoanticorpos) – nesse caso também, mais comumente contra o fator VIII
- O AL está algumas vezes clinicamente associado a anticoagulantes circulantes.

► Uso

- Deve-se suspeitar da existência de anticoagulante circulante em 2 condições:
 - Paciente com hemofilia A ou B, que foi submetido a múltiplas transfusões e cujo sangramento não é interrompido com a infusão do fator ausente
 - Indivíduo de meia-idade, sobretudo se portador de linfoma, ou paciente pós-parto que desenvolve hemorragias não provocadas.

► Interpretação

- No paciente com hemofilia, as determinações seriadas do fator ausente não revelam elevação após infusões
- Em um paciente sem história pregressa de sangramento, o achado de prolongamento do TTP deve levantar a suspeita de anticoagulante circulante adquirido. Se a incubação a 37°C de metade do plasma normal com metade do plasma do paciente durante 1 a 2 h não corrigir o TTP prolongado, isso significa a existência de anticoagulante circulante
- A titulação específica da potência do inibidor é efetuada para inibidores dos fatores VIII ou IX, e os resultados são expressos em unidades inibidoras Bethesda.

Anticoagulantes, pesquisa de sensibilidade genética a

► Definição

- Testes de pesquisa de sensibilidade genética a anticoagulantes para variantes genéticas dos genes *CYP2C9* e *VKORC1*, que são responsáveis por > 50% da variação na resposta à varfarina. A genotipagem pode reduzir a necessidade de vigilância do INR quando são estabelecidos os esquemas de dosagem com base no genótipo
- As variantes testadas pela pesquisa de sensibilidade genética a anticoagulantes incluem:
 - *CYP2C9* (alelos: *1 [normal])
 - *2 (430C>T; Arg144Cys)
 - *3 (1075A>C; Ile359Leu)
 - *VKORC1* (alelos *1 [normal])
 - Variante promotor *2 (–1639G>A)

- Valores normais:
 - *CYP2C9* *1/*1
 - *VKORC1* *1/*1.

► Uso

- Início da terapia com varfarina (Coumadin®)
- Otimização da dose de varfarina.

► Limitações

- Os resultados de um teste genético podem ser afetados por rearranjos do DNA, transfusão sanguínea, transplante de medula óssea ou outros eventos raros.

Anticonvulsivantes

► Definição

- Composto usado para prevenção ou tratamento de crises convulsivas
- Agentes clássicos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, etossuximida, ácido valproico
- Agentes mais recentes: gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina
- **Níveis terapêuticos normais:** ver Tabela 2.7.

Fármaco	Nível (µg/ℓ de soro/plasma)
Carbamazepina	6,0 a 12
10,11-epóxido	0,2 a 2,0
Fenobarbital	15 a 40
Fenitoína	10 a 20
Etossuximida	40 a 100
Ácido valproico	50 a 100
Gabapentina	2,2 a 6,1
Lamotrigina	0,4 a 9,0
Oxcarbazepina	0,5 a 1,2
10-hidroxicarbamazepina	3,7 a 37
Vigabatrina	18 a 77
Topiramato	1,7 a 8,0
Zonisamida	2,9 a 28

► Uso

- Tratamento dos transtornos convulsivos.

► Limitações

- O fenobarbital pode ser detectado por testes de triagem com base em imunoenensaio para barbitúricos na urina e no soro
- Dispõe-se de imunoenensaio para análise semiquantitativa do topiramato, ácido valproico, fenitoína, fenobarbital (pode apresentar reatividade cruzada significativa com outros barbitúricos) e zonisamida no soro
- Lamotrigina, produtos de degradação ou artefatos do topiramato, carbamazepina, 10-OH-carbamazepina e fenitoína podem ser detectados em triagens gerais de substâncias na urina ou no soro que utilizam extrações, seguidas de análise por cromatografia gasosa ou CG/EM
- Para a maioria dos anticonvulsivantes, são necessários testes específicos
- Testes quantitativos e confirmatórios: amostra de pré-tratamento, seguida de:
 - Cromatografia gasosa
 - HPLC
 - CG/EM
 - CL/EM (espectrometria de massa)
 - Analito-alvo: fármaco original, exceto a oxcarbazepina
 - Limite de quantificação: dependente do fármaco – tipicamente 1 a 5 µg/ml .

Anticorpo anticitoplasma de neutrófilo

► Definição

- O teste do anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) desempenha um papel crítico no diagnóstico e na classificação das vasculites. O ANCA está associado a diversas vasculites, incluindo granulomatose de Wegener (GW), síndrome de Churg-Strauss (SCS), poliangiite microscópica (PAM) e glomerulonefrite crescêntica e necrosante idiopática
- Atualmente, 2 tipos de ensaios para ANCA são muito usados: IFA e ELISA. Dessas 2 técnicas, IFA é a mais sensível e ELISA, a mais específica. Consequentemente, a abordagem ideal para a pesquisa clínica de ANCA consiste em triagem com IFA e confirmação de todos os resultados positivos com ELISA, contra os antígenos-alvo específicos de vasculite proteinase 3 (PR3) e anticorpos antimieloperoxidase (MPO)
- Quando o soro de pacientes com vasculite associada a ANCA é incubado com neutrófilos humanos fixados em etanol, são observados: os padrões de anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (cANCA) e anticorpo anticitoplasma de neutrófilo perinuclear (pANCA). Outros padrões de coloração foram descritos e são geralmente assinalados como “atípicos”
- Ensaios imunológicos específicos demonstram que os cANCA compreendem principalmente anticorpos contra PR3 e anticorpos pANCA contra MPO
- O padrão de PR3-ANCA tem sido predominantemente associado a casos de GW e SCS ativas, porém muitos também são observados na PAM
- O MPO-ANCA tem sido observado principalmente na PAM SCS e, raramente, na GW
- Variações do padrão pANCA não associadas a padrões MPO (atípicos) podem ser observadas no IFA em pacientes com condições imunologicamente mediadas, distintas da vasculite sistêmica (p. ex., distúrbios do tecido conjuntivo, doença intestinal inflamatória, infecções e hepatite autoimune)

- **Valor normal:** negativo.

► Uso

- Avaliação de pacientes com suspeita de GW ou vasculite sistêmica, particularmente pacientes com doença renal, doença pulmonar ou doença de múltiplos órgãos inexplicável, possivelmente devido à vasculite.

► Interpretação

Valores elevados

- c-ANCA (PR3-positivo):
 - Vasculite necrosante sistêmica
 - Comum: GW
 - SCS
 - Pode ser também observado na vasculite necrosante sistêmica do grupo das poliarterites, tipo pauci-imune da glomerulonefrite crescêntica idiopática
 - Propiltiouracila
- pANCA (MPO + ve):
 - Vasculite necrosante sistêmica
 - Comum: poliarterite microscópica
 - SCS
 - Incomum na GW
 - Hidralazina, minociclina, propiltiouracila
- pANCA (contra vários antígenos, MPO-negativo):
 - Doença do tecido conjuntivo
 - Síndrome do anticorpo antifosfolípido
 - Artrite juvenil crônica
 - Polimiosite/dermatomiosite
 - Policondrite recidivante
 - AR
 - Síndrome de Sjögren
 - LES
 - Doença intestinal inflamatória
 - Colite ulcerativa (60 a 85%)
 - Doença de Crohn (10 a 40%)
 - Enterite bacteriana (raramente)
 - Doenças hepáticas autoimunes
 - Colangite esclerosante primária
 - Hepatite autoimune
 - Infecções
 - Cromomicose
 - HIV-1
 - Malária aguda
- 5% dos controles saudáveis.

► Limitações

- Existe um componente subjetivo na interpretação do IFA, visto que os testes baseiam-se na interpretação visual do padrão de IF, que não é direto. Depende da experiência do profissional que realiza o teste
- O teste do ANCA não é padronizado; a sensibilidade e a especificidade variam de acordo com o laboratório. O padrão cANCA exibe maior especificidade do que o padrão pANCA para a vasculite. Entretanto, até mesmo resultados positivos do IFA para cANCA foram associados a vasculite em apenas 50% dos pacientes
- Os anticorpos contra numerosas proteínas dos grânulos azurofílicos podem produzir um padrão de coloração de pANCA; incluem anticorpos dirigidos contra lactoferrina, elastase, catepsina G, inibidor da permeabilidade bactericida, catalase, lisozima, β-glicuronidase e outros. Um padrão de coloração positiva do IFA para pANCA também pode ser detectado em uma ampla variedade de doenças inflamatórias e exibe baixa especificidade para a vasculite
- Os indivíduos com AAN frequentemente apresentam resultados “falso-positivos” no teste do ANCA por IFA
- Determinados medicamentos podem induzir formas de vasculite associadas ao ANCA. As ligações mais fortes entre medicamentos e vasculite associada a ANCA são observadas com fármacos empregados no tratamento do hipertireoidismo: propiltiouracila, metimazol e carbimazol. A hidralazina e a minociclina estão menos comumente associadas à indução de vasculite associada a ANCA. Outros fármacos implicados incluem penicilamina, alopurinol, procainamida, tiamazol, clozapina, fenitoína, rifampicina, cefotaxima, isoniazida e indometacina
- O uso dos testes com IFA e ELISA de modo sequencial aumenta substancialmente o valor preditivo positivo da pesquisa de ANCA
- Elevações nos títulos de ANCA *não* indicam exacerbações da doença no momento de sua ocorrência. Se um paciente apresentou ANCA positivo durante um período da doença ativa, um estado persistentemente negativo é compatível com uma remissão, embora não constitua absolutamente uma prova de sua ocorrência
- O teste para ANCA não deve ser usado na triagem de grupos não selecionados de pacientes nos quais a prevalência da vasculite seja baixa. Esses testes são mais valiosos quando solicitados seletivamente em situações clínicas nas quais alguns tipos de vasculite associada a ANCA são seriamente considerados
- Um resultado negativo para ANCA não deve ser usado para excluir a possibilidade de doença.

Anticorpo antifator intrínseco

► Definição

- O fator intrínseco (FI) é uma glicoproteína produzida pelas células parietais gástricas. Liga-se e transporta uma quantidade muito pequena de vitamina B₁₂ da dieta e facilita a sua absorção pelo íleo terminal. Se houver anticorpos contra as células parietais, o local de ligação da vitamina B₁₂ no FI ou o local de ligação do FI ao íleo (anticorpo antifator intrínseco, anticorpo bloqueador do fator intrínseco, anticorpo antifator intrínseco do tipo I, FIAC), ocorrerá redução da capacidade de absorção da vitamina B₁₂ pela via do FI

- Com o passar do tempo, esses anticorpos resultam em redução das reservas de vitamina B₁₂ e, em última análise, na sua deficiência, cujas consequências variam. O achado de autoanticorpos circulantes contra o FI é um indicador muito específico de AP. São encontrados anticorpos dirigidos contra o FI em aproximadamente 50% dos casos, porém raramente em outras condições
- **Valor de referência:** negativo.

► **Uso**

- Diagnóstico de anemia perniciosa (AP)
- Avaliação de pacientes com níveis diminuídos de vitamina B₁₂.

► **Interpretação**

- Elevado na AP.

► **Limitações**

- A cianocobalamina pode produzir resultados falso-positivos
- O metotrexato e o ácido fólico podem produzir resultados falso-positivos
- Resultados negativos ou inconclusivos não excluem o diagnóstico de anemia perniciosa
- Alguns pacientes com outras doenças autoimunes podem apresentar resultados positivos, sobretudo se houver doença autoimune da tireoide ou diabetes melito do tipo 1.

Anticorpo antinuclear

► **Definição**

- Os anticorpos antinucleares (AAN) referem-se a um grupo diverso de anticorpos contra antígenos nucleares e citoplasmáticos. Os AAN têm sido detectados no soro de pacientes com muitas doenças reumáticas e não reumáticas, bem como em pacientes sem nenhuma síndrome clínica definível. A forte associação existente entre os AAN e o LES está bem estabelecida, e esse achado preenche 1 dos 11 critérios existentes para o diagnóstico
- Esses autoanticorpos são úteis para auxiliar no diagnóstico de doenças reumáticas sistêmicas, como LES, doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), doença indiferenciada do tecido conjuntivo, síndrome de Sjögren, esclerodermia (esclerose sistêmica), polimiosite e outras
- O diagnóstico de doença reumática sistêmica baseia-se principalmente na existência de sinais e sintomas clínicos compatíveis. Os resultados dos testes para autoanticorpos, incluindo o AAN e autoanticorpos específicos, são auxiliares
- **Valor de referência:** negativo.

► **Uso**

- Avaliação de pacientes com suspeita de doença reumática sistêmica.

► **Interpretação**

Valores elevados

- LES
- LES induzido por fármaco
- Hepatite lupoide
- DMTC
- Polimiosite
- Esclerose sistêmica progressiva
- AR
- Síndrome de Sjögren

► **Limitações**

- Alguns pacientes sem evidência clínica de doença autoimune ou de doença reumática sistêmica apresentam níveis detectáveis de AAN. Esse achado é mais comum nas mulheres do que nos homens, e a frequência de AAN detectável em mulheres saudáveis com > 40 anos de idade pode aproximar-se de 15 a 20%. Os AAN também podem ser detectáveis após doenças virais, nas infecções crônicas ou em pacientes tratados com muitos medicamentos diferentes
- A ferramenta tradicional empregada para a detecção dos AAN é o IFA, que é uma técnica microscópica intensiva e trabalhosa. A interpretação do teste depende do operador. Esse teste é considerado como padrão ouro para AAN com maior sensibilidade. Hoje em dia, o teste com IFA é realizado usando células Hep-2, que contêm aproximadamente 100 a 150 antígenos possíveis, cuja maior parte está bem definida e caracterizada. Quando associado a anamnese e exame físico, o teste identifica quase todos os pacientes com LES (sensibilidade de 95%), embora a especificidade seja de apenas 57%. Além disso, o AAN por IFA tem uma sensibilidade de 85% para a esclerose sistêmica, 61% para a polimiosite/dermatomiosite (PM-DM), 48% para a síndrome de Sjögren, 57% para a artrite juvenil idiopática, 100% para o lúpus induzido por fármaco, 100% para a DMTC e 60% para hepatite autoimune, além de ser importante no monitoramento e na avaliação do prognóstico de indivíduos com fenômeno de Raynaud
- Recentemente, foram desenvolvidos imunoenaios múltiplos (MIA) para uso em laboratórios clínicos. Utilizam-se microesferas de fluorescência individualmente identificáveis, cada uma acoplada a um diferente antígeno ou mistura de antígenos para testar múltiplos anticorpos simultaneamente no mesmo tubo de ensaio. Esse rastreamento de AAN Multiplex tem por objetivo o rastreamento qualitativo de AAN específicos, a detecção quantitativa de anticorpos anti-DNAfd e detecção semiquantitativa de 10 ensaios separados para anticorpos anticromatina, antirribossômico-P, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, anti-SmRNP, anti-RNP (Ribonucleoproteína), anti-Scl-70 (topoisomerase I), anti-Jo-1 e anticentrômero B. Esse AAN por rastreamento MIA detecta a existência de autoanticorpos circulantes no soro clinicamente relevantes. Esses testes são específicos em comparação com o IFA, porém não são tão sensíveis quanto este último, visto que ele não investiga 100 a 150 antígenos possíveis nas células Hep-2, porém especificamente 11 anticorpos de alvos específicos. Esses ensaios têm sensibilidades típicas de 66 a 94% para o LES, 94% para a síndrome de Sjögren, 68% para a esclerose sistêmica e 48% para a PM-DM. São específicos quando comparados com o IFA para a detecção de distúrbios do tecido conjuntivo específicos. Em pessoas sem doença do tecido conjuntivo, a especificidade do MIA variou de 77 a 91%, e, em indivíduos aparentemente saudáveis, é de 93%
- Os distúrbios associados a um título positivo de AAN incluem doenças infecciosas crônicas, como mononucleose, hepatite C, endocardite bacteriana subaguda, TB e HIV, bem como algumas doenças linfoproliferativas
- AAN raramente está associado a neoplasia maligna, à exceção da dermatomiosite, na qual esses anticorpos podem ocorrer. Os AAN também foram identificados em até 50% dos pacientes em uso de determinados fármacos; todavia, a maioria desses pacientes não desenvolve lúpus fármaco-induzido. Os fármacos passíveis de produzir resultados positivos incluem carbamazepina, clorpromazina, etossuximida, hidralazina, isoniazida, mefenitoína, metildopa, penicilinas, fenitoína, primidona, procainamida e quinidina
- **Anticorpos anti-DNA de filamento duplo (DNAfd)**
 - Títulos moderados a elevados de anticorpos dirigidos contra o DNAfd são muito específicos (97%) do LES, tornando-os muito úteis para o estabelecimento do diagnóstico. Foram também encontrados anticorpos anti-DNAfd com baixa frequência (< 5%) e, habitualmente, em baixos títulos e com baixa afinidade, em

pacientes com AR, síndrome de Sjögren, esclerodermia, fenômeno de Raynaud, DMTC, lúpus discoide, miosite, uveíte, artrite juvenil, síndrome do anticorpo antifosfolípido, doença de Graves, doença de Alzheimer e hepatite autoimune

- Com frequência, os títulos de anticorpos anti-DNAfd flutuam com a atividade da doença e, portanto, mostram-se úteis em muitos pacientes para acompanhar a evolução do LES
- Existe uma associação bem reconhecida entre títulos elevados de IgG anti-DNAfd, particularmente dos anticorpos com alta afinidade, e a GN ativa; parece haver, também, quantidades muito grandes de anticorpos anti-DNAfd nos depósitos glomerulares de imunocomplexos observados em pacientes com nefrite lúpica. Essas observações levaram diversos pesquisadores a acreditar que os anticorpos anti-DNAfd são de importância fundamental na patogenia da nefrite lúpica
- Foram também descritos anticorpos anti-DNAfd em pacientes em uso de minociclina, etanercepte, infliximabe e penicilamina
- Foi também observada uma frequência aumentada desses anticorpos em alguns indivíduos sem outras anormalidades, particularmente parentes de 1º grau de pacientes com lúpus e alguns técnicos de laboratório

• **Anticorpos anticromatina**

- A cromatina refere-se ao complexo de histonas e DNA. O ensaio para detecção de anticorpos anticromatina (antinucleossomo) pode ser clinicamente mais relevante do que testes para cada anticorpo anti-histona. Ocorrem anticorpos anticromatina em 69% dos pacientes com LES, porém em 10% ou menos daqueles com síndrome de Sjögren, esclerodermia ou síndrome do anticorpo antifosfolípido. Entre os pacientes com LES, a prevalência de anticorpos anticromatina é 2 vezes maior do que naqueles com doença renal (58% *versus* 29%)

• **Anticorpos anti-Smith e anticorpos anti-RNP**

- Os sistemas de anticorpos anti-Smith (anti-Sm) e antirribonucleoproteína (anti-RNP) são considerados em conjunto, visto que eles coexistem em muitos pacientes com LES e ligam-se a antígenos correlatos, porém distintos
- Os anticorpos anti-Sm ocorrem mais frequentemente em afro-americanos e asiáticos do que em brancos com LES
- Em geral, os anticorpos anti-Sm permanecem positivos quando os títulos de anticorpos anti-DNA declinaram para a faixa normal, e quando a atividade clínica do LES já diminuiu. Consequentemente, a determinação dos títulos de anticorpos anti-Sm pode ser útil para o diagnóstico, particularmente quando os anticorpos anti-DNA são indetectáveis
- Os anticorpos anti-RNP ligam-se a antígenos que são diferentes, porém relacionados com os antígenos Sm. Esses anticorpos ligam-se a proteínas que contêm apenas UI-RNA. Os anticorpos anti-RNP são encontrados em 3 a 69% dos pacientes com LES, porém constituem uma característica essencial na síndrome relacionada, a DMTC. O anticorpo é encontrado em títulos mais baixos em várias outras doenças reumáticas, incluindo fenômeno de Raynaud primário, AR e esclerodermia

• **Anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB**

- Os anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB têm sido detectados com alta frequência em pacientes com síndrome de Sjögren. Apresentam também utilidade diagnóstica em pacientes com LES. São observados raramente em outras doenças do tecido conjuntivo, como esclerodermia, polimiosite, DMTC e AR
- Os anticorpos anti-Ro/SSA têm sido associados a fotossensibilidade, um exantema conhecido como lúpus cutâneo subagudo, vasculite cutânea (púrpura palpável), doença pulmonar intersticial, lúpus neonatal e doença do tecido conjuntivo com bloqueio cardíaco congênito. Uma minoria de casos evolui para um distúrbio bem definido
- Os anticorpos anti-La/SSB são encontrados nas seguintes circunstâncias:
 - É muito incomum em amostras de soro que apresentem atividade anti-La/SSB sem anticorpos anti-Ro/SSA, demonstráveis em pacientes com LES ou com síndrome de Sjögren
 - Foi observada uma atividade isolada de anticorpo anti-La/SSB em alguns pacientes com cirrose biliar primária e hepatite autoimune
 - Anticorpos contra o antígeno La/SSB são encontrados em 70 a 95% dos pacientes com síndrome de Sjögren primária e em 10 a 35% daqueles com LES; em certas ocasiões, são observados em pacientes com LE cutâneo, esclerodermia e AR
 - Anticorpos antitopoisomerase I (Scl-70)

- Anticorpos anti-Scl-70, proteínas associadas ao centrômero (CEN-A, CEN-B), U3-ribonucleoproteína (U-3RNP) e RNA polimerase I e III. Esses anticorpos são muito específicos da esclerose sistêmica e estão associados a um maior risco de doença pulmonar intersticial. Quando presentes em altos títulos, estão associados a comprometimento cutâneo mais extenso e atividade da doença

• **Anticorpos anti-ribo-P**

- A incidência relatada de anticorpos antiproteína P ribossômica (anti-ribo-P) em pacientes com LES é variável. Esses anticorpos foram inicialmente detectados em 10 a 20% dos pacientes com LES; entretanto, vários autores (particularmente os que estudam populações asiáticas e crianças) relataram taxas de incidência mais elevadas (40 a 50%). Alguns dados clínicos sugerem que os anti-ribo-P encontrados em pacientes com lúpus estão associados à cerebrite lúpica. O achado de anti-ribo-P tem uma sensibilidade e especificidade globais para o lúpus neuropsiquiátrico de 26 e 80%, respectivamente. As características do teste são semelhantes para psicose, transtorno de humor ou ambos (sensibilidade de 27%, especificidade de 80%). Esses anticorpos também são encontrados em pacientes com hepatite e/ou nefrite lúpicas

• **Anticorpos anti-Jo-1**

- Anticorpos contra o antígeno Jo-1 (histidil-tRNA sintetase) são encontrados em cerca de 30% dos pacientes adultos com miosite (incluindo polimiosite, dermatomiosite e síndromes de superposição) e são particularmente comuns (cerca de 60%) em pacientes com miosite e doença pulmonar intersticial (alveolite fibrosante criptogênica ou fibrose intersticial pulmonar). Os anticorpos anti-Jo-1 são encontrados mais comumente em pacientes com a síndrome antissintetase, que se caracteriza por início agudo, miosite responsiva a esteroides com doença pulmonar intersticial, febre, artrite simétrica, fenômeno de Raynaud e mãos de mecânico. O achado de anticorpos anti-Jo-1 em pacientes com polimiosite idiopática é habitualmente associado a doença grave, tendência a recidiva e prognóstico reservado.

Anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico, IgG

► **Definição**

- Os anticorpos contra proteínas citrulinadas são marcadores de AR, particularmente para o diagnóstico precoce da doença. Em alguns casos, esses anticorpos podem ser detectados muitos anos antes do aparecimento dos primeiros sintomas
- Outros nomes: CCP-IgG, anticorpo citrulinado, anticorpo anticitrulinado, anticorpo antiproteína citrulinada (ACPA)

• **Valores de referência:**

- < 20 unidades: negativo
- 20 a 39 unidades: positivo fraco
- 40 a 59 unidades: positivo moderado
- ≥ 60 unidades: positivo forte.

► **Uso**

- Avaliação de paciente com suspeita de AR. As diretrizes de 2010 do American College of Rheumatology recomendam a realização de pelo menos um teste sorológico (FR ou CCP-IgG) e de uma determinação da resposta de fase aguda (VHS ou PCR) para classificar um paciente como apresentando ou não AR definida, além de história da duração dos sintomas e avaliação articular completa
- Diferenciar a AR de outras doenças do tecido conjuntivo, que podem apresentar artrite e podem ser positivas para o FR, como crioglobulinemia associada ao

HCV, poliartrite indiferenciada e síndrome de Sjögren

- Diagnóstico diferencial da poliartrite precoce.

► Interpretação

- Aumentado na AR (um resultado positivo para anticorpos anti-CCP indica uma alta probabilidade de AR).

► Limitações

- A sensibilidade da CCP-IgG para AR varia de 50 a 75%, dependendo do ensaio e da população de estudo, enquanto a sua especificidade para AR é relativamente alta, em geral de > 90%
- Nem todos os indivíduos com AR irão apresentar anticorpos anti-CCP detectáveis, e podem ser observados níveis elevados de anticorpos anti-CCP em indivíduos sem qualquer evidência de doença clínica
- O uso dos níveis de anticorpos anti-CCP para monitoramento da progressão e/ou remissão da AR não foi estabelecido
- O valor diagnóstico dos anticorpos anti-CCP ainda não foi determinado para a artrite juvenil.

► Leitura sugerida

Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9): 1580–1588.

Anticorpo IgA antitransglutaminase tecidual (tTG-IgA)

► Definição

- A doença celíaca é uma enteropatia imunomediada, causada por sensibilidade permanente a glúten em indivíduos geneticamente suscetíveis. A pesquisa deve começar com uma avaliação sorológica, e os testes de maior sensibilidade e especificidade são o anticorpo IgA antitransglutaminase tecidual (tTG-IgA) e o anticorpo IgA antiendomisial (EMA-IgA), que exibem acurácia diagnóstica equivalente. Os anticorpos anti-tTG são muito sensíveis e específicos para o diagnóstico de doença celíaca. A enzima tTG é o principal antígeno-alvo reconhecido pelos anticorpos antiendomisiais
- Com base nas evidências atuais em considerações práticas, incluindo acurácia, confiabilidade e custo, recomenda-se a determinação da IgA anti-tTG como exame inicial para rastreamento de doença celíaca. Apesar de ser tão acurada quanto a tTG, a medição da EMA-IgA depende do observador e, portanto, está mais sujeita a erros de interpretação e custos adicionais. Devido à acurácia inferior da pesquisa de anticorpos anti-gliadina (AAG), a pesquisa de AAg IgA e AAG IgG não é mais recomendada para a detecção de doença celíaca
- **Valores de referência:** < 20 unidades (negativo).

► Uso

- Diagnóstico de determinadas enteropatias sensíveis ao glúten, como doença celíaca e dermatite herpetiforme
- Monitoramento da adesão a uma dieta sem glúten em pacientes com dermatite herpetiforme e doença celíaca
- A avaliação de crianças com atraso do crescimento.

► Interpretação

Valores elevados

- Doença celíaca (20 a 30 unidades: positivo fraco; > 30 unidades: positivo moderado a intenso)
- Doença cutânea autoimune e dermatite herpetiforme.

► Limitações

- Todos os testes devem ser realizados enquanto o paciente estiver consumindo uma dieta contendo glúten
- A deficiência de IgA é mais comum na doença celíaca (2 a 5%) do que na população geral (< 0,5%). As provas sorológicas para EMA-IgA e tTG-IgA serão falso-negativas na doença celíaca não tratada em pacientes com deficiência de IgA; em consequência a IgA sérica total pode ser medida além da EMA-IgA ou tTG-IgA, particularmente quando existe forte suspeita clínica de DC, e os marcadores de IgA são negativos. Se os níveis totais de IgA estiverem anormalmente baixos, deve-se efetuar um ensaio com base na IgG para pesquisa de doença celíaca
- A determinação da IgG anti-gliadina tem sido tradicionalmente usada nessa circunstância, apesar de não ser ideal, visto que os resultados falso-positivos são frequentes. Consequentemente, a pesquisa de IgG-tTG sérica ou de IgG anti-peptídeo desamidado da gliadina (DPG) são preferíveis. Resultados negativos no teste para HLA DQ2 ou DQ8 também ajudam a excluir o diagnóstico nesse contexto
- Se a sorologia for negativa e/ou ainda houver dúvida clínica substancial, deve-se proceder a uma investigação adicional com endoscopia e biópsia intestinal. Essa conduta é particularmente importante em pacientes com manifestações clínicas flagrantes de má absorção, visto que muitas síndromes podem simular a DC. Se o paciente apresentar sinais e sintomas evidentes de má absorção, deve-se efetuar uma biópsia intestinal, independentemente dos resultados das provas sorológicas
- Os testes falso-positivos são raros, porém já foram relatados em pacientes com outras síndromes autoimunes. Como o antígeno deriva das células hepáticas, resultados falso-positivos podem ser encontrados em pacientes com doença hepática autoimune.

► Leitura sugerida

Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(1): 1–19.

Anticorpos anticardiolipina

► Definição

- As cardiolipinas e outros fosfolípidios relacionados são moléculas lipídicas encontradas nas membranas celulares e nas plaquetas. Podem desempenhar um importante papel no processo de coagulação sanguínea. Quando são produzidos anticorpos contra cardiolipinas (ACA contra IgG, IgM e IgA), eles aumentam o risco de um paciente afetado de desenvolver coágulos sanguíneos inapropriados (trombos) recorrentes tanto nas artérias quanto nas veias
- Outros nomes incluem anticorpos antifosfolípido
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.8.

Tabela 2.8	Níveis normais de anticorpos anticardiolipina.			
	Negativos	Indeterminados	Positivos	Fortemente positivos
Anticorpo IgE	< 15 unidades GPL	15 a 19 unidades GPL	20 a 80 unidades GPL	> 80 unidades GPL
Anticorpo IgM	< 15 unidades MPL	17 a 19 unidades MPL	20 a 80 unidades MPL	> 80 unidades MPL
Anticorpo IgA	< 12 unidades APL	12 a 19 unidades APL	20 a 80 unidades APL	> 80 unidades APL

► Uso

- Avaliação de casos suspeitos de síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAF)
- Anticorpos anticardiolipina (ACA) são encontrados na SAF, no LES, em infecções agudas, na infecção por HIV, em alguns tipos de câncer e com o uso de alguns fármacos (p. ex., fenitoína, penicilina, procainamida). Ocorrem na população geral, com aumento de sua prevalência com a idade.

► Interpretação

- A SAF é considerada quando pelo menos um dos seguintes critérios clínicos e um dos critérios laboratoriais são preenchidos:

◦ Critérios clínicos

• Trombose vascular

- Um ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos, em qualquer tecido ou órgão. A trombose precisa ser confirmada por critérios objetivos validados (ou seja, achados inequívocos de exames apropriados de imagem ou histopatologia). Para confirmação histopatológica, deve haver trombose sem qualquer evidência significativa de inflamação na parede vascular

◦ Morbidade da gravidez

- a) uma ou mais mortes inexplicadas de feto morfológicamente normal com 10 ou mais semanas de gestação, com morfologia fetal normal documentada por ultrassonografia ou por exame direto do feto, ou
 - b) um ou mais nascimentos prematuros de feto morfológicamente normal antes de 34 semanas de gestação devido a: (i) eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave, determinadas de acordo com definição padrão, ou (ii) características reconhecidas de insuficiência placentária, ou
 - c) três ou mais abortos espontâneos consecutivos inexplicados antes de 10 semanas de gestação, com exclusão de anormalidades anatômicas ou hormonais maternas e causas cromossômicas paternas e maternas
 - d) Em estudos de populações de pacientes que apresentam mais de um tipo de morbidade gestacional, os pesquisadores são fortemente incentivados a estratificar grupos de pacientes de acordo com a, b ou c, anteriormente.
- **Critérios laboratoriais.** (Os pesquisadores são fortemente aconselhados a classificar pacientes com SAF em estudos dentro das seguintes categorias: I, existência de mais de um critério laboratorial (qualquer combinação); IIa, existência de AL apenas; IIb, existência de anticorpo aCL apenas; IIc, existência de anticorpo anti-β2 glicoproteína-1 apenas.)
 - Achado de AL no plasma, em duas ou mais ocasiões com intervalo de pelo menos 12 semanas, detectados de acordo com as diretrizes da International Society on Thrombosis and Haemostasis
 - ACA de isotipo IgG e/ou IgM no soro ou no plasma, presente em títulos médios ou elevados (ou seja, > 40 unidades GPL ou MPL ou > 99º percentil), em 2 ou mais ocasiões, com intervalo de pelo menos 12 semanas, medido por ELISA padronizado
 - Anticorpo anti-β2 glicoproteína-1 de isotipo IgG e/ou IgM no soro ou no plasma (em títulos de > 99º percentil), presente em 2 ou mais ocasiões, com intervalo de pelo menos 12 semanas, medido por ELISA padronizado, de acordo com procedimentos recomendados.

► Limitações

- O isotipo IgA anticardiolipina é habitualmente detectado com os isotipos IgG ou IgM em pacientes com SAF; entretanto, a concordância entre pacientes distribuídos de acordo com os títulos de anticorpo anticardiolipina para IgA parece ser menor do que para aqueles que apresentam os outros tipos. Em pacientes com doença do colágeno, a IgA está associada a trombocitopenia, úlceras cutâneas e vasculite, indicando um subgrupo de pacientes com risco de manifestações clínicas específicas, com alta prevalência em pacientes afro-americanos com LES. Conseqüentemente, esse isotipo parece identificar subgrupos de pacientes, em lugar de contribuir para o poder diagnóstico
- A obtenção de um resultado negativo significa apenas que a classe de anticorpo anticardiolipina testada (IgG, IgM e/ou IgA) não foi encontrada naquela ocasião. Como os anticorpos anticardiolipina são os mais comuns dos anticorpos antifosfolípido, não é raro observar o seu aparecimento, temporariamente em virtude de infecção ou fármaco, ou, de modo assintomático, com o envelhecimento do indivíduo. As concentrações baixas a moderadas de anticorpo, que são observadas nessas situações, frequentemente não são significativas, mas precisam ser examinadas juntamente com os sintomas do paciente e outras informações clínicas.

► Leitura sugerida

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295–306.

Anticorpos antiespermatozoides (direto)

► Definição

- O teste de ligação *immunobead* para anticorpos antiespermatozoides identifica anticorpos segundo a classe de Ig e especificidade geral (cabeça, peça intermediária, cauda), em virtude de sua capacidade de aglutinar partículas de poliacrilamida cobertas com anticorpos anti-Ig específicos de classe.

► Uso

- A detecção de espermatozoides aglutinados e/ou redução da motilidade na análise do sêmen sugere a existência de anticorpos antiespermatozoides nas células, que pode estar associada à redução da fertilidade. Apenas os anticorpos das classes IgG e IgA são clinicamente significativos.

► Interpretação

Valores elevados

- > 20% dos espermatozoides ligados a partículas imunologicamente marcadas: níveis clinicamente significativos de anticorpos antiespermatozoides nas células.

Valores diminuídos

- Nenhum limite inferior definido.

Valores normais

- ≤ 20% dos espermatozoides ligam-se a partículas imunologicamente marcadas.

► Limitações

- O volume mínimo de amostra para análise é de 0,1 mL .

Anticorpos antigliadina (desamidada), IgG e IgA

► Definição

- O ensaio para anticorpo antigliadina desamidada (DGP) com base no ELISA é mais útil no diagnóstico da doença celíaca do que os ensaios para anticorpo antigliadina nativa. Os ensaios para DGP parecem ser equivalentes à transglutaminase tecidual-IgA (TTG-IgA), porém não são superiores; entretanto, a DGP pode ter benefício aditivo na triagem da doença celíaca, visto que a combinação dos dois testes pode aumentar a sensibilidade, sem, na verdade, diminuir a especificidade

- O teste da DGP também pode ser benéfico quando os resultados da TTG são indeterminados. Além disso, em crianças pequenas, parece surgir antes da TTG e desaparece mais rapidamente no contexto da retirada de glúten
- Outros nomes: DGP, IgA e IgG anti gliadina
- **Valores de referência:**
 - Negativo: ≤ 19 unidades
 - Fracamente positivo: 20 a 30 unidades
 - Positivo: ≥ 31 unidades.

► Uso

- Avaliação inicial da doença celíaca na população com deficiência de IgA
- Monitoramento da resposta à terapia dietética
- Quando o teste da TTG-IgA está normal em pacientes com atrofia vilosa
- Pacientes com alta probabilidade pré-teste de doença celíaca, porém com TTG-IgA negativa: orientação da decisão sobre a necessidade de endoscopia e biopsia.

► Interpretação

Valores elevados

- Doença celíaca
- Dermatite herpetiforme.

► Limitações

- A biopsia da parte proximal do intestino delgado está indicada para confirmar o diagnóstico de doença celíaca em paciente com teste(s) sorológico(s) positivo(s) para anticorpos contra a TTG ou a gliadina desamidada. Recomenda-se a obtenção de múltiplas amostras de tecido na biopsia para evitar um exame histológico falso-negativo em pacientes com doença focal
- Os níveis de anticorpos contra peptídeos de TTG e gliadina desamidada declinam lentamente em pacientes tratados com dieta sem glúten, e pode-se repetir o teste sorológico para avaliar a resposta ao tratamento. Em um paciente típico, pode ser necessário um período de até 1 ano para a normalização dos resultados. Resultados persistentemente elevados sugerem pouca adesão do paciente à dieta isenta de glúten.

Anticorpos antiplaquetários

► Definição

- Os anticorpos antiplaquetários podem ser divididos em 2 categorias: autoimunes e aloimunes. Os anticorpos autoimunes fazem parte de um distúrbio autoimune, como púrpura trombocitopênica autoimune (ver Capítulo 10) ou LES (ver Capítulo 12), ou podem se desenvolver após a administração de certos fármacos. Ocorre desenvolvimento de anticorpos aloimunes em consequência da imunização por plaquetas incompatíveis transfundidas
- O desenvolvimento de anticorpos antiplaquetários pode resultar em redução do tempo de sobrevivência das plaquetas e refratariedade a transfusões de plaquetas (ausência de aumento adequado e duradouro na contagem de plaquetas). Consequentemente, 20 a 70% dos pacientes trombocitopênicos que receberam múltiplas transfusões tornam-se refratários às plaquetas transfundidas. Os anticorpos antiplaquetários em gestantes podem causar trombocitopenia aloimune neonatal. Os anticorpos antiplaquetários reagem com vários grupos antigênicos na superfície das plaquetas: anticorpos ABO, anticorpos HLA
- O antígeno plaquetário mais comum é conhecido como HPA-1, também designado como PIA^1 , encontrado em 98% da população branca. O anti-HPA-1 é o anticorpo clinicamente significativo mais comum. O antígeno HPA-1b (PIA^2) ocorre em 27% da população branca. Ambos estão localizados na proteína da membrana plaquetária GPIIIa.

► Uso

- Em pacientes refratários submetidos a múltiplas transfusões, a abordagem comum consiste em determinar o tipo HLA do paciente (idealmente realizado antes de tratamentos que levam previsivelmente à necessidade de transfusões repetidas de plaquetas) e transfundir plaquetas de doadores de melhor tipagem HLA, ABO compatíveis. A prova cruzada para plaquetas também pode ser realizada para selecionar os melhores doadores compatíveis. Infelizmente, as plaquetas de prova cruzada são efetivas em apenas 50% dos pacientes transfundidos
- Muitos hematologistas usaram os ensaios de anticorpos antiplaquetários para estabelecer o diagnóstico de trombocitopenias imunes (ver Capítulo 10). Em virtude de sua baixa especificidade, esse ensaio não é recomendado atualmente.

► Limitações

- É difícil medir a ligação dos anticorpos às plaquetas, visto que estas já apresentam normalmente imunoglobulinas ligadas. Além disso, as plaquetas não são apropriadas para a metodologia de aglutinação, usada para a detecção de anticorpos antieritrocitários (ver mais adiante, TAD). Continua sendo difícil padronizar o uso de diferentes metodologias propostas, e a praticabilidade é limitada. As metodologias de fase sólida, como aquelas que utilizam ensaios ELISA, são utilizadas por alguns laboratórios para detectar anticorpos IgG contra antígenos HLA, ABO e HPA.

► Leitura sugerida

Roback JD, Combs MR, Grossman BJ, Hillyer CD. *AABB. Technical Manual*. 16th ed. Bethesda, Md: AABB Press; 2008.

Antidepressivos

► Definição

- Compostos multicíclicos que inibem a recaptção de neurotransmissores ou que bloqueiam o seu metabolismo, resultando em aumento da concentração de monoaminas na sinapse.
- Antidepressivos tricíclicos (ATC): amitriptilina, nortriptilina, doxepina, imipramina, desipramina, trimipramina, protriptilina, clomipramina
- Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS): fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram, paroxetina
- Outros agentes:
 - Amoxapina, maprotilina, trazodona, bupropiona
 - Venlafaxina, mirtazapina, nefazodona, duloxetina
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.9; não estabelecidos para todos os fármacos dessa classe.

Tabela 2.9

Níveis terapêuticos normais para antidepressivos.*

Fármaco/combinção de fármacos	Nível normal (ng/mL)	Nível potencialmente tóxico (ng/mL)
Amitriptilina + nortriptilina	95 a 250	> 500

Notriptilina	50 a 150	> 500
Imipramina + desipramina	150 a 300	> 500
Desipramina	100 a 300	> 500
Doxepina + nordoxepina	100 a 300	> 400
Protriptilina	70 a 240	> 400
Bupropiona	50 a 100	
Trazodona	800 a 1.600	
Fluoxetina	50 a 480, com 20 a 60 mg/dia	
Norfluoxetina	50 a 450, com 20 a 60 mg/dia	
Clomipramina + norclomipramina	220 a 500	> 900#

*Não estabelecidos para todos os fármacos dessa classe.

#Usada como antidepressivo, a faixa terapêutica não está bem estabelecida quando prescrita para transtorno obsessivo-compulsivo.

► Uso

- Tratamento dos transtornos do humor e da depressão.

► Limitações

- A triagem de ATC em soro/plasma/urina por imunoenensaio não detecta outros antidepressivos (p. ex., ISRS)
- Imunoensaios disponíveis: EIA, EMIT, ELISA, FPIA
- Analitos-alvo: imipramina, nortriptilina
- Concentrações de corte:
 - 10 a 50 ng/mL com ELISA
 - 300 ou 500 ng/mL com técnica de EIA
 - 150 ng/mL com EIA semiquantitativo
- Reatividade cruzada variável com outros ATC, metabólitos: consultar a bula do fabricante
- Não detectam os ISRS nem os antidepressivos mais novos
- Não existe atualmente imunoenensaio específico para ISRS
- As triagens gerais para fármacos que compreendem uma extração líquida-líquida alcalina ou extração em fase sólida, seguida de CG/EM ou de cromatografia gasosa, detectam ATC, ISRS, trazodona, bupropiona, venlafaxina, mirtazapina e amoxapina, com limite de detecção que varia de 20 a 250 ng/mL
- Confirmação e análise quantitativa
 - Cromatografia gasosa
 - HPLC
 - CG/EM
 - CL/EMn (EM múltipla)
 - Dosagem do fármaco e dos metabólitos
 - Limite de quantificação: aproximadamente 10 ng/mL .

Antígeno carcinoembrionário

► Definição

- O antígeno carcinoembrionário (ACE) é uma glicoproteína normalmente produzida apenas no início da vida fetal e durante a rápida multiplicação das células epiteliais, particularmente as do sistema digestório. O ACE também aparece no sangue de fumantes crônicos. Menos de 25% dos pacientes com doença restrita ao cólon apresentam níveis elevados de ACE. A sensibilidade aumenta com a progressão do estágio do tumor
- A determinação dos níveis de ACE só deve ser solicitada após confirmação de neoplasia maligna. Tipicamente, os níveis de ACE normalizam-se dentro de 4 a 6 semanas após ressecção cirúrgica. O ACE desempenha um importante papel no acompanhamento de pacientes para recidiva após tratamento curativo. A American Society of Clinical Oncology recomenda o monitoramento dos níveis de ACE a cada 2 a 3 meses, durante pelo menos 2 anos, em pacientes com doença nos estágios II e III
- **Valores de referência:** < 2,5 ng/mL em não fumantes; < 5 ng/mL em fumantes.

► Uso

- Monitoramento do câncer colorretal e alguns tipos de cânceres, como carcinoma medular da tireoide
- Pode ser útil na avaliação da efetividade da quimioterapia ou radioterapia
- Diagnóstico de derrame pleural maligno
- Não tem utilidade no rastreamento da população geral para cânceres não detectados.

► Interpretação

Valores elevados

- Câncer. Observa-se uma ampla superposição de valores entre doença benigna e maligna. O achado de concentrações elevadas é sugestivo, porém não diagnóstico para o câncer
 - 75% dos pacientes com carcinoma de origem endodérmica (de cólon, estômago, pâncreas, pulmão) apresentam títulos de ACE > 2,5 ng/mL , e dois terços desses títulos são > 5 ng/mL . O ACE está elevado em cerca de um terço dos pacientes com carcinoma de pequenas células do pulmão e em cerca de dois terços com carcinoma de pulmão de células não pequenas
 - 50% dos pacientes com carcinoma de origem não endodérmica (particularmente câncer de mama, cabeça e pescoço, ovário) exibem títulos de ACE > 2,5 ng/mL , e 50% dos títulos são > 5 ng/mL . Os títulos estão aumentados em > 50% dos cânceres de mama com metástases e em 25% sem metástases, porém não estão associados a lesões benignas
 - 40% dos pacientes com doença maligna não carcinomatosa apresentam concentrações elevadas de ACE, habitualmente de 2,5 a 5,0 ng/mL
 - O ACE está aumentado em 90% de todos os pacientes com tumores teciduais sólidos, particularmente com metástases para o fígado ou o pulmão, porém está elevado em apenas 50% dos pacientes com doença local ou apenas metástases intra-abdominais
 - O ACE pode estar elevado no líquido de derrame devido a esses cânceres. As doenças inflamatórias ativas não malignas (especialmente do trato GI [p. ex., colite ulcerativa, enterite regional, diverticulite, úlcera péptica, pancreatite crônica]) frequentemente exibem concentrações elevadas, que declinam quando a

doença está em remissão

- Doença hepática (alcoólica, cirrose, hepatite ativa crônica, icterícia obstrutiva), visto que o ACE é metabolizado pelo fígado
- Outros distúrbios:
 - Insuficiência renal
 - Doença fibrocística da mama.

► Limitações

- Quando se detecta um nível anormal, o teste deve ser repetido. Se confirmado, o paciente deve efetuar exames de imagem dos possíveis locais de recidiva
- Deve-se usar a mesma metodologia para monitorar determinado paciente. Uma alteração significativa na concentração plasmática é de +25%
- Após remoção completa do câncer de cólon, o ACE deve cair para valores normais em 6 a 12 semanas. A ausência de declínio para concentrações normais no pós-operatório sugere ressecção incompleta. Utiliza-se a imuno-histoquímica da amostra ressecada para identificar 20% desses cânceres que não expressam ACE, para os quais o monitoramento é enganoso. Nessas circunstâncias, podem ser usados os níveis séricos de ALP e diagnóstico por imagem
- O prognóstico está relacionado com a concentração sérica por ocasião do diagnóstico (estágio da doença e probabilidade de recidiva). Concentrações de ACE de $< 5 \text{ ng/ml}$ antes do tratamento sugerem doença localizada e prognóstico favorável, enquanto uma concentração de $> 10 \text{ ng/ml}$ sugere doença extensa e prognóstico reservado; $> 80\%$ dos pacientes com carcinoma de cólon com valores de $> 20 \text{ ng/ml}$ sofrem recidiva dentro de 14 meses após a cirurgia. Níveis plasmáticos de ACE $> 20 \text{ ng/ml}$ correlacionam-se com o volume do tumor no câncer de mama e de cólon e estão habitualmente associados à doença metastática ou a alguns tipos de câncer (p. ex., câncer de cólon ou de pâncreas); entretanto, podem ocorrer metástases com concentrações $< 20 \text{ ng/ml}$. A obtenção de valores $< 2,5 \text{ ng/ml}$ não descarta a possibilidade de câncer primário, metastático ou recorrente. Níveis elevados no câncer de cólon com linfonodos negativos podem identificar pacientes de maior risco que devem beneficiar-se da quimioterapia
- Padrões de mudança do ACE durante a quimioterapia
 - Elevação ininterrupta indica ausência de resposta
 - Queda dos níveis indica resposta ao tratamento
 - Elevação da ACE durante algumas semanas, seguida por redução dos níveis, indica uma resposta
 - Diminuição imediata e persistente, seguida por elevação, indica ausência de resposta ao tratamento
 - Uma mudança de 25 a 35% dos valores basais de níveis iguais ou elevados durante os primeiros 2 meses de tratamento é significativa
 - A sobrevida é muito mais prolongada se houver redução dos títulos abaixo desse valor basal.

Antígeno prostático específico, total e livre

► Definição

- O antígeno prostático específico (PSA) é uma glicoproteína expressa pelo tecido prostático tanto normal quanto neoplásica. O PSA é específico do tecido prostático, e não do câncer de próstata. É consistentemente expresso em quase todos os cânceres de próstata, embora o nível de expressão em uma base celular seja mais baixo do que no epitélio prostático normal. O valor absoluto do PSA sérico é útil para determinar a extensão do câncer de próstata e avaliar a resposta ao seu tratamento. Seu uso como método de triagem para a detecção do câncer de próstata também é comum, embora controverso.
- O PSA é encontrado principalmente em 3 formas no soro. Uma forma de PSA é envelopada pelo inibidor da protease, a alfa-2-macroglobulina, e demonstrou depender de imunorreatividade. Uma segunda forma é encontrada complexada com outro inibidor da protease, a alfa-1 antiqumiotripsina (ACT). A terceira forma de PSA não está complexada ao inibidor da protease e é denominada “PSA livre”. As 2 últimas formas são imunologicamente detectáveis nos ensaios de PSA disponíveis no comércio e são designadas coletivamente como “PSA total”
- Os níveis de PSA livre isoladamente não demonstraram ser efetivos no controle de pacientes e, portanto, não devem ser usados. Tanto as concentrações de PSA total quanto as de PSA livre devem ser determinadas na mesma amostra de soro e usadas para calcular a porcentagem de PSA livre. Os valores de porcentagem de PSA livre são, então, usados no controle de pacientes.

$$\frac{\text{PSA livre (ng/ml)}}{\text{PSA total (ng/ml)}} \times 100\% = \text{porcentagem de PSA livre}$$

- **Valores de referência:** ver Tabela 2.10.

Tabela 2.10		Valores de referência.
PSA total: $< 4 \text{ ng/ml}$		
Probabilidade de câncer	Níveis totais de PSA	
1%	0 a 2 ng/ml	
15%	2 a 4 ng/ml	
25%	4 a 10 ng/ml	
$> 50\%$	$> 10 \text{ ng/ml}$	
PSA livre: $> 25\%$ do PSA total		
Probabilidade de câncer	Porcentagem de PSA livre	
56%	0 a 10%	
28%	10 a 15%	
20%	15 a 20%	
16%	20 a 25%	
8%	$> 25\%$	

► Uso

- Monitoramento de pacientes com história de câncer de próstata, como indicador precoce de recidiva e resposta ao tratamento
- Triagem para câncer de próstata.

► Interpretação

Valores elevados³

- Doenças prostáticas
 - Câncer
 - Prostatite, 5 a 7 vezes
 - Hiperplasia prostática benigna

- Isquemia prostática
- Retenção urinária aguda, 5 a 7 vezes
- Manipulações
 - Massagem prostática, ≤ 2 vezes
 - Citoscopia: 4 vezes
 - Biopsia por agulha: > 50 vezes durante ≤ 1 mês
 - Ressecção transuretral: > 50 vezes
 - O toque retal aumenta significativamente o PSA se o valor inicial for de $> 20 \text{ ng/mL}$ e não constitui um fator de confusão nos níveis falsamente elevados de PSA
 - Radioterapia
 - Cateter de demora
 - Exercício vigoroso em bicicleta: ≤ 2 a 3 vezes por vários dias
- Prova do esforço: nenhuma alteração
- Fármacos (p. ex., testosterona)
- Flutuações fisiológicas: $\leq 30\%$
- O PSA não apresenta ritmo circadiano, porém pode ocorrer uma variação de 6 a 7% entre amostras coletadas no mesmo dia
- Os valores ambulatoriais são mais altos do que os valores de indivíduos sedentários, que podem diminuir $\leq 50\%$ (média = 18%)
- A ejaculação provoca elevação transitória $< 1,0 \text{ ng/mL}$ durante 48 h
- Fatores analíticos
 - Diferentes ensaios produzem valores diferentes
 - Reatividade cruzada de anticorpos
 - Altos títulos de anticorpos heterófilos
- Outras doenças/órgãos
 - Também encontrado em pequenas quantidades em outros cânceres (glândulas sudoríparas e salivares, mama, cólon, pulmão, ovário) e nas glândulas de Skene da uretra feminina e placenta a termo
 - Insuficiência renal aguda
 - Infarto agudo do miocárdio.

Valores diminuídos

- Ejaculação nas 24 a 48 h anteriores
- Castração
- Fármacos antiandrogênicos (p. ex., finasterida)
- Radioterapia
- Prostatectomia
- O PSA cai 17% em 3 dias após imobilização em hospital
- Artefato (p. ex., coleta incorreta da amostra; níveis muito altos de PSA)
- A finasterida (inibidor da 5- α -redutase) diminui o PSA em 50% depois de 6 meses em homens sem câncer.

► Limitações

- A determinação do PSA tem sido recomendada pela American Cancer Society com fins de uso em combinação com toque retal para a detecção precoce do câncer de próstata que começa aos 50 anos nos homens, com expectativa de vida de pelo menos 10 anos. Os homens em alto risco, como os de ascendência africana ou com história familiar da doença, podem começar a realizar o teste mais cedo
- Os níveis de PSA que são determinados repetidamente com o passar do tempo podem variar, devido à imprecisão da análise e à variabilidade biológica, visto que o verdadeiro nível de PSA em determinado homem difere em diferentes medições. Isso pode levar potencialmente a uma elevação aparente dos níveis de PSA, quando, na verdade, não houve nenhuma elevação verdadeira
- Recomenda-se fortemente que o mesmo método de ensaio seja usado para monitoramento longitudinal
- Uma alteração do PSA $> 30\%$ em homens com nível inicial de PSA inferior a $2,0 \text{ ng/mL}$ tende a indicar uma verdadeira alteração além da variação aleatória normal
- Os níveis aceitáveis de PSA não estão tão bem definidos após radioterapia, quando os níveis podem não alcançar valores indetectáveis. Com um valor mínimo $< 0,5 \text{ ng/mL}$, é pouco provável a ocorrência de recidiva com 5 anos de tratamento. A recidiva bioquímica foi definida pela ASTRO como 3 elevações consecutivas do PSA acima do valor mínimo
- Os inibidores da 5- α -redutase podem afetar os níveis de PSA em alguns pacientes. Outros fármacos utilizados no tratamento da hiperplasia prostática benigna também podem afetar os níveis de PSA. Os fármacos que reduzem os níveis de PSA incluem busserrelina, finasterida e flutamida. É preciso ter cautela na interpretação dos resultados de pacientes em uso desses fármacos.

Antiglobulina, testes direto e indireto

► Definição

- Anteriormente conhecidos como testes de Coombs direto e indireto, esses testes desempenham um importante papel na medicina transfusional, bem como no diagnóstico das anemias hemolíticas imunes (ver Capítulo 10), visto que detectam anticorpos ligados às hemácias (TAD) ou no soro (teste da antiglobulina indireto (TAI). Nos pacientes que não receberam transfusão nos 3 meses precedentes, a obtenção de um resultado positivo no TAD quase sempre revela a presença de anticorpos autoimunes
- O TAI é usado para demonstrar reações *in vitro* entre eritrócitos e anticorpos que sensibilizam eritrócitos que expressam o antígeno correspondente. O soro ou o plasma do paciente é incubado com eritrócitos, que são então lavados para remover as globulinas não ligadas. A aglutinação que ocorre quando se acrescenta o reagente antiglobulina indica uma reação entre os anticorpos séricos (que resultam, habitualmente, de imunização por transfusões prévias) e os eritrócitos
- O reagente antiglobulina consiste, na maioria dos casos, em anticorpos de coelho contra a IgG humana. Outros reagentes usados no TAD incluem anticomplemento (anti-C3dg), ou uma mistura de anti-IgG e anti-C3dg. Se o TAD for positivo após transfusões recentes, os anticorpos podem ser eluídos dos eritrócitos, sendo, em seguida, identificados.

► Uso

- O TAD é utilizado sempre que houver suspeita de hemólise dos eritrócitos causada por autoanticorpos. O teste determina se os eritrócitos foram recobertos *in*

vivo com imunoglobulinas, complemento ou ambos

- A utilidade do TAI no banco de sangue reside na sua elevada sensibilidade para detecção de vários anticorpos IgG no soro do receptor antes de transfusões. Constitui parte do teste de triagem de anticorpos e é utilizado para detectar a presença de aloanticorpos contra antígenos de grupos sanguíneos não ABO
- Nos casos de anemia hemolítica autoimune grave, tanto o TAD quanto o TAI podem ser positivos, devido à eluição dos anticorpos em excesso das membranas eritrocitárias, que passam para o soro.

► Interpretação

- Tanto o TAD quanto o TAI são expressos e interpretados como positivos ou negativos
- O TAD é positivo sempre que os eritrócitos do paciente estiverem cobertos com autoanticorpos, que foram produzidos contra os eritrócitos do paciente. É também positivo quando aloanticorpos na circulação de um receptor reagem com antígenos nas hemácias recém-transfundidas, bem como na presença de aloanticorpos na circulação materna, que atravessam a placenta e revestem os eritrócitos fetais. Anticorpos contra certos fármacos também podem ligar-se à membrana eritrocitária, resultando em um teste positivo
- O TAI é positivo quando existem aloanticorpos séricos em pacientes previamente transfundidos e imunizados contra antígenos eritrocitários não próprios.

► Limitações

- A obtenção de um TAD positivo indica a existência de autoanticorpos contra os eritrócitos, aloanticorpos após transfusões ou revestimento dos eritrócitos com imunoglobulinas em excesso. Exige pesquisa adicional para elucidar a etiologia das imunoglobulinas mediante testes para especificidade dos anticorpos: crioaglutininas (ver Capítulo 10 em anemias hemolíticas), anticorpo de Donath-Landsteiner (ver Capítulo 10), bem como eletroforese das proteínas séricas ou imunofixação quando há suspeita de doença plasmocitária (ver Capítulo 10). Além disso, é preciso excluir a administração de determinados fármacos (α -metildopa, penicilina IV ou procainamida) e transfusões recentes
- Um TAD negativo não exclui a possibilidade de hemólise, mas apenas a hemólise de etiologia autoimune. Por exemplo, o TAD é negativo em alguns casos de anemias hemolíticas induzidas por fármacos, hemoglobinopatias, esferocitose hereditária e outras anemias hemolíticas hereditárias
- A obtenção de um TAI positivo exige maior pesquisa para identificar com mais precisão o(s) antígeno(s) agressor(es).

Anti-hipertensivos

Ver Fármacos cardiovasculares.

Anti-inflamatórios

Ver Paracetamol, Salicilatos.

Antineoplásicos

Ver Metotrexato.

Antipsicóticos

► Definição

- Os antipsicóticos são fármacos neurolépticos que pertencem aos seguintes grupos: fenotiazinas, tioxantenos, dibenzoxazepinas, di-hidroindóis, butirofenonas e difenilbutilpiperidina e metal alcalino
- Antipsicóticos típicos: clorpromazina, flufenazina, tioridazina, tioxanteno, haloperidol, loxapina
- Antipsicóticos atípicos: clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona
- Outro agente: lítio
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.11.

Tabela 2.11	Níveis normais de antidepressivos.	
	Valores de referência	Nível tóxico
Lítio	0,4 a 1,0 mEq/l (nível sérico mínimo – 12 h após a administração da dose)	> 1,5 mEq/l
Haloperidol	2,0 a 15,0 ng/ml	
Olanzapina	5 a 75 ng/ml	
Clozapina	100 a 700 ng/ml	
Flufenazina	0,2 a 2,0 ng/ml	
Clorpromazina	Terapêuticos no adulto: 50 a 300 ng/ml Terapêuticos em crianças: 30 a 80 ng/ml	Adulto: > 500 ng/ml Criança: > 200 ng/ml

► Uso

- Tratamento das psicoses, esquizofrenia, mania, síndrome de Tourette (haloperidol).

► Limitações

- Apropriados para soro, urina
- Imunoensaio: RIA – inespecífico, semiquantitativo, devido à reatividade cruzada variável com o fármaco original e os metabólitos
- Fluorometria: inespecífica, semiquantitativa, devido a interferências dos metabólitos
- Extração seguida por:
 - Cromatografia gasosa: a flufenazina e o haloperidol podem exigir derivatização
 - HPLC
 - CG/EM
 - CL/EM
 - Apropriados para soro, urina
 - Os métodos cromatográficos não são apropriados para o lítio
 - Limite de quantificação: depende do fármaco (p. ex., 1 a 2 ng/ml para o haloperidol, 25 ng/ml para a clozapina)
- Lítio:
 - Determinado por espectrofotometria de absorção atômica ou de emissão em chama, espectrometria de massa com plasma acoplado indutivamente, eletrodo

seletivo de íons.

- Apropriados para soro, urina
- Eritrócitos (hemácias) possíveis
- Remover o soro do coágulo o mais rápido possível
- Coletar em tubos separadores de soro ou heparina sódica
- Os tubos com heparina e fluoreto de sódio/oxalato de potássio para lítio são inaceitáveis
- As amostras hemolisadas são inaceitáveis.

Antitrombina

► Definição

- A antitrombina (AT), também conhecida com antitrombina III, é um inibidor natural da trombose e de outros fatores da coagulação essenciais na cascata da coagulação. É sintetizada no fígado
- Se houver heparina, a atividade da AT aumenta aproximadamente 1.000 vezes
- **Valores de referência (para atividade funcional):** 75 a 125%. O ensaio funcional pode ser realizado em um sistema de detecção de coágulo ou em um sistema cromogênico. Os valores de referência para antígeno são iguais aos do ensaio funcional, porém esse último raramente é necessário na prática clínica.

► Uso

- Como a deficiência de AT pode resultar em síndrome trombofílica (ver Capítulo 10), sua determinação está indicada nos casos de suspeita de trombofilia congênita. É também útil na determinação do prognóstico da CID, visto que os níveis tornam-se acentuadamente diminuídos nos casos graves.

► Interpretação

- Já foram descritas deficiências adquiridas na doença hepática grave, em algumas neoplasias malignas, uso de contraceptivos orais, síndrome nefrótica e infecções graves, particularmente quando associadas à CID (o ensaio é útil para determinar a gravidade da CID: diminui à medida que a síndrome se agrava)
- A AT não é influenciada pela deficiência de vitamina K ou por antagonistas da vitamina K
 - Diminui durante a terapia com heparina
 - A deficiência grave pode resultar em diminuição do efeito anticoagulante da heparina.

► Limitações

- Amostra coagulada, enchimento incompleto dos tubos de ensaio, lipemia intensa, amostras de pessoas ictericas e hemólise produzem resultados não confiáveis
- A terapia com heparina interfere na determinação do coagulante, mas não com o ensaio cromogênico
- Os resultados da AT são afetados pelo uso de inibidores da trombina, como a hirudina (ou seus congêneres) ou a argatrobana e os fármacos antitrombóticos mais recentes.

Apolipoproteínas A-1 e B

► Definição

- Uma apolipoproteína é um componente proteico de lipoproteína, que regula o seu metabolismo e cada um dos quatro grupos principais consiste em uma família de duas ou mais proteínas imunologicamente distintas
- A apolipoproteína A (apo A; também conhecida como apo A-1) é a principal proteína (90%) das HDL
- A apolipoproteína B (apo B) é o principal componente proteico da lipoproteína de baixa densidade e é importante na regulação da síntese e do metabolismo do colesterol
- **Valores de referência:**
 - Apo A-1
 - Homem: 94 a 178 mg/dℓ
 - Mulher: 101 a 199 mg/dℓ
 - Apo B
 - Homem: 55 a 140 mg/dℓ
 - Mulher: 55 a 125 mg/dℓ
 - Razão apo B/A-1
 - Metade do risco
 - Homem: 0,4
 - Mulher: 0,3
 - Risco médio
 - Homem: 1,0
 - Mulher: 0,9
 - Duas vezes o risco médio
 - Homem: 1,6
 - Mulher: 1,5

► Uso

- Para avaliar o risco de doença da artéria coronária (DAC). Os níveis de apo A-1 são inversamente associados à doença cardiovascular prematura e à doença vascular periférica. A razão entre apo A-1 e apo B apresenta mais sensibilidade e especificidade para a DAC do que cada lipídio ou lipoproteína isoladamente.

► Interpretação

Valores elevados da apo A-1

- Hiperalfalipoproteinemia familiar (distúrbio genético raro).

Valores diminuídos da apo A-1

- Nefrose e insuficiência renal crônica

- Hipoalfalipoproteinemia familiar (distúrbio genético raro)
- Diabetes não controlado
- Deficiência de apo C-II
- Doença da apo A-1 Milano
- Deficiência de apo A-1-C-III
- Doença hepatocelular.

Valores elevados da apo

- Doença hepática
- Hiperlipoproteinemia IIa, IIb e V
- Síndrome de Cushing
- Porfiria
- Síndrome de Werner
- Diabetes
- Hiperlipidemia combinada familiar
- Hipotireoidismo
- Síndrome nefrótica; insuficiência renal.

Valores diminuídos da apo B

- Doença de Tangier
- Hipertireoidismo
- Hipobetalipoproteinemia
- Deficiência de apo C-II
- Desnutrição
- Síndrome de Reye
- Doença grave
- Cirurgia
- Abetalipoproteinemia
- Cirrose.

► Limitações

- Fármacos que afetam a apo A-1:
 - Valores elevados: carbamazepina, estrogênios, etanol, lovastatina, niacina, contraceptivos orais, fenobarbital, pravastatina, sinvastatina
 - Valores diminuídos: androgênios, betabloqueadores, diuréticos e progestinas
- Outros fatores que afetam a apo A-1:
 - Valor elevado: exercício
 - Valor diminuído: tabagismo, gravidez, dieta rica em gorduras poli-insaturadas, redução do peso
- Fármacos que afetam a apo B:
 - Valor elevado: androgênios, betabloqueadores, diuréticos, progestinas
 - Valor diminuído: estrogênio, lovastatina, sinvastatina, niacina e tiroxina
- Outros fatores que afetam a apo B:
 - Valor elevado: gravidez
 - Valor diminuído: dieta rica em gorduras poli-insaturadas e com baixo teor de colesterol, redução do peso
- Outros: a apo A-1 e a apo B são reagentes de fase aguda e, portanto, não devem ser determinadas em pacientes doentes.

Atividade da renina plasmática

► Definição

- A atividade da renina plasmática (ARP) é medida indiretamente pela incapacidade do plasma do paciente de gerar angiotensina
- **Valores de referência:**
 - **Sangue do cordão umbilical:** 4,0 a 32,0 ng/mℓ /h
 - **Recém-nascido** (1 a 7 dias): 2,0 a 35,0 ng/mℓ /h
 - **Criança, dieta com teor normal de sódio, decúbito dorsal:**
 - 1 a 12 meses: 2,4 a 37,0 ng/mℓ /h
 - 1 a 3 anos: 1,7 a 11,2 ng/mℓ /h
 - 3 a 5 anos: 1,0 a 6,5 ng/mℓ /h
 - 5 a 10 anos: 0,5 a 5,9 ng/mℓ /h
 - 10 a 15 anos: 0,5 a 3,3 ng/mℓ /h
 - **Adulto, dieta com teor normal de sódio:**
 - Decúbito dorsal: 0,2 a 1,6 ng/mℓ /h
 - Posição ortostática: 0,7 a 3,3 ng/mℓ /h
- Os valores normais dependem do laboratório e do estado prevalente do Na e K, estado de hidratação e postura do paciente. Apenas os valores estimulados têm valor prático na avaliação de pacientes hipertensivos.

► Uso

- Particularmente útil para o diagnóstico de hipertensão curável (p. ex., aldosteronismo primário, estenose unilateral da artéria renal)
- Pode ajudar a diferenciar pacientes com excesso de volume (p. ex., aldosteronismo primário que apresentam ARP baixa daqueles com ARP média à elevada; se

esse último grupo exibir uma elevação acentuada da ARP durante o teste com captopril, é preciso efetuar uma investigação para hipertensão renovascular, enquanto os pacientes com pouco ou nenhum aumento provavelmente não têm hipertensão renovascular curável

- Critérios para o teste de captopril para hipertensão renovascular: ARP estimulada $\geq 12 \mu\text{g}/\ell /\text{h}$, aumento absoluto da ARP $\geq 10 \mu\text{g}/\ell /\text{h}$; aumento da ARP $\geq 150\%$ (ou $\geq 400\%$ se o valor basal for de $< 3 \mu\text{g}/\ell /\text{h}$)
- Em crianças com a forma perdedora de sal de hiperplasia suprarrenal congênita, devido à deficiência de 21-hidroxilase, a gravidade da doença está relacionada com o grau de aumento da ARP. O nível de ARP pode servir como guia para a terapia de reposição adequada com mineralocorticoides.

► Interpretação

Valores elevados

- Aldosteronismo secundário (habitualmente níveis muito altos), particularmente hipertensão maligna ou grave, 50 a 80% dos pacientes com hipertensão renovascular (Tabela 2.12)
 - Uma ARP normal ou alta tem valor limitado para diagnóstico ou exclusão de hipertensão vascular renal
 - Valores muito altos de ARP são altamente preditivos, porém têm pouca sensibilidade
 - A ARP baixa utilizando um nomograma de renina-sódio em pacientes não tratados com creatinina sérica normal constitui uma forte indicação contra esse diagnóstico
- 15% dos pacientes com hipertensão essencial (hipertensão arterial com renina alta)
- Tumores renais produtores de renina
- Redução do volume plasmático em razão de dieta hipossódica, uso de diuréticos, hemorragia, doença de Addison
- Alguns estados normotensivos edematosos (p. ex., cirrose, nefrose, insuficiência cardíaca congestiva)
- Perda de sódio ou de potássio em virtude de doença GI ou em 10% dos pacientes com insuficiência renal crônica
- Gravidez normal
- Feocromocitoma
- Segunda metade do ciclo menstrual (aumento de 2 vezes)
- Posição ortostática durante 4 h (aumento de 2 vezes)
- Pacientes ambulatoriais em comparação com pacientes acamados
- Síndrome de Bartter
- Vários fármacos (diuréticos, inibidores da ECA, vasodilatadores; algumas vezes antagonistas do cálcio e bloqueadores alfa, por exemplo, diazóxido, estrogênios, furosemida, guanetidina, hidralazina, minoxidil, espironolactona, tiazídicos).

Tabela 2.12	Diferenciação do aldosteronismo primário e secundário com base em exames de sangue e sintomas clínicos.			
	Aldosteronismo primário		Aldosteronismo secundário	
	Adenoma	Hiperplasia	Hipertensão	Edema
Aldosterona	↑	↑	↑↑	↑
ARP	↓↓	N/↑	↑↑	↑
Sódio sérico	N/↑	N	N/↓	N/↓
Potássio sérico	↓	N/↓	↓	N/↓
Edema	0	0	0	Presente
Hipertensão	↑	↑	↑↑↑↑	N/↑

↑, elevação; ↓, diminuição; N, normal.

Valores diminuídos

- 98% dos casos de aldosteronismo primário. Habitualmente ausente ou baixa, podendo estar menos aumentada ou não aumentada pela depleção de sódio e deambulação, em contraste com o aldosteronismo secundário. A ARP nem sempre pode ser suprimida no aldosteronismo primário; pode ser necessário repetir o teste para estabelecer o diagnóstico. Uma ARP normal não afasta a possibilidade desse diagnóstico; não se trata de um teste de triagem confiável
- Hipertensão devido à estenose unilateral da artéria renal ou à doença parenquimatosa renal unilateral
- Aumento do volume plasmático em razão de dieta rica em sódio, administração de esteroides retentores de sal
- 18% a 25% dos pacientes com hipertensão essencial (hipertensão essencial com renina baixa) e 6% dos controles normais
- Idade avançada em pacientes tanto normais quanto hipertensos (diminuição de 35% da 3ª à 8ª década de vida)
- Pode estar também diminuída na HSRC secundária à deficiência de 11-hidroxilase ou 17-hidroxilase, com secreção excessiva de outros mineralocorticoides
- Raramente na síndrome de Liddle e com ingestão excessiva de alcaçuz
- Uso de vários fármacos (propranolol, clonidina, reserpina); ligeiramente com a metildopa
- Em geral, não pode ser estimulada por restrição de sal, diuréticos e posição ortostática, que provocam depleção do volume plasmático; conseqüentemente, deve ser medida antes e depois da administração de furosemida e 3 a 4 h de deambulação.

► Limitações

- A atividade da renina plasmática não pode ser interpretada se o paciente estiver sendo tratado com espironolactona (Aldactone®). A espironolactona deve ser interrompida por 4 a 6 semanas antes da realização do teste
- Os inibidores da ECA têm o potencial de “elevar falsamente” a ARP. Conseqüentemente, no paciente tratado com inibidor da ECA, o achado de nível detectável de ARP ou de baixa razão AS:ARP não exclui o diagnóstico de aldosteronismo primário. Além disso, um forte preditor de aldosteronismo primário consiste em níveis de ARP indetectavelmente baixos em um paciente em uso de inibidor da ECA
- Não é útil para a determinação da concentração plasmática de renina
- Esse teste não deve ser solicitado para pacientes que recentemente receberam radioisótopos, seja para tratamento ou para fins de diagnóstico, devido à sua interferência potencial no ensaio. Não se pode recomendar um intervalo de tempo antes da coleta, visto que ele depende do isótopo administrado, da dose usada e da taxa de depuração de cada paciente.

► Leitura sugerida

Mann SJ, Pickering TG. Detection of renovascular hypertension. State of the art. *Ann Intern Med.* 1992;117:845.

Autoanticorpos anti-ilhotas pancreáticas (AAI)

► Definição

- O teste dos autoanticorpos (anti-ilhotas) relacionado com diabetes é primariamente prescrito para ajudar a diferenciar o DM do tipo 1 autoimune do DM de outras etiologias (p. ex., diabetes em consequência de obesidade e resistência à insulina).
- Juntamente com a história familiar, a tipagem HLA e a determinação de outros autoanticorpos contra as células das ilhotas pancreáticas, a medição dos autoanticorpos anti-insulina mostra-se útil para prever o futuro desenvolvimento de DM do tipo 1 em crianças, adolescentes e adultos jovens assintomáticos
- Se os AAI, os autoanticorpos contra a descarboxilase do ácido glutâmico ou os autoanticorpos associados ao insulino-2 forem encontrados em um indivíduo diabético, estabelece-se o diagnóstico de DM do tipo 1
- **Valor de referência:** negativo.

► Uso

- Diagnóstico diferencial entre DM do tipo 1 e do tipo 2
- Avaliação de diabéticos com resistência à insulina
- Pesquisa de hipoglicemia em indivíduos não diabéticos
- Marcador de DM do tipo 1. Em 95% dos casos de DM do tipo 1 de início recente, ≤ 1 de 4 é positivo (Tabela 2.13).

Tabela 2.13	Anticorpos autoimunes no DM tipo 1.
Anticorpo anti-ilhota	Frequência de ocorrência
Autoanticorpos contra a descarboxilase do ácido glutâmico*	70 a 80%
Autoanticorpos anticitoplasma das células das ilhotas	70 a 80%
Autoanticorpos anti-insulina	Adultos < 10%; crianças cerca de 50%, cerca de 60%
Autoanticorpos associados ao insulino-2 (IA-2A)	(> 60%)

*Recomendado, visto que é o autoanticorpo anti-ilhotas mais persistente após o início do DM autoimune.

► Limitações

- O teste para AAI deve ser realizado antes de iniciar a terapia com insulina
- Crianças com início de DM do tipo 1 são mais comumente positivas para AAI do que adultos. Até 80% dos pacientes com DM do tipo 1 de início recente antes dos 5 anos de idade apresentam AAI, em comparação com apenas cerca de 30% dos adultos.

Autoanticorpos antitireoidianos

► Definição

- Os anticorpos antiperoxidase tireoidiana (TPO) são autoanticorpos contra a enzima peroxidase. Essa enzima catalisa a iodação da tirosina na tireoglobulina (Tg) durante a biossíntese de T_3 e T_4 . Historicamente, esses anticorpos eram denominados anticorpos antimicrosossomais (AAM), visto que se ligam à parte microssomal das células da tireoide. Pesquisas recentes identificaram a tireoide peroxidase como principal componente antigênico dos microssomos. A determinação dos anticorpos anti-TPO substitui essencialmente a determinação dos anticorpos antimicrosossomais
- Em praticamente todos os casos de doença de Hashimoto e na maioria dos casos de doença de Graves, os anticorpos anti-TPO estão elevados. Níveis elevados de anticorpos anti-TPO, no contexto da apresentação clínica do hipotireoidismo, confirmam o diagnóstico de doença de Hashimoto
- A medição dos autoanticorpos anti-Tg é mais útil na avaliação de amostras para determinação da Tg, visto que esses autoanticorpos podem interferir tanto nos imunoenaios competitivos quanto nos ensaios imunométricos para Tg
- **Valores de referência:**
 - Anticorpos anti-Tg: < 40 UI/ml
 - Anticorpos anti-TPO: < 35 UI/ml

► Uso

- Para avaliar o estado de autoanticorpos antitireoide em pacientes com doença da tireoide
- Para distinguir a tireoidite subaguda da tireoidite de Hashimoto, visto que o achado de anticorpos é mais comum na última
- Algumas vezes útil para distinguir a doença de Graves do bócio multinodular tóxico, quando os achados físicos não são diagnósticos
- Os anticorpos contra o receptor tireóideo são principalmente usados na doença de Graves, particularmente como preditor de recidiva do hipertireoidismo.

► Interpretação

- Resultado positivo em cerca de 95% dos casos de doença de Hashimoto e em cerca de 85% dos casos de doença de Graves. A obtenção de títulos muito altos é sugestiva de tireoidite de Hashimoto, porém a sua ausência não a exclui. Ocorrem títulos > 1:1.000 praticamente apenas na doença de Graves ou na tireoidite de Hashimoto.

Valores elevados

- Títulos significativos de anticorpos antimicrosossomais indicam tireoidite de Hashimoto ou tireoidite pós-parto
- Um título significativo de anticorpos em paciente eutireóideo com exoftalmia unilateral sugere o diagnóstico de doença de Graves eutireóidea. Títulos elevados em um paciente com doença de Graves devem orientar o cirurgião para a realização de uma tireoidectomia mais limitada, a fim de evitar a ocorrência de hipotireoidismo pós-tireoidectomia tardio
- Resultado ocasionalmente positivo no carcinoma papilar-folicular da tireoide, tireoidite subaguda (brevemente) e tireoidite linfocítica (indolor) (em cerca de 60% dos pacientes)
- No linfoma primário da tireoide frequentemente são encontrados títulos muito elevados. Esse resultado deve sugerir a necessidade de biopsia no paciente idoso com tireoide firme e de volume aumentado
- Títulos baixos são encontrados em > 10% da população normal, aumentando com a idade
- Outras doenças autoimunes (p. ex., AP, AR, LES, miastenia grave).

Valores diminuídos

- Se não houver anticorpos, a tireoidite de Hashimoto é uma causa muito improvável de hipotireoidismo.

► Limitações

- Anticorpos anti-Tg podem interferir na determinação da Tg sérica.

Benzodiazepínicos

► Definição

- Classe de fármacos com estrutura química de três anéis, que consistem em um anel benzeno, um anel diazepina de sete membros e um anel fenila ligado à posição 5 do anel diazepina. A atividade depressora desses fármacos no SNC é mediada pelo transmissor GABA
- Agentes específicos: alprazolam (Xanax®), clordiazepóxido (Librium®), diazepam (Valium®), temazepam (Restoril®), oxazepam (Serax®), flunitrazepam (Rohypnol®), lorazepam (Ativan®), midazolam (Versed®), clonazepam (Klonopin®), triazolam (Halcion®)
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.14.

Tabela 2.14	Valores de referência dos benzodiazepínicos.
Valores de referência (soro/plasma; [ng/mL])	
Alprazolam	10 a 100
Clordiazepóxido	500 a 2.500
Clonazepam	5 a 75
Diazepam	100 a 1.500 (podendo ser mais altos para controle da abstinência alcoólica e em pacientes esquizofrênicos)
Flunitrazepam	10 a 20
Lorazepam	5 a 240
Midazolam	8 a 150 (valores mais altos para anestesia cirúrgica, podendo ser > 1.000)
Oxazepam	300 a 1.500
Temazepam	200 a 1.200
Triazolam	2 a 10

► Uso

- Auxílio no tratamento dos ataques de pânico, transtorno do pânico e agorafobia (alprazolam, clonazepam)
- Tratamento da ansiedade (diazepam, lorazepam).
- Tratamento das crises convulsivas (diazepam, clonazepam)
- Tratamento da insônia (temazepam, triazolam)
- Sedação pré-operatória e auxílio na indução de anestesia cirúrgica (midazolam, diazepam, lorazepam)
- Relaxamento muscular (diazepam)
- Tratamento da dependência de álcool (clordiazepóxido, diazepam).

► Interpretação

- Quando se avaliam as concentrações no plasma/soro, é preciso considerar o efeito de múltiplos componentes ativos. Quando se avaliam as concentrações na urina, pode-se detectar o metabólito, mais do que o fármaco original. Os metabólitos ativos são os seguintes:
 - Alprazolam: alfa-hidroxi alprazolam
 - Flunitrazepam: 7-aminoflunitrazepam
 - Midazolam: alfa-hidroxi e 4-hidroxi midazolam
 - Triazolam: alfa-hidroxi e 4-hidroxi triazolam
 - Diazepam: nordazepam, temazepam, oxazepam
 - Clordiazepóxido: demoxepam, norclordiazepóxido, nordiazepam, oxazepam
 - Temazepam: oxazepam.

► Limitações

- Teste: rastreamento por imunoensaio para urina e soro
 - ELISA (soro)
 - Analito-alvo: temazepam
 - Concentração de corte: 10 ng/mL
 - Ausência de reação cruzada com clonazepam, flunitrazepam, lorazepam e metabólitos e oxazepam
 - EMIT (soro/urina)
 - Analito-alvo: nitrazepam (urina), diazepam (soro)
 - Concentração de corte: 200 ou 300 ng/mL de urina, 50 ng/mL de soro
 - Devido à baixa reatividade cruzada, essa técnica *não* detecta flunitrazepam, clonazepam nem lorazepam (urina); baixa reatividade cruzada com clordiazepóxido e demoxepam (soro)
 - Reatividade cruzada com alprazolam dependente do fabricante
 - Confirmação para urina e soro
 - É necessária uma amostra antes do tratamento
 - Pode ser necessária a derivatização para a detecção dos metabólitos
 - A hidrólise das amostras de urina aumenta a capacidade de detecção
 - Cromatografia gasosa (CG)
 - HPLC
 - Os benzodiazepínicos em baixas doses podem não ser mensuráveis pela CG e HPLC (triazolam, flunitrazepam)
 - CG/EM
 - CL/EM/espectrometria de massa
 - Fármaco-alvo: fármaco original e metabólitos
 - Limite de quantificação: tipicamente 5 a 20 ng/mL .

Beta-2 microglobulina, soro, urina, líquido cefalorraquidiano

► Definição

- A β₂-microglobulina é um peptídeo de 100 aminoácidos associado à membrana celular, um componente do complexo HLA dos linfócitos. Como está presente em todas as células nucleadas e é quase totalmente reabsorvida e catabolizada pelos túbulos proximais, a β₂-microglobulina serve como marcador de ativação imune e função tubular proximal. É encontrada em quase todos os líquidos corporais
- Valores de referência:**
 - Soro
 - Homem: 0,60 a 2,28 mg/ℓ
 - Mulher: 0,60 a 2,45 mg/ℓ
 - Urina: 0 a 300 μg/ℓ
 - LCS: 1,5 + 0,2 mg/ℓ .

► Uso

- Marcador prognóstico para alguns distúrbios linfoproliferativos (leucemia linfocítica aguda do adulto, AIDS)
- Avaliação do prognóstico do mieloma múltiplo (como marcador tumoral, a β₂-microglobulina reflete a carga de células tumorais)
- Avaliação dos distúrbios tubulares renais, índice de TFG
- Os níveis de β₂-microglobulina no LCS têm sido usados como indicador de doença para uma variedade de condições, incluindo esclerose múltipla, doença neuro-Behçet, sarcoidose, complexo de demência da AIDS e metástases meníngeas, particularmente disseminação meníngea da leucemia aguda e do linfoma maligno.

► Interpretação

Valores elevados

- AIDS
- Efeitos tóxicos dos aminoglicosídeos
- Amiloidose
- Distúrbios autoimunes
- Câncer de mama
- Doença de Crohn
- Síndrome de Felty
- Hepatite
- Hepatoma
- Hipertireoidismo
- Inflamação de todos os tipos
- Leucemia (linfocítica crônica)
- Câncer de pulmão
- Linfoma
- Mieloma múltiplo
- Intoxicação por metais pesados, como mercúrio ou cádmio
- Diálise renal
- Doença renal (glomerular): apenas soro; doença renal (tubular): apenas urina
- Sarcoidose
- LES
- Vasculite
- Infecções virais (p. ex., CMV)

Valores diminuídos

- Doença renal (glomerular): apenas urina; doença renal (tubular): apenas soro
- Resposta à zidovudina (AZT).

► Limitações

- Os fármacos e as proteínas que podem aumentar os níveis séricos de β₂-microglobulina incluem: cefuroxima, ciclosporina A, gentamicina, interferona-α, pentoxifilina, fator de necrose tumoral, lítio e meios de contraste radiográficos
- Os fármacos passíveis de diminuir os níveis séricos de β₂-microglobulina incluem a zidovudina
- Os fármacos que podem aumentar os níveis urinários de β₂-microglobulina incluem: azatioprina, cisplatina, ciclosporina A, furosemida, gentamicina, manitol, nifedipino, sisomicina e tobramicina
- Os fármacos que podem diminuir os níveis urinários de β₂-microglobulina incluem o cilostazol.

Beta-hidroxi**butirato**

► Definição

- Na CAD, são produzidos 3 corpos cetônicos: beta-hidroxi**butirato** (BHB), ácido acetoacético e acetona. O BHB está presente em maior concentração e responde por aproximadamente 75% dos 3 corpos cetônicos. Durante os períodos de cetose, o BHB aumenta ainda mais do que o acetoacetato e a acetona, e foi demonstrado ser um melhor indicador de cetose, incluindo cetose subclínica. Outros nomes empregados para esse teste incluem ácido 3-hidroxi**butírico** e cetonas
- O teste para cetonas é geralmente efetuado com comprimidos de nitroprussiato (Acetest[®]) ou tiras reagentes. Uma reação de 4+ com diluição do soro 1:1 é muito sugestiva de cetose. O nitroprussiato reage com acetoacetato e acetona, mas não com BHB. Isso é importante, uma vez que o BHB é a cetona predominante, sobretudo na CAD grave. Consequentemente, é possível ter uma reação do nitroprussiato negativa no soro na vigência de cetose grave
- Valores de referência:** 0,02 a 0,27 mmol/ℓ .

► Uso

- Monitoramento da terapia para CAD

- Investigação do diagnóstico diferencial de qualquer paciente que chega ao serviço de emergência com hipoglicemia, acidose, suspeita de consumo de álcool etílico ou aumento inexplicável do HA
- Em pacientes pediátricos, a existência ou não de cetonemia/ureia constitui um componente essencial no diagnóstico diferencial de erros inatos do metabolismo
- Parâmetro-chave monitorado durante jejum controlado de 24 h.

► Interpretação

Valores elevados

- Cetoacidose alcoólica
- Acidose láctica (choque, insuficiência renal)
- Doença hepática
- Infecções
- Intoxicação por fenformina e salicilatos.

► Limitações

- Não detectável por testes comuns para corpos cetônicos
- O teste do nitroprussiato (Acetest®) pode fornecer leituras falso-negativas, visto que não detecta o BHB.

Bicarbonato, sangue

► Definição

- O bicarbonato (HCO_3^-) é um indicador da capacidade de tamponamento do sangue. O achado de baixos níveis de bicarbonato indica a ocorrência de uma maior alteração do pH para determinada quantidade produzida de ácido ou de base
- O bicarbonato no sangue é calculado por intermédio do pH e da P_{CO_2} , utilizando a equação de Henderson-Hasselbalch

• Valores de referência:

- Arterial: 21 a 28 mEq/l
- Venoso: 22 a 29 mEq/l

► Uso

- Indicador significativo de dispersão de eletrólitos e déficit de ânions
- Juntamente com a determinação do pH, as determinações do bicarbonato são usadas no diagnóstico e no tratamento de numerosos distúrbios potencialmente graves associados a um desequilíbrio acidobásico nos sistemas respiratório e metabólico. Algumas dessas condições incluem diarreia, acidose tubular renal, inibidores da anidrase carbônica, acidose hiperpotassêmica, insuficiência renal e cetoacidose.

► Interpretação

Valores elevados

- Alcalose metabólica primária
- Acidose respiratória primária.

Valores diminuídos

- Acidose metabólica primária
- Alcalose respiratória primária.

► Limitações

- O bicarbonato pode ser determinado por titulação, porém esse método raramente é usado
- O HCO_3^- constitui a maior fração do CO_2 total. Consequentemente, ambos os parâmetros modificam-se habitualmente na mesma direção
- O HCO_3^- padrão é a concentração de HCO_3^- no sangue total a 38°C equilibrado em P_{CO_2} de 40 mmHg, com Hb do sangue totalmente oxigenada.

Bilirrubinas; total, direta e indireta

► Definição

- Essas dosagens são testes comumente realizados para avaliar a função hepática. A produção diária de bilirrubina não conjugada provém principalmente dos eritrócitos senescentes. A meia-vida da bilirrubina não conjugada é de < 5 min. A UDP-glicuronil transferase catalisa a rápida conjugação da bilirrubina no fígado; bilirrubina conjugada é excretada na bile e está essencialmente ausente do sangue nos indivíduos normais. A bilirrubina delta (proteína bili) é produzida pela reação da bilirrubina conjugada com albumina, e a sua meia-vida é de 17 a 20 dias
- Tipicamente, a bilirrubina é determinada em dois testes para bilirrubina “total” e “direta”; a subtração da bilirrubina direta da total fornece a “bilirrubina indireta”. A bilirrubina direta mede a maior parte da bilirrubina delta e conjugada e uma pequena porcentagem de bilirrubina não conjugada
- **Valores de referência:** dependente da idade (Tabela 2.15).

Tabela 2.15		Valores de referência da bilirrubina.	
Bilirrubina total			
Idade	Valores de referência	Valores críticos	
0 a 1 dia	0,0 a 6,0 mg/dl	> 15 mg/dl	
1 a 2 dias	0,0 a 8,0 mg/dl	> 15 mg/dl	
2 a 5 dias	0,0 a 12,0 mg/dl	> 15 mg/dl	
5 dias a 4 meses	0,3 a 1,2 mg/dl	> 15 mg/dl	
Mais de 4 meses	0,3 a 1,2 mg/dl	nenhum	
Bilirrubina direta	0,0 a 0,4 mg/dl	nenhum	

Uso

- Avaliação da função hepática
- Avaliação de uma ampla diversidade de doenças que afetam a produção, a captação, o armazenamento, o metabolismo ou a excreção de bilirrubina
- Monitoramento da eficácia da fototerapia neonatal.

► Interpretação

Valores elevados

- Lesão hepatocelular
- Obstrução biliar
- Doenças hemolíticas
- Icterícia fisiológica neonatal
- Doença de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar
- Hipotireoidismo
- Síndrome de Dubin-Johnson
- Aumento da bilirrubina conjugada (direta) nas seguintes condições:
 - Distúrbios hereditários (p. ex., síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor)
 - Lesão hepatocelular (p. ex., viral, tóxica, por álcool etílico, por fármacos). O aumento da bilirrubina conjugada pode estar associado à bilirrubina total normal em até 1/3 dos pacientes com doenças hepáticas
 - Obstrução dos dutos biliares (extra e intra-hepática)
 - Infiltrações, lesões expansivas (p. ex., metástases, abscesso, granulomas, amiloidose)
 - Bilirrubina direta:
 - 20 a 40% do total: valores mais sugestivos de icterícia hepática do que pós-hepática
 - 40 a 60% de 1: ocorre na icterícia hepática ou pós-hepática
 - > 50% do total: valor mais sugestivo de icterícia pós-hepática do que hepática
 - Bilirrubina sérica total > 40 mg/dℓ indica obstrução hepatocelular, mais do que extra-hepática
- Aumento da bilirrubina não conjugada (indireta) (conjugada, 20% do total):
 - Aumento na produção de bilirrubina
 - Doenças hemolíticas (p. ex., hemoglobinopatias, deficiência de enzimas eritrocitárias, CID, hemólise autoimune)
 - Eritropoese não efetiva (p. ex., anemia perniciosa)
 - Transfusões de sangue
 - Hematomas
 - Distúrbios hereditários (p. ex., doença de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar)
 - Fármacos (p. ex., que causam hemólise).

Valores diminuídos

- Fármacos (p. ex., barbitúricos).

► Limitações

- As amostras devem ser protegidas da luz e analisadas o mais rápido possível
- Os compostos que competem pelos locais de ligação na albumina sérica contribuem para níveis séricos mais baixos de bilirrubina (p. ex., penicilina, sulfisoxazol, ácido acetilsalicílico)
- As variações de um dia para outro são de 15 a 30% e aumentam em média de 1 a 2 vezes com um jejum de até 48 h
- A bilirrubina total é 33 e 15% mais baixa em homens e mulheres afro-americanos, respectivamente, em comparação com outros grupos raciais/étnicos
- A exposição à luz pode diminuir o valor de bilirrubina total em até 50% por hora
- A bilirrubina sérica total não é um indicador sensível de disfunção hepática; pode não refletir o grau de lesão hepática. Deve ultrapassar 2,5 mg/dℓ para produzir icterícia clínica; valores > 5 mg/dℓ raramente ocorrem na hemólise não complicada, a não ser que exista também doença hepatobiliar
- Em geral, a bilirrubina total está menos acentuadamente aumentada na icterícia hepatocelular (< 10 mg/dℓ) do que nas obstruções neoplásicas (≤ 20 mg/dℓ) ou na colestase intra-hepática
- Na obstrução biliar extra-hepática, a bilirrubina aumenta de modo progressivo até alcançar um platô de 30 a 40 mg/dℓ (devido, em parte, a um equilíbrio entre excreção renal e desvio da bilirrubina para outros metabólitos). Esse platô tende a não ocorrer na icterícia hepatocelular, e a bilirrubina pode ultrapassar o valor de 50 mg/dℓ (devido, em parte, à associação com insuficiência renal e hemólise)
- As concentrações são geralmente mais altas na obstrução causada por carcinoma do que aquela provocada por cálculos
- Na hepatite viral, níveis séricos mais elevados de bilirrubina sugerem maior lesão hepática e evolução clínica mais longa
- Na hepatite alcoólica aguda, um valor de > 5 mg/dℓ sugere um prognóstico reservado
- O aumento da bilirrubina sérica com ALP normal sugere hiperbilirrubinemias constitucionais ou estados hemolíticos
- Devido à excreção renal, a bilirrubina máxima é de 10 a 35 mg/dℓ ; quando existe doença renal pode alcançar 75 mg/dℓ
- Bilirrubina conjugada > 1,0 mg/dℓ de um lactente sempre indica a existência de doença
- Bilirrubina sérica (conjugada-total)
 - < 20% conjugada: doenças constitucionais (p. ex., doença de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar)
- Estados hemolíticos
 - 20 a 40% da bilirrubina conjugada: indicam mais uma doença hepatocelular do que obstrução extra-hepática; distúrbios do metabolismo da bilirrubina (p. ex., síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor)
 - 40 a 60% da bilirrubina conjugada: ocorrem no tipo hepatocelular ou extra-hepático
 - > 50% da bilirrubina conjugada: indicam obstrução extra-hepática, e não doença hepatocelular.

► Leitura sugerida

Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem.* 2000;46:2027–2049.

Stevenson DK, Wong RJ, Vreman HJ. Reduction in hospital readmission rates for hyperbilirubinemia is associated with use of transcutaneous bilirubin measurements. *Clin Chem.* 2005;51:481–482.

Biopsia fetal

► Definição

- Procedimento invasivo para obter uma amostra de tecido fetal, como pele, músculo ou fígado.

► Uso

- Diagnóstico de distúrbios herdados específicos, quando a mutação gênica não é conhecida
 - Biopsia hepática para distúrbios metabólicos herdados específicos (p. ex., deficiência de ornitina transcarbamilase, deficiência de carbamoil fosfato sintetase, G6PD) (tipo 1a)
 - Biopsia de pele para distúrbios dermatológicos genéticos específicos (p. ex., epidermólise bolhosa)
 - Biopsia de músculo para distrofia muscular de Duchenne.

► Limitações

- Procedimentos de alto risco com valor para uma quantidade limitada de distúrbios.

Broncodilatadores

Ver Teofilina (1,3-dimetilxantina).

Cálcio, ionizado

► Definição

- O cálcio ionizado é a forma fisiologicamente ativa do cálcio. A homeostasia do cálcio ionizado é regulada pelas glândulas paratireoides, pelo osso, rim e intestino. É usado com mais frequência em UTI e centros cirúrgicos
- **Valores de referência:** 4,6 a 5,3 mg/dℓ
- **Faixa crítica:** < 4,1 ou > 5,9 mg/dℓ .

► Uso

- Em pacientes com hipocalcemia ou hipercalcemia que apresentam níveis séricos limítrofes de cálcio ou alteração das proteínas séricas
- Cerca de 50% do cálcio estão na forma ionizada; 40 a 45% estão ligados à albumina; 5 a 10% estão ligados a outros ânions (p. ex., sulfato, fosfato, lactato e citrato); apenas a fração ionizada é fisiologicamente ativa. Os valores do cálcio total podem ser enganosos, visto que podem permanecer inalterados, mesmo quando os níveis de cálcio ionizado estão alterados (p. ex., a elevação do pH sanguíneo aumenta o cálcio ligado à proteína e diminui o cálcio ionizado, enquanto o PTH tem o efeito oposto) (o pH sanguíneo sempre deve ser determinado com o cálcio ionizado, que está aumentado na acidose e diminuído na alcalose). Todavia, nos pacientes em estado crítico, a elevação do cálcio sérico total indica habitualmente hipercalcemia ionizada, e valores normais do cálcio sérico total constituem uma evidência contra a hipocalcemia ionizada
- Prefere-se a determinação do cálcio ionizado em lugar do cálcio total, visto que é fisiologicamente ativo e pode ser rapidamente medido, o que pode ser fundamental em determinadas situações (p. ex., o transplante de fígado e a transfusão rápida ou de grande volume de sangue citratado torna quase impossível a interpretação do cálcio total)
- As complicações que comportam risco de morte são frequentes quando o cálcio ionizado sérico é < 2 mg/dℓ
- Com múltiplas transfusões de sangue, um nível de cálcio ionizado < 3 mg/dℓ constitui uma indicação para a administração de cálcio.

► Interpretação

Valores elevados

- O cálcio sérico total normal associado à hipoalbuminemia pode indicar hipercalcemia por cálcio ionizado
- Cerca de 25% dos pacientes com hiperparatireoidismo apresentam níveis normais de cálcio total, porém valores elevados de cálcio ionizado
- Acidose
- Tumor ósseo metastático
- Síndrome de leite-álcali
- Mieloma múltiplo
- Doença de Paget
- Sarcoidose
- Tumores produtores de uma substância semelhante ao PTH
- Intoxicação por vitamina D.

Valores diminuídos

- Alcalose (p. ex., hiperventilação, controle da pressão intracraniana elevada) (o cálcio sérico total pode estar normal), administração de bicarbonato para controlar a acidose metabólica
- Aumento dos níveis séricos de ácidos graxos (aumento da ligação do cálcio à albumina) em razão de:
 - Certos fármacos (p. ex., heparina, lipídios IV, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, álcool)
 - Estresse intenso (p. ex., pancreatite aguda, CAD, sepse, infarto agudo do miocárdio)
 - Hemodiálise
- Hipoparatireoidismo (primário, secundário)
- Deficiência de vitamina D
- Síndrome do choque tóxico
- Embolia gordurosa
- A hipopotassemia protege o paciente da tetania hipocalcêmica; a correção da hipopotassemia sem correção da hipocalcemia pode provocar tetania
- Má absorção
- Osteomalacia
- Pancreatite
- Insuficiência renal
- Raquitismo.

► Limitações

- Diferenças na preparação das amostras e seletividade dos eletrodos são provavelmente responsáveis por diferenças nos valores de referência relatados. A própria heparina provoca uma redução de 0,04 mg/dℓ para cada unidade acrescentada por mililitro de sangue
- Não há necessidade de ajustar o pH da amostra para 7,4 no momento da dosagem se a amostra for coletada em condições anaeróbicas
- Existem várias fórmulas para calcular o CAI utilizando o cálcio total, a albumina e a proteína total. Entretanto, essas fórmulas podem não se aplicar em algumas situações, e seu uso é desencorajado
- Hipomagnesemia ou hipermagnesemia – os pacientes respondem ao magnésio sérico, que se normaliza, mas não à terapia com cálcio. O magnésio sérico deve ser sempre determinado em todo paciente com hipocalcemia
- Aumento dos íons aos quais se liga o cálcio:
 - Fosfato (p. ex., administração de fósforo no tratamento da CAD, quimioterapia provocando a síndrome de lise tumoral, rabdomiólise)
 - Bicarbonato
 - Citrato (p. ex., durante a transfusão de sangue)
 - Meios de contraste radiográficos contendo quelantes do cálcio.

■ Cálcio, total

► Definição

- 90% do cálcio corporal estão nos ossos. Quanto ao restante (1%) presente no sangue, cerca de 50% estão na forma ionizada (livre); 10% estão ligados a ânions (p. ex., fosfato, bicarbonato); 40% estão ligados às proteínas plasmáticas, 80 a 40% dos quais à albumina
- **Valores de referência:** 8,7 a 10,7 mg/dℓ
- **Valores críticos** < 6,6 ou > 12,9 mg/dℓ .

► Uso

- Diagnóstico e monitoramento de uma ampla variedade de distúrbios, incluindo distúrbios das proteínas e da vitamina D, bem como doenças do osso, do rim, das glândulas paratireoides ou trato GI.

► Interpretação

Valores elevados

- Hiperparatireoidismo; primário e secundário
- Insuficiência renal aguda e crônica
- Após transplante renal
- Osteomalacia com má absorção
- Osteomalacia associada ao alumínio
- Tumores malignos (particularmente de mama, pulmão, rim; 2% dos pacientes com linfoma de Hodgkin e não Hodgkin)
 - Metástases ósseas diretas (até 30% desses pacientes) (p. ex., câncer de mama, linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, leucemia, câncer pancreático, câncer de pulmão)
 - Fator de ativação dos osteoclastos (p. ex., mieloma múltiplo, linfoma de Burkitt; pode estar acentuadamente aumentado no linfoma associado ao vírus da leucemia de células T humanas I)
 - Hipercalcemia humoral dos processos malignos
 - Produção ectópica de 1,25-di-hidroxi vitamina D₃ (p. ex., linfoma de Hodgkin e não Hodgkin)
- Doença granulomatosa (p. ex., incomum na sarcoidose, TB, hanseníase; mais incomum em micoses, beriliose, granulomas por silicone, doença de Crohn, granuloma eosinofílico, febre da arranhadura do gato)
- Efeito de fármacos
 - Intoxicação por vitamina D e A
 - Síndrome leite-álcali (Burnett) (rara)
 - Diuréticos (p. ex., tiazídicos)
 - Outros (estrogênios, androgênios, progestinas, tamoxifeno, lítio, hormônio tireoidiano, nutrição parenteral)
- Insuficiência renal, aguda ou crônica
- Outras condições endócrinas
 - Tireotoxicose (em 20 a 40% dos pacientes; habitualmente < 14 mg/dℓ)
 - Mais incomuns: alguns pacientes com hipotireoidismo, síndrome de Cushing, insuficiência suprarrenal, acromegalia, feocromocitoma (raro), síndrome de VIPoma
 - Neoplasia endócrina múltipla
- Osteoporose aguda (p. ex., imobilização de pacientes jovens ou na doença de Paget)
- Outras condições
 - Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
 - Rabdomiólise causando insuficiência renal aguda
 - Porfíria
 - Desidratação com hiperproteinemia
 - Hipofosfatase
 - Hipercalcemia idiopática do lactente
- A hipopotassemia concomitante não é infrequente na hipercalcemia. Quase sempre há desidratação concomitante, visto que a hipercalcemia provoca diabetes insípido nefrogênico.

Valores diminuídos (Tabelas 2.16, 2.17)

- Hipoparatireoidismo
 - Cirúrgico
 - Infiltração idiopática das paratireoides (p. ex., sarcoide, amiloide, hemocromatose, tumor)

- Hereditário (p. ex., síndrome de DiGeorge).
- Pseudo-hipoparatiroidismo
- Doença renal crônica com uremia e retenção de fosfato, síndrome de Fanconi, acidose tubular renal
- Má absorção de cálcio e de vitamina D, icterícia obstrutiva
- Ingestão insuficiente de cálcio, fósforo e vitamina D
- Doença óssea (osteomalacia, raquitismo)
- Inanição
- Final da gravidez
- Alteração do citrato de cálcio ligado a:
 - Múltiplas transfusões de sangue citratado
 - Diálise com anticoagulação de citrato
- Hiperfosfatemia (p. ex., enema/infusão de fosfato)
- Rabdomiólise
- Síndrome de lise tumoral
- Doença grave aguda (p. ex., pancreatite com necrose gordurosa extensa, sepse, queimaduras)
- Alcalose respiratória
- Determinados fármacos
 - Agentes antineoplásicos (p. ex., cisplatina, mitramicina, citosina arabinosídeo)
 - Intoxicação por fluoreto
 - Antibióticos (p. ex., gentamicina, pentamidina, cetoconazol)
 - Uso terapêutico crônico de anticonvulsivantes (p. ex., fenobarbital, fenitoína)
 - Diuréticos de alça
 - Calcitonina
- Metástases de tumor osteoblástico
- Recém-nascidos de gestações complicadas
 - Hiperbilirrubinemia
 - Angústia respiratória, asfixia
 - Lesões cerebrais
 - Lactentes de mães diabéticas
 - Prematuridade
 - Hipoparatiroidismo materno
- Hiper magnesemia (p. ex., magnésio para o tratamento da toxemia da gravidez)
- Deficiência de magnésio
- Síndrome do choque tóxico
- Hipocalcemia transitória após tireoidectomia subtotal em > 40% dos pacientes; > 20% são sintomáticos.

Tabela 2.16		Níveis séricos de fosfato, PTH e vitamina D em vários distúrbios hipocalcêmicos.			
Distúrbios hipocalcêmicos	PO ₄ sérico	PTH	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D	
Hipoparatiroidismo	E	D	N	D	
Pseudoparatiroidismo	E	E	N	D	
Deficiência de vitamina D	D	E	D	N baixo	
Deficiência 1 α -hidroxilase	D	E	N	D	
Resistência à 1,25(OH) ₂ D	D	E	N	E	

PO₄, fosfato; N, normal; E, elevado; D, diminuído.

Tabela 2.17		Variações de diversos analitos no soro e na urina em associação a distúrbios hipocalcêmicos.	
Hipocalcemia associada a	Elevado	Diminuído	
PTH sérico	Pseudo-hipoparatiroidismo Insuficiência renal, aguda/crônica Má absorção Deficiência de vitamina D Administração de fosfato	Hipoparatiroidismo Pancreatite aguda Deficiência de magnésio	
Fósforo sérico	Hipoparatiroidismo Pseudo-hipoparatiroidismo Insuficiência renal, aguda (fase oligúrica)/crônica Administração de fosfato	Deficiência de vitamina D Pancreatite aguda Insuficiência renal, aguda (fase diurética) Má absorção	
Bicarbonato e pH séricos	Hipoparatiroidismo		
Mg sérico	Insuficiência renal, aguda/crônica	Deficiência de magnésio Pancreatite aguda Insuficiência renal, aguda (fase diurética)	
Cálcio urinário	Hipoparatiroidismo	Outras causas de hipocalcemia	
Fosfato urinário	Insuficiência renal, crônica Deficiência de vitamina D Má absorção Administração de fosfato	Hipoparatiroidismo Pseudo-hipoparatiroidismo Deficiência de magnésio	

cAMP urinário	Insuficiência renal, crônica Deficiência de vitamina D Má absorção	Hipoparatiroidismo Pseudo-hipoparatiroidismo
---------------	--	---

► Limitações

- A proteína sérica total e a albumina sempre devem ser determinadas simultaneamente para uma interpretação correta dos níveis séricos de cálcio, visto que ocorre ligação de 0,8 mg de cálcio a 1,0 g de albumina no soro; para corrigir, acrescentar 0,8 mg/dℓ a cada 1,0 g/dℓ de redução da albumina sérica abaixo de 4,0 g/dℓ ; a ligação à globulina só afeta o cálcio sérico se o nível de globulina for > 6 g/dℓ
- Níveis séricos aumentados pelas seguintes condições:
 - Hiperalbuminemia (p. ex., mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström)
 - Desidratação
 - Estase venosa durante a coleta de sangue em consequência da aplicação prolongada do torniquete
 - Uso de tubos de ensaio com rolha de cortiça
 - Hiponatremia (< 120 mEq/ℓ), que aumenta a fração de cálcio ligada à proteína, aumentando ligeiramente o cálcio total (efeito oposto na hipernatremia)
- Níveis séricos diminuídos pelas seguintes condições:
 - Hipomagnesemia (p. ex., devido à quimioterapia com cisplatina)
 - Hiperfosfatemia (p. ex., laxativos, enemas de fosfato, quimioterapia da leucemia ou do linfoma, rabdomiólise)
 - Hipoalbuminemia
 - Hemodiluição.

■ Cálcio, urina

► Definição

- Os níveis de cálcio na urina refletem o aporte, as taxas de absorção intestinal de cálcio, a reabsorção óssea e a perda renal. A hipercalcemia de qualquer etiologia aumenta a excreção urinária de cálcio, e sua determinação contribui pouco para o diagnóstico diferencial da hipercalcemia. A excreção de cálcio em jejum mostra-se útil quando se avalia a contribuição do processamento tubular renal anormal do cálcio nos distúrbios da homeostasia do cálcio
- **Valores de referência:**
 - Urina de 24 h: 100 a 300 mg/dia
 - Coleta aleatória de urina:
 - Homens: 12 a 244 mg/g de creatinina
 - Mulheres: 9 a 328 mg/g de creatinina.

► Uso

- Avaliação de pacientes com doença óssea, distúrbios do metabolismo de cálcio e cálculos renais
- Acompanhamento de pacientes em terapia com cálcio para osteopenia
- Melhor teste de excreção de cálcio na pesquisa de possível hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar.

► Interpretação

Valores elevados

- Hiperparatiroidismo primário
- Hipercalcemia humoral de processos malignos
- Excesso de vitamina D
- Sarcoidose
- Síndrome de Fanconi
- Metástases osteolíticas
- Mieloma
- Osteoporose
- Acidose tubular renal distal
- Hipercalcúria idiopática
- Tireotoxicose
- Doença de Paget
- Doença maligna de mama ou bexiga.

Valores diminuídos

- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
- Hipoparatiroidismo
- Pseudo-hipoparatiroidismo
- Raquitismo e osteomalacia
- Hipotireoidismo
- Espru celíaco
- Esteatorreia.

► Limitações

- O aporte de cálcio e de proteína e a excreção de fósforo alteram a excreção urinária de cálcio
- Diminui no final da gravidez normal
- Cerca de um terço dos pacientes com hiperparatiroidismo apresenta débito urinário normal.

■ Calcitonina

► Definição

- A calcitonina, também conhecida como tireocalcitonina, é um hormônio polipeptídico secretado pelas células C parafoliculares da tireoide
- Atua diretamente sobre os osteoclastos, diminuindo a atividade de reabsorção óssea e causando diminuição do nível sérico de cálcio
- **Valores de referência:**
 - Crianças maiores e adultos: < 12 pg/mℓ nos homens; 5 pg/mℓ nas mulheres
 - Lactentes e crianças pequenas: < 40 pg/mℓ em crianças < 6 meses; < 15 pg/mℓ em crianças de 6 meses a 3 anos (Basuyau).

► Uso

- O nível sérico de calcitonina é determinado para diagnosticar a recidiva de carcinoma medular ou a ocorrência de metástases após a remoção do tumor primário, ou para confirmar a remoção completa do tumor nos casos em que os níveis basais de calcitonina estavam previamente elevados
- A determinação da calcitonina sérica não faz parte da avaliação de rotina de pacientes com nódulos da tireoide nos EUA. A elevada frequência de valores falsamente elevados da calcitonina sérica e a acurácia da biopsia por aspiração com agulha fina falam contra uma mudança nessa recomendação. Além disso, alguns pacientes com metástases locais e regionais ou com carcinoma medular da tireoide (CMT) localmente invasivo apresentam concentrações séricas normais não estimuladas de calcitonina.

► Interpretação

Valores elevados

- Carcinomas de pulmão, mama, células das ilhotas ou ovário e carcinoide devido à produção ectópica e distúrbios mieloproliferativos
- Hipercalcemia de qualquer etiologia, estimulando a produção de calcitonina
- Síndrome de Zollinger-Ellison
- Hiperplasia de células C
- Anemia perniciosa
- Tireoidite aguda ou crônica
- Insuficiência renal crônica.

Valores diminuídos

- Após terapia cirúrgica para CMT
 - Em casos de curas completas, os níveis séricos de calcitonina declinam para a faixa indetectável dentro de um período variável de várias semanas
 - Uma elevação nos níveis séricos de calcitonina previamente indetectáveis ou pós-operatórios muito baixos é muito sugestiva de recidiva da doença ou disseminação e deve levar à avaliação diagnóstica adicional.

► Limitações

- O nível basal em jejum pode estar aumentado em pacientes com CMT, mesmo quando não há massa palpável na tireoide
 - Os valores seguem um padrão circadiano, com os valores máximos ocorrendo após a hora do almoço
 - Os níveis basais apresentam-se normais em cerca de 1/3 dos casos de CMT
- Níveis > 2.000 pg/mℓ estão quase sempre associados ao CMT, com raros casos devido à insuficiência renal manifesta ou produção ectópica de calcitonina
- Níveis de 500 a 2.000 pg/mℓ geralmente indicam carcinoma medular, insuficiência renal ou produção ectópica de calcitonina
- Níveis de 100 a 500 pg/mℓ devem ser interpretados com cautela, por meio de repetição dos exames e testes provocativos. Se os testes repetidos dentro de 1 a 2 meses ainda estiverem anormais, alguns autores recomendam a tireoidectomia total
- Esse teste não tem utilidade na avaliação das doenças metabólicas do cálcio
- Podem ocorrer valores falsamente elevados no soro de pacientes que desenvolveram anticorpos antimurinos humanos ou anticorpos heterófilos.

► Leitura sugerida

Basuyau JP, Mallet E, Leroy M, Brunelle P. Reference intervals for serum calcitonin in men, women, and children. *Clin Chem*. 2004;50:1828–1830.

Saad MF, Ordóñez NG, Rashid RK, et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63:319–342.

■ ***Cannabis sativa* (maconha)**

► Definição

- Planta anual aromática com origem na Ásia Central. A planta contém 61 canabinoides, incluindo o delta-9-tetraidrocanabinol (delta-9-THC) e o canabidiol
- Outros nomes: maconha, marijuana, haxixe, erva, baseado.

► Uso

- Uso médico não reconhecido por lei federal
- Autoadministrada pelas suas propriedades de alterar o humor (estimulante-depressoras em baixas doses); depressor do SNC em altas doses.

► Limitações

- O rastreamento se baseia comumente em imunoenaios
 - ELISA para sangue, soro, plasma
 - Analito-alvo: delta-9-THC
 - Concentração de corte: variável, de 2 a 5 ng/mℓ
 - Pode exibir reatividade cruzada significativa com 11-hidroxi-THC, carboxi-THC [THC-COOH]
 - Baixa reatividade cruzada com canabidiol, canabinol, delta-8-THC
 - EIA para urina
 - Analito-alvo: THC-COOH (metabólito)
 - Concentração de corte:
 - 20 ng/mℓ
 - 50 ng/mℓ
 - Reatividade cruzada de aproximadamente 50% de canabinol, 11-OH-THC
- Os ensaios para confirmação são comumente fundamentados na cromatografia, independentemente da amostra

- Hidrólise altamente glicuronada recomendada para análise da urina
- Os ensaios para confirmação na urina tipicamente determinam *apenas* THC-COOH; o limite de detecção/quantificação é de 5 a 15 ng/mℓ
- CG/EM: modo de monitoramento iônico selecionado para análise quantitativa do soro e do plasma para THC, 11-OH-THC, THC-COOH; limites de quantificação: 1 a 5 ng/mℓ
- CL/EMn (EM múltipla)
 - Modo de monitoramento de reação múltipla para análise qualitativa ou quantitativa de THC, 11-OH-THC, THC-COOH
 - Limites de detecção/quantificação: 0,5 a 5 ng/mℓ .

Captação de iodo radioativo pela tireoide (RAIU)

► Definição

- Uma dose marcadora de iodo radioativo (I^{131} ou I^{123}) é administrada por via oral, e a radioatividade sobre a tireoide é então medida a intervalos de tempo específicos
- **Valores de referência:** 10 a 35% em intervalos de 24 h, dependendo das variações locais no aporte de iodo.

► Uso

- A avaliação do hipertireoidismo associado a uma baixa RAIU (p. ex., hipertireoidismo factício, tireoidite subaguda, estroma ovariano)
- Distinguir a doença de Graves do bócio nodular tóxico
- Avaliar função dos nódulos (“hipercaptantes ou hipocaptantes”)
- Determinar a localização e o tamanho do tecido tireóideo funcionante
- Detectar metástases de cânceres diferenciados da tireoide
- Avaliar a prescrição de iodo radioativo
- Determinar se existe defeito de organificação na produção dos hormônios tireoidianos
- Em combinação com o teste de supressão de T_3 : a administração de tri-iodotironina suprime a RAIU em > 50% em uma pessoa normal, mas não em pacientes com doença de Graves ou com nódulos tóxicos; exibe autonomia da secreção de TSH. Raramente usada.

► Interpretação

Valores elevados

- Doença de Graves (bócio tóxico difuso)
- Doença de Plummer (bócio multinodular tóxico)
- Adenoma tóxico (bócio uninodular)
- Tireoidite (tireoidite de Hashimoto precoce; estágio de recuperação de tireoidite subaguda)
- Excesso de TSH
 - Administração de TSH
 - Produção de TSH por tumor hipofisário ($TSH > 4 \mu U/m\ell$) ou outra neoplasia
 - Síntese deficiente de hormônio tireoidiano
 - Hipertireoidismo mediado pela gonadotropina coriônica humana (p. ex., coriocarcinoma, mola hidatiforma, carcinoma multiforme, carcinoma embrionário do testículo, hiperêmese da gravidez).

Valores diminuídos

- Hipotireoidismo (terciário, secundário, primário tardio)
- Tireoidite (estágio tardio da tireoidite de Hashimoto; estágio ativo da tireoidite subaguda; a RAIU não responde habitualmente à administração de TSH)
- Administração de hormônio tireoidiano (T_3 ou T_4)
 - Terapêutica
 - Factícia (a RAIU está aumentada após a administração de TSH)
- Medicação antitireóidea
- Hipertireoidismo induzido por iodo (fenômeno de Jodbasedow)
- Meios de contraste radiológicos, fármacos contendo iodo, sal iodado
- Doença de Graves com excesso de iodo
- Tecido tireóideo hipersecretor ectópico
- Carcinoma de tireoide funcionante metastático
- *Struma ovarii*
- Fármacos (p. ex., calcitonina, tireoglobulina, corticosteroides, dopamina)

► Limitações

- Contraindicações: gravidez, lactação, infância
- A RAIU não é válida durante as primeiras 2 a 4 semanas após a administração de fármacos antitireóideos, tireoide ou iodeto; o efeito do iodo orgânico (p. ex., meios de contraste radiológico) pode persistir por um período muito mais prolongado
- Nos EUA, devido ao uso disseminado de iodo na alimentação, a RAIU não deve ser usada para avaliar o estado eutireóideo
- Ocorre aumento da RAIU em consequência de rebote por abstinência (hormônios tireoides, propiltiouracila), excreção aumentada de iodo (p. ex., diuréticos, síndrome nefrótica, diarreia crônica), aporte diminuído de iodo (restrição de sal, deficiência de iodo).

Carboxi-hemoglobina (monóxido de carbono, COHb, HbCO)

► Definição

- A COHb é a Hb associada ao monóxido de carbono (CO), em lugar da ligação normal com oxigênio. O CO exibe uma afinidade muito maior do que o oxigênio pela Hb. A fonte de CO pode provir de escapamento (como de carro, caminhão, barco ou gerador), fumaça de incêndio ou fumaça de tabaco
- Ocorre formação de COHb na intoxicação pelo CO. O nível de COHb mostra-se útil para avaliar a magnitude dos efeitos tóxicos do CO e considerar o efeito da fumaça sobre o paciente. Foi sustentada a existência de uma correlação direta entre o nível de CO e os sintomas de doenças ateroscleróticas, angina e IM

Valores de referência:

- Não fumantes: saturação de 0,5 a 1,5% da Hb
- Fumantes (1 a 2 maços/dia): 4 a 5%
- Fumantes inveterados (> 2 maços/dia): 8 a 9%.

► Uso

- Verificar os efeitos tóxicos do CO em casos de exposição suspeita.

► Interpretação**Valores elevados**

- Intoxicação por CO
- Doença hemolítica
- Existência de sangue no intestino
- Reações de bactérias intestinais
- Redução calórica
- Após exercício.

► Limitações

- A COHb diminui cerca de 15% por hora quando o paciente é removido do ambiente contaminado
- A causa mais comum de envenenamento por CO é a exposição à fumaça dos escapamentos de automóveis. Níveis significativos de COHb também podem ser observados em fumantes inveterados. As vítimas de incêndios frequentemente apresentam níveis elevados em consequência da inalação do CO produzido durante a combustão
- A suscetibilidade à intoxicação pelo CO está aumentada nos indivíduos anêmicos.

Catecolaminas, soro**► Definição**

- As catecolaminas (epinefrina, norepinefrina e dopamina) são encontradas na medula suprarrenal, em neurônios e no cérebro. Todas as três catecolaminas derivam da tirosina e são neurotransmissores importantes no SNC; além disso, desempenham um papel crucial na regulação autônoma de muitas funções homeostáticas.
- Outros nomes: epinefrina, fracionamento das catecolaminas, dopamina não conjugada, epinefrina, norepinefrina, norepinefrina
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.18.

Tabela 2.18	Valores de referência das catecolaminas.
Idade	Valor em pg/mL
EPINEFRINA	
2 a 10 dias	36 a 400
11 dias a 3 meses	55 a 200
4 a 11 meses	55 a 440
12 a 23 meses	36 a 640
24 a 35 meses	18 a 440
3 a 17 anos	18 a 460
≥ 18 anos	10 a 200
NOREPINEFRINA	
2 a 10 dias	170 a 1.180
11 dias a 3 meses	370 a 2.080
4 a 11 meses	270 a 1.120
12 a 23 meses	68 a 1.810
24 a 35 meses	170 a 1.470
3 a 17 anos	85 a 1.250
≥ 18 anos	80 a 520
DOPAMINA	
≥ 2 dias	0 a 20

► Uso

- Diagnóstico de feocromocitoma e paraganglioma, como exame complementar para medições das metanefrinas fracionadas no plasma e na urina
- Diagnóstico e acompanhamento de pacientes com neuroblastoma e tumores relacionados, como teste auxiliar da determinação do VMA e ácido homovanílico (HVA) na urina
- Avaliação de pacientes com disfunção/insuficiência autônoma ou neuropatia autônoma.

► Interpretação**Valores elevados (epinefrina)**

- Raiva, exercícios físicos, medo, queimaduras
- Ganglioblastoma e ganglioneuroma
- Hipoglicemia
- Hipotensão
- Hipotireoidismo
- CAD
- Neuroblastoma

- Paragangliomas
- Feocromocitoma.

Valores diminuídos

- Norepinefrina: anorexia nervosa
- Disfunção do sistema nervoso autônomo
- Hipotensão ortostática
- Dopamina: possivelmente diminuída na doença de Parkinson.

► Limitações

- A maioria dos ensaios mede apenas as catecolaminas livres, porém alguns medem tanto as catecolaminas livres quanto os tipos conjugados. As aminas livres estão mais associadas a uma carga tumoral do que as conjugadas
- Os estímulos fisiológicos, os fármacos e a coleta da amostra de modo inapropriado aumentam ligeiramente os níveis. Os pacientes não devem ingerir alimento, usar tabaco ou consumir bebidas cafeinadas durante pelo menos 4 h antes da coleta. A determinação das metanefrinas fracionadas no plasma ou na urina proporciona uma melhor sensibilidade diagnóstica do que a determinação das catecolaminas
- Os níveis plasmáticos caem rapidamente dentro de 5 min se as hemácias não forem separadas do plasma após a coleta da amostra
- Anfetaminas e compostos semelhantes às anfetaminas, supressores do apetite, bromocriptina, buspirona, cafeína, carbidopa-levodopa, clonidina, dexametasona, diuréticos (em doses suficientes para causar depleção do sódio), etanol, isoproterenol, labetalol, metildopa, inibidores da MAO, nicotina, descongestionantes nasais, propafenona, reserpina, teofilina, antidepressivos tricíclicos e vasodilatadores podem interferir nesse teste, de modo que os resultados podem não ser preditivos.

Ceruloplasmina

► Definição

- Principal proteína de transporte do cobre no sangue. Trata-se de uma α -2-globulina, que participa no metabolismo do ferro e do cobre
- Outros nomes: CP, ferroxidase, ferro (II):oxigênio oxidorreductase
- **Valores de referência:** 22 a 58 mg/dℓ .

► Uso

- Avaliação da resposta de fase aguda
- Avaliação de possível doença de Wilson
- Avaliação da síndrome de Menkes, aceruloplasminemia.

► Interpretação

Valores elevados

- Inflamação, infecção, lesão tecidual
- Doença cardiovascular
- Gravidez (dobro dos valores basais no terceiro trimestre)
- Câncer
- Cirrose
- Suplementação de estrogênios e contraceptivos orais
- AR
- Colangite esclerosante primária.

Valores diminuídos

- Degeneração hepatolenticular (doença de Wilson)
- Doença autossômica recessiva acometendo o metabolismo do cobre
- *Kwashiorkor*, má absorção
- Nefrose, síndrome nefrótica
- Síndrome de Menkes
- Aceruloplasminemia.

► Limitações

- Agentes anticonvulsivantes, metadona, tamoxifeno, contraceptivos orais e tabagismo aumentam os níveis séricos.

Chumbo

► Definição

- Elemento com 4 isótopos estáveis (204, 206, 207, 208) encontrado naturalmente em minerais; em produtos fabricados pelo homem, como tinta, gasolina, fumaça de cigarro, solda em latas e cerâmica; e como contaminante no solo e na água
- **Valores de referência:** < 10 µg/dℓ (< 0,48 mmol/ℓ).

► Uso

- O chumbo é maleável e flexível e fraco condutor de eletricidade; conseqüentemente, é utilizado na construção, em balas, baterias de chumbo-ácido, peltre e protetores de radiação.

► Interpretação

- Consultar as diretrizes atuais do Ministério da Saúde (Secretaria de Atenção à saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas) para verificar a conduta a ser adotada de acordo as concentrações sanguíneas específicas de chumbo. Observe que os limiares para tratamento variam para adultos, crianças e gestantes
- Ver discussão da intoxicação pelo chumbo no Capítulo 15.

► Limitações

- Sangue total sem coágulos
- A amostra deve ser coletada usando um procedimento que minimize a contaminação ambiental
- O tubo contendo a amostra não deve conter chumbo
- Dispositivos de teste rápido
 - Metodologia eletroquímica
 - Pré-tratamento da amostra em 1 etapa
 - Limite de quantificação: 3 a 5 $\mu\text{g/dl}$
 - Resultados disponíveis em < 5 min
 - Os resultados podem concordar dentro de $\pm 20\%$ da ICP/EM
- Instrumentação baseada no laboratório
 - Absorção atômica
 - Analito-alvo: chumbo atômico não ionizado
 - Limite de quantificação: 1 $\mu\text{g/dl}$
 - Tira anódica
 - Analito-alvo: chumbo oxidado
 - Limite de quantificação: 1 a 2 $\mu\text{g/dl}$
 - Demanda pré-tratamento da amostra
 - Espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado
 - Analito-alvo: íons na razão massa/carga de isótopos naturais do Pb
 - Limite de quantificação: < 1 $\mu\text{g/dl}$
 - Tecnologia de alto custo.

Cininogênio de alto peso molecular e pré-caliceína (fator de Fletcher)

► Definição

- Esses fatores da coagulação ativam a fase inicial da via intrínseca e do sistema complemento. Quando diminuídos, podem prolongar o TTP, mas não o TP. Não dependem da carboxilação da vitamina K
- **Valores de referência:**
 - Cininogênio de alto peso molecular: 59 a 135%
 - Pré-caliceína: 55 a 270%.

► Interpretação

Valores diminuídos

- Deficiências congênitas extremamente raras
- Nenhuma diátese hemorrágica associada a deficiências; refletidos no prolongamento do TTP.

Cistatina C

► Definição

- Inibidor da cisteína protease de baixo peso molecular. Trata-se de um peptídeo não glicosilado, constituído de 120 aminoácidos e produzido por praticamente todas as células nucleadas. A cistatina C (CysC) é encontrada em todos os líquidos corporais investigados e não é afetada por idade, gênero, massa muscular ou processo inflamatório
- A CysC é removida da circulação por filtração glomerular e sofre reabsorção completa e degradação nos túbulos. Consequentemente, a concentração plasmática de CysC é quase exclusivamente determinada pela TFG, tornando-a um excelente indicador de TFG
- **Valores de referência:**
 - 0 a 3 meses: 0,8 a 2,3 mg/l
 - 4 a 11 meses: 0,7 a 1,5 mg/l
 - 1 a 3 anos: 0,5 a 1,3 mg/l
 - 4 a 8 anos mg/l
 - 4-8 anos: 0,5 a 1,3 mg/l
 - 9 a 17 anos: 0,5 a 1,3 mg/l
 - ≥ 18 anos: 0,5 a 1,0 mg/l .

► Uso

- Novo marcador para a estimativa da TFG independentemente de sexo, idade e massa muscular e cirrose; a CysC não precisa ser corrigida para altura ou peso. É superior à creatinina sérica
- Marcador sensível da função de aloenxerto (embora possa não ser um marcador ideal em pacientes em uso de glicocorticoides)
- Na avaliação de eventos cardiovasculares adversos (ICC, isquemia, morte), visto que a disfunção renal está associada a esses eventos.

► Interpretação

Valores elevados

- Tratamento com glicocorticoides
- Pode ser também afetada por distúrbios da tireoide.

► Limitações

- Devido à imaturidade da função renal no recém-nascido, os níveis de CysC são mais altos em lactentes com < 3 meses de idade.

Cistina, urina

► Definição

- A cistinúria é um defeito autossômico recessivo no transporte reabsortivo da cistina e dos aminoácidos dibásicos, ornitina, arginina e lisina, a partir do líquido luminal do túbulo proximal renal e do intestino delgado. A única manifestação fenotípica da cistinúria consiste em urolitíase de cistina, que frequentemente sofre recidiva durante a vida de um indivíduo afetado
- O distúrbio é classificado em 3 subtipos: I, II e III de Rosenberg. A cistinúria tipo I é a variante mais comum. Os heterozigotos tipo I apresentam aminoacidúria normal. Os heterozigotos dos tipos II e III frequentemente manifestam cistinúria sem cálculos de cistina e podem correr risco aumentado de outros tipos de urolitíase. Os heterozigotos tipo I apresentam níveis normais de cistina na urina
- Ao contrário dos homozigotos tipo I e II, os homozigotos tipo III exibem uma elevação das concentrações plasmáticas de cistina após a administração oral de cistina
- Para classificar a cistinúria clinicamente, a cistina urinária pode ser determinada em ambos os genitores de um probando como fenótipo I (recessivo, nível urinário de cistina < 100 µmol/g de creatinina), fenótipo II (dominante, nível urinário de cistina > 1.000 µmol/g de creatinina) e fenótipo III (parcialmente dominante, nível urinário de cistina de 100 a 1.000 µmol/g de creatinina). A cistinúria também pode ser classificada com base na idade em que aparecem os primeiros sintomas (ou seja, infantil, juvenil, adolescente)
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.19.

Tabela 2.19	Valores de referência com base na idade para cistina, arginina, lisina e ornitina.				
	0 a 5 meses µmol/g de creatinina	6 a 11 meses µmol/g de creatinina	1 a 3 anos µmol/g de creatinina	4 a 12 anos µmol/g de creatinina	13 anos ou mais µmol/g de creatinina
Arginina	0 a 124	0 a 97	0 a 80	0 a 62	0 a 44
Cistina	62 a 345	53 a 133	53 a 186	35 a 106	27 a 151
Lisina	133 a 1.761	115 a 699	89 a 611	89 a 602	62 a 513
Ornitina	0 a 168	0 a 71	0 a 71	0 a 62	0 a 44

► Uso

- Diagnóstico de cistinúria
- Monitoramento de pacientes com cistinúria em tratamento.

► Interpretação

Valores elevados

- Cistinose
- Cistinúrias
- Cistinalisinúria
- Nefrolitíase
- Nefrotoxicidade devido a metais pesados
- Acidose tubular renal
- Doença de Wilson
- Primeiro semestre de gravidez.

Valores diminuídos

- Pacientes gravemente queimados.

► Limitações

- A excreção urinária é dependente da idade
- A excreção de cistina apresenta-se normal na aminoacidúria dibásica.

Citogenética pré-natal: hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) e análise cromossômica

► Definição e uso

FISH

- Análise do tecido fetal para a detecção de aberrações cromossômicas numéricas ou estruturais específicas
- A FISH na interfase realizada em células sem cultura é usada para fornecer um rápido resultado (1 dia) sobre números específicos de cromossomos. Tipicamente, são analisados os cromossomos 13, 18, 21, X e Y. A FISH na metáfase realizada em cultura de células é usada para avaliar aberrações cromossômicas demasiado pequenas para serem detectadas por análise cromossômica convencional
- Em geral, usada apenas em casos de risco específico (anomalias específicas na ultrassonografia, história familiar)

Análise cromossômica

- Análise de tecido fetal para detectar aberrações cromossômicas numéricas e estruturais. As aberrações cromossômicas são, em sua maioria, numéricas (p. ex., trissomias do 13, do 18 e do 21 [síndrome de Down]; do 45,X [síndrome de Turner]; do 47,XXY [síndrome de Klinefelter])
- Principais indicações:
 - Risco aumentado determinado por triagem materna
 - Anomalia na ultrassonografia
 - História familiar de anomalia cromossômica (gravidez anterior afetada, genitor portador de rearranjo equilibrado)
 - Determinação do sexo fetal para história de distúrbios ligados ao X.

► Limitações

FISH

- Teste específico que avalia apenas uma região específica no cromossomo; não garante a normalidade de todo o cromossomo, tampouco analisa cada cromossomo
- O mosaicismo também pode confundir os resultados

Análise cromossômica

- A análise não é capaz de detectar aberrações com menos de 5 a 10 megabases; exige cultura celular para obter células em divisão ativa na metáfase
- O mosaicismo, isto é, a presença de duas linhagens celulares, pode ser de interpretação difícil, visto que podem surgir anomalias cromossômicas *in vitro* durante a cultura da amostra.

Citogenética: hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), análise cromossômica e cariotipagem

► Definição

- **FISH:** hibridização molecular de uma sequência clonada marcada com fluorescência de interesse para um cromossomo mitótico ou núcleo em interfase
- **Análise cromossômica:** exame visual microscópico dos cromossomos mitóticos em bandas, que visualiza todo o genoma, com capacidade de detectar aberrações cromossômicas de mais de cerca de 5 a 10 megabases
- **Cariotipagem:** pareamento ordenado dos cromossomos, que ajuda a detectar anomalias cromossômicas.

► Uso

• FISH

- Avaliação de uma região específica do genoma; possibilita a detecção de anormalidades, que são demasiado pequenas para serem visualizadas por citogenética convencional (p. ex., microdeleções, microduplicações)
- Também pode ser realizada em células na interfase (que não estão se dividindo), eliminando a necessidade de cultura celular e possibilitando, assim, rápidos tempos de *turnaround*, bem como avaliação de amostras que contêm poucas células em divisão ou nenhuma
- **Análise cromossômica:** usada para identificar anormalidades no número e na estrutura dos cromossomos, que podem constituir a causa de retardo mental, anomalias congênitas, aborto, infertilidade e câncer
- **Cariotipagem**
 - Ferramenta na análise cromossômica
 - Algumas vezes usada (incorretamente) para referir-se à análise cromossômica; o cariótipo não é um teste autossuficiente.

► Interpretação

• FISH

- **Normal** (2 cópias intactas de sequência em uma célula diploide)
- **Anormal:** os exemplos incluem deleção da região genômica, cópias adicionais da região e rearranjo posicional da região

• Análise cromossômica

- **Normal:** 46, XY (sexo masculino) ou 46, XX (sexo feminino)
- **Anormal:**
 - Numérico: número incorreto de cromossomos (p. ex., +21 na síndrome de Down)
 - Estrutural: estrutura cromossômica anormal (p. ex., deleção do braço curto do cromossomo 5 (5p-) na síndrome de Wolf-Hirschhorn, translocação, como t(9;22) na LMC).

► Limitações

- **FISH:** teste direcionado; não é capaz de fornecer uma avaliação genômica total proporcionada pela análise cromossômica convencional
- **Análise cromossômica:** exige *células em divisão*; conseqüentemente, todas as amostras precisam conter células viáveis passíveis de cultura no laboratório.

Citomegalovírus, análise molecular quantitativa

► Definição

- O teste quantitativo para citomegalovírus (CMV) utiliza a PCR em tempo real para quantificar o DNA do CMV extraído do plasma de indivíduos infectados pelo vírus. O teste quantifica esse DNA em diferentes faixas, dependendo do laboratório e da metodologia do teste (p. ex., 50 a 4.200.000 cópias/mℓ)
- **Valor normal:** não detectado quando o resultado está abaixo do nível de detecção do teste.

► Uso

- Controle de indivíduos infectados por CMV submetidos à terapia antiviral
- Indivíduos com risco de infecção grave por CMV
- Confirmação da presença de infecção por CMV.

► Limitações

- Na atualidade, não existe nenhum padrão internacional disponível para calibrar esse teste. Conseqüentemente, é preciso ter cautela na interpretação dos resultados obtidos por diferentes laboratórios ou metodologias de teste
- Inibidores da PCR na amostra do paciente podem levar a uma subestimativa da quantificação do vírus ou, em raros casos, a resultados falso-negativos.

Cloreto

► Definição

- O cloreto é o principal ânion extracelular; não é regulado ativamente em condições normais. Reflete alterações do sódio; a sua alteração, independentemente do sódio, se deve habitualmente a um distúrbio do equilíbrio acidobásico
- **Valores de referência:** 97 a 110 mmol/ℓ .

► Uso

- Juntamente com sódio, potássio e dióxido de carbono para avaliação do equilíbrio eletrolítico, acidobásico e hídrico. O cloreto modifica-se habitualmente na mesma direção do sódio, exceto na acidose metabólica com depleção de bicarbonato e na alcalose metabólica com excesso de bicarbonato, quando os níveis séricos de sódio podem estar normais.

► Interpretação

Valores elevados

- Acidose metabólica associada à diarreia prolongada, com perda de bicarbonato de sódio
- Doenças tubulares renais com excreção diminuída de íons hidrogênio e reabsorção diminuída de bicarbonato (“acidose metabólica hiperclorêmica”)

- Alcalose respiratória (p. ex., hiperventilação, lesão grave do SNC)
- Fármacos
- Administração excessiva de determinados fármacos (p. ex., cloreto de amônio, solução salina IV, intoxicação por salicilatos, terapia com acetazolamida)
- Elevação falsa (metodológica) devido a brometos ou outros halogênios
- Retenção de sal e de água (p. ex., corticosteroides, guanetidina, fenilbutazona)
- Alguns casos de hiperparatiroidismo
- Diabetes insípido, desidratação
- Perda de sódio > perda de cloreto (p. ex., diarreia, fistulas intestinais)
- Ureterossigmoidostomia.

Valores diminuídos

- Vômitos prolongados ou aspiração (perda de ácido clorídrico)
- Acidose metabólica com acúmulo de ânions orgânicos
- Acidose respiratória crônica
- Doenças renais com perda de sal
- Insuficiência adrenocortical
- Aldosteronismo primário
- Expansão do líquido extracelular (p. ex., SIHAD, hiponatremia, intoxicação hídrica, ICC)
- Queimaduras
- Fármacos
- Alcalose (p. ex., bicarbonatos, aldosterona, corticosteroides)
- Efeito diurético (p. ex., ácido etacrínico, furosemida, tiazídicos)
- Outras perdas (p. ex., uso crônico de laxativos).

► Limitações

- As medidas diretas com ISE (Eletrodo Seletivo de Íons) não apresentam o erro de deslocamento de volume em amostras com alta concentração de lipídios ou proteínas, como o fazem as medições indiretas com ISE e chama
- Os valores podem estar ligeiramente diminuídos após refeições; recomenda-se a coleta da amostra em jejum.

Cloreto, urina

► Definição

- O cloreto é reabsorvido com o sódio pelo néfron. Em virtude de sua relação com outros eletrólitos, os resultados do cloreto urinário podem ser usados para ajudar a avaliar o estado de volume, o aporte de sal, as causas de hipopotassemia e no diagnóstico da acidose tubular renal (ATR)
- Cerca de 30% dos pacientes hipovolêmicos exibem uma diferença de > 15 mmol/l entre as concentrações de sódio e cloreto na urina. Isso se deve à excreção do sódio com outro ânion (como bicarbonato, HCO_3^-) ou à excreção de cloreto com outro cátion (como amônio, NH_4^+)
- A resposta normal à acidemia consiste em aumentar a excreção urinária de ácido, principalmente NH_4^+ . Quando os níveis urinários de NH_4^+ estão elevados, o hiato aniônico urinário $[(\text{Na} + \text{K}) - \text{Cl}]$ terá um valor negativo, visto que os níveis de cloreto irão ultrapassar os do Na e do K pela quantidade aproximada de NH_4^+ na urina. Consequentemente, a concentração de cloreto na urina pode estar inapropriadamente alta na hipovolemia induzida por diarreia, devido à necessidade de manter a eletroneutralidade quando a excreção de NH_4^+ está aumentada
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.20.

Tabela 2.20	Valores de referencia do cloreto na urina.
Urina de 24 h	mmol/dia
Homem	
< 10 anos	36 a 110
10 a 14 anos	64 a 176
> 14 anos	110 a 250
< 60 anos	95 a 195
Mulher	
< 10 anos	18 a 74
10 a 14 anos	36 a 173
> 14 anos	110 a 250
< 60 anos	95 a 195
Coleta aleatória de urina	mmol/g de creatinina
Homem	25 a 253
Mulher	39 a 348

► Uso

- Avaliação do volume, aporte de sal e causas de hipopotassemia. É útil medir a concentração urinária de cloreto em um paciente que parece apresentar depleção de volume, porém com concentração urinária ligeiramente elevada de sódio
- Auxílio no diagnóstico de ATR
- Avaliação da composição de eletrólitos da urina e estudos do equilíbrio acidobásico. É útil medir o cloreto urinário em pacientes com acidose metabólica com hiato aniônico normal. Se não houver insuficiência renal, isso pode ser devido a diarreia ou a um dos tipos de ATR.

► Interpretação

Valores elevados

- Diurese pós-menstrual
- Diurese maciça de qualquer etiologia

- Nefrite com perda de sal
- Depleção de potássio
- Insuficiência adrenocortical
- Doença tubulointersticial
- Síndrome de Batter.

Valores diminuídos

- Retenção pré-menstrual de sal e de água
- Perda extrarrenal excessiva de cloreto
- Hiperfunção adrenocortical
- Retenção pós-operatória de cloreto.

► Limitações

- A excreção urinária de cloreto aproxima-se do consumo dietético
- Os brometos podem causar resultados falsamente elevados.

Coagulação, fatores da

► Definição

- Os fatores da coagulação são as proteínas plasmáticas circulantes. O produto final, um coágulo, resulta de sua interação por intermédio de uma cascata enzimática. Muitas dessas interações *in vivo* ocorrem em superfícies lipídicas, das quais as mais abundantes são proporcionadas pelas plaquetas. Por outro lado, *in vitro*, a cascata pode ser dividida em três vias: intrínseca, extrínseca e comum. Apesar de ser de certo modo artificial, essa distinção permanece útil para a realização e compreensão dos testes de coagulação. Por exemplo, o TP reflete as vias extrínseca e comum, enquanto o TTP reflete as vias intrínseca e comum. O fibrinogênio, a penúltima etapa na produção de coágulos, constitui o alvo da via comum, sendo transformado em fibrina pela trombina; por fim, a fibrina é consolidada pelo fator XIII, produzindo um coágulo estável, que é essencial para obter a hemostasia por intermédio da coagulação (A hemostasia primária por meio da ativação das plaquetas e o fator de von Willebrand são discutidos separadamente.)
- Propriedades de cada fator da coagulação:
 - **Fator II** (protrombina): sintetizado do fígado; só se torna ativo após carboxilação pela vitamina K. É convertido em trombina (fator IIa). Sua deficiência resulta em prolongamento do TP (INR) e do TTP
 - **Trombina** (fator IIa): importante coagulante, que converte o fibrinogênio em fibrina. Desempenha múltiplas funções, incluindo como anticoagulante, pela sua ligação à trombosmodulina na superfície das células endoteliais, convertendo a proteína C em sua forma ativa
 - **Fator V** (o termo fator VI, empregado no passado para referir-se ao fator V ativado, não é mais utilizado): sintetizado no fígado; 20% são liberados das plaquetas. Cofator na conversão do fator II em IIa. A vitamina K não exerce nenhum efeito sobre a sua atividade. Proteolizado pelo complexo proteína C/S
 - **Fator VII:** Sintetizado no fígado, torna-se ativado em um complexo com o fator tecidual (anteriormente conhecido como fator III, um termo que não é mais utilizado). Para se tornar ativo (VIIa), o fator VII precisa ser carboxilado pela vitamina K. De todos os fatores da coagulação, é o que apresenta meia-vida mais curta (4 h), refletindo-se no rápido prolongamento inicial do TP (elevação do INR) em pacientes que começam a tomar antagonistas da vitamina K. O fator VIIa recombinante é usado com fins terapêuticos
 - **Fator VIII** (fator anti-hemofílico): sintetizado no fígado e nas células endoteliais de outros órgãos (principalmente o baço). Não é afetado pela insuficiência hepática ou pela deficiência de vitamina K. Principal cofator na via intrínseca da coagulação. O TP (INR) não é afetado pela deficiência de fator VIII. O TTP torna-se prolongado quando o fator VIII diminui para < 40%. Atua como substrato para proteólise pelo complexo proteína C/S. As preparações de fator VIII purificado ou recombinante são usadas com fins terapêuticos
 - **Fator IX** (também conhecido anteriormente como fator de Christmas): sintetizado no fígado. Necessita de vitamina K para se tornar ativo na coagulação. Principal fator na via intrínseca da coagulação. O TP (INR) não é afetado pela deficiência de fator IX. O TTP torna-se prolongado quando o fator IX diminui para < 40%. O fator IX purificado e o recombinante são usados terapeuticamente
 - **Fator X** (também conhecido anteriormente como fator de Stuart-Prower): sintetizado no fígado; necessita da presença da vitamina K para se tornar ativo na coagulação. Principal fator na via comum da coagulação, onde converte o fator II em IIa (trombina). Tanto o TP (INR) quanto o TTP são afetados nas deficiências pronunciadas
 - **Fator XI** (também conhecido anteriormente como antecedente tromboplastínico do plasma, PTA): sintetizado no fígado e nos megacariócitos. Ativa os fatores XII e IX na via intrínseca. Se estiver acentuadamente diminuído, pode prolongar o TTP, mas não o TP
 - **Fator XII** (fator de Hageman): sintetizado no fígado. Ativado pelo colágeno, pela ruptura das membranas basais, plaquetas ativadas e cininogênio de alto peso molecular e pré-caliceína, juntamente com fator XI. O TTP (mas não o TP) apresenta-se prolongado na deficiência grave. Não há diátese hemorrágica associada à sua deficiência congênita
 - **Cininogênio de alto peso molecular e pré-caliceína** (fator de Fletcher): fatores da coagulação que ativam a fase inicial da via intrínseca e o sistema complemento. Podem prolongar o TTP (mas não o TP) quando diminuídos. Não existe diátese hemorrágica associada à sua deficiência congênita
 - **Fator XIII** (fator estabilizador da fibrina): sintetizado no fígado; também presente nas plaquetas. Estabiliza a fibrina polimerizada na presença de cálcio. Sua deficiência não afeta o TP (INR) nem o TTP. Os coágulos são solúveis em ureia 5 molar
- **Valores de referência:**
 - *Fatores com base no reagente do TP:*
 - Fator II: 70 a 120%
 - Fator V: 70 a 150%
 - Fator VII: 70 a 150%
 - Fator X: 70 a 150%
 - *Fatores com base no reagente do TTP:*
 - Fator VIII: 70 a 150%
 - Fator IX: 70 a 120%
 - Fator XI: 60 a 120%
 - Fator XII: 60 a 150%
 - Pré-caliceína: 50 a 207%
 - Cininogênio de alto peso molecular: 59 a 135%.

► Uso

- A quantificação dos fatores da coagulação pode ser obtida por meio de ensaios específicos para cada fator, com testes de coagulação cromogênicos ou, mais comumente, automáticos. Um plasma deficiente em cada fator é obtido e usado para definir o grau com que ele corrige o plasma do paciente. O tempo de

coagulação resultante é quantificado utilizando uma curva de referência obtida com diluições de plasmas misturados normais

- Um plasma deficiente em qualquer fator ou fatores ativos na via extrínseca e comum (VII, V, X e II) resulta em prolongamento do TP. Esses 4 fatores são quantificados em ensaios que utilizam reagentes do TP como ativadores. O plasma deficiente em fatores ativos na via intrínseca (e comum) (cininogênio de alto peso molecular, pré-caliceína e fatores XII, XI, IX e VIII) prolonga o TTP e é analisado com reagentes do TTP
- Quando usar testes dos fatores da coagulação:
 - Quando houver suspeita de deficiência congênita da coagulação (mais comumente os fatores VIII e IX)
 - Em certas ocasiões, para separar o efeito dos anticoagulantes orais (diminuição nos fatores II, VII, IX e II, mas não nos fatores V ou VIII) da doença hepática (deficiências de todos esses fatores da coagulação, incluindo fator V, mas não o fator VIII)
 - Para medir a heparina sanguínea (inibição do fator Xa) e, possivelmente, quando são usados inibidores terapêuticos do fator X.

► Interpretação

Valores elevados

- **Fator II:** mutação genética *G20210A* que predispõe à tromboembolia
- **Fator VII:** gravidez e uso de contraceptivos orais. O aumento do fator VII foi ligado à trombofilia em alguns estudos
- **Fator VIII:** reagente de fase aguda (condições inflamatórias agudas), gravidez e uso de contraceptivos orais. Quando acentuado elevado, pode predispor à tromboembolia
- **Fator IX:** gravidez e uso de contraceptivos orais. Valores muito elevados foram associados a uma tendência à tromboembolia
- **Fator X:** gravidez e uso de contraceptivos orais.

Valores diminuídos

- **Fator II**
 - Deficiência congênita (herança recessiva): sangramento de gravidade variável nos homozigotos
 - Deficiência adquirida: doença hepática, CID, fibrinólise hepatológica
- **Fator V**
 - Congênita: deficiência autossômica herdada; sangramento nos homozigotos
 - Adquirida: doença hepática, CID ou fibrinólise patológica
- **Fator VII**
 - Deficiência congênita: manifestada por sangramento variável nos homozigotos
 - Adquirida: doença hepática, deficiência de vitamina K, terapia com antagonistas da vitamina K
- **Fator VIII**
 - Congênita: hemofilia A em pacientes do sexo masculino e em alguns portadores do gene da hemofilia do sexo feminino (diminuição habitualmente discreta); doença de von Willebrand, particularmente se for moderada a grave
 - Adquirida: autoanticorpos antifator VIII adquiridos em indivíduos previamente não afetados; aloanticorpos antifator VIII adquiridos em pacientes com hemofilia A que receberam múltiplas transfusões; CID e fibrinólise patológica
- **Fator IX**
 - Congênita: hemofilia B
 - Adquirida: doença hepática, deficiência de vitamina K ou uso de antagonistas da vitamina K, síndrome nefrótica, amiloidose, autoanticorpos antifator IX em indivíduos previamente saudáveis (extremamente raros), aloanticorpos em pacientes com hemofilia B tratados com infusões de fator IX
- **Fator X**
 - Congênita: defeito autossômico recessivo raro. Os homozigotos podem apresentar diátese hemorrágica
 - Adquirida: doença hepática grave; deficiência de vitamina K ou uso de antagonistas da vitamina K, CID, amiloidose
- **Fator XI**
 - Congênita: herança autossômica recessiva; diátese hemorrágica leve quando acentuadamente diminuído
- **Fator XIII**
 - Congênita: sangramento grave na deficiência homozigótica; cicatrização deficiente de feridas
 - Adquirida: doença hepática; leucemia pró-mielocítica aguda; autoanticorpos contra o fator XIII.

► Limitações

- Tubos de ensaio inadequadamente preenchidos, ou uso de anticoagulantes diferentes daqueles recomendados (citrato de sódio a 3,2%, fornecido em tubos com tampa azul)
- Plasma inadequadamente conservado
- O sangue hiperlipidêmico, hemolisado ou icterico pode afetar os resultados
- Contaminação com heparina ou diluição do sangue coletado quando são utilizados cateteres de demora.

Coagulação, tempo de (tempo de coagulação de Lee-White)

O tempo de coagulação caracteriza-se por baixa sensibilidade e pouca padronização. Tem apenas interesse histórico e não é mais utilizado.

Cobre

► Definição

- O cobre é um metal componente de várias enzimas (p. ex., citocromo oxidase, superóxido dismutase, tirosinase) envolvidas na síntese da Hb, no desenvolvimento do osso e do tecido elástico e na função do SNC
- **Valores de referência:** Ver Tabela 2.21.

Tabela 2.21	Níveis séricos normais de cobre.	
Idade	Sexo masculino (µg/dℓ)	Sexo feminino (µg/dℓ)
≤ 6 meses	20 a 70	20 a 70
7 meses a 18 anos	90 a 190	90 a 190

► Uso

- Auxilia no diagnóstico da doença de Wilson
- Avaliação da cirrose biliar primária
- Avaliação da colangite esclerosante primária.

► Interpretação**Valores elevados**

- Doença de Wilson
- Anemias
 - Anemia perniciosa
 - Anemia megaloblástica da gravidez
 - Anemia ferropriva
 - Anemia aplásica
- Leucemia e linfoma
- Infecção, aguda e crônica
- Cirrose biliar e colangite esclerosante
- Hemocromatose
- Doenças do colágeno (incluindo LES, AR, FR aguda, GN)
- Hipotireoidismo
- Hipertireoidismo
- Frequentemente associados a aumento da PCR.
- Uso de contraceptivos orais e estrogênios
- Gravidez.

Valores diminuídos

- Doença de Wilson: a mutação interfere no transporte de cobre do citoplasma da mucosa intestinal para o aparelho de Golgi, onde se liga às proteínas
- Síndrome do cabelo enroscado de Menkes
- Nefrose (perda de ceruloplasmina na urina)
- Leucemia aguda em remissão
- Algumas anemias ferroprivas da infância (que exigem tratamento com cobre e com ferro)
- Kwashiorkor, diarreia crônica
- ACTH e corticosteroides.

► Limitações

- Os níveis séricos de cobre podem estar elevados quando há infecção, inflamação, estresse, uso de suplementos de cobre, uso de contraceptivos orais e gravidez
- As concentrações alcançam 2 a 3 vezes o normal no 3º trimestre de gravidez
- Os corticosteroides, o zinco, a desnutrição e a má absorção podem diminuir os níveis de cobre
- A amostra de soro deve ser coletada em tubo sem oligoelementos, como tubo estéril azul, para evitar contaminação
- Níveis urinários elevados de cobre sustentam o diagnóstico, porém não são exclusivos da doença de Wilson, visto que podem ser algumas vezes observados na hepatite autoimune e na colestase.

Cocaína**► Definição**

- Essa droga é um éster de ácido benzoico e amino álcool
- Outros nomes: benzoilmetilecgonina, metil éster benzoato de ecgonina
- Não foi estabelecida uma faixa terapêutica quando a cocaína é usada clinicamente como anestésico local em procedimentos oftalmológicos e otolaringológicos. A cocaína é considerada uma droga de uso abusivo e é controlada na relação II do U.S. Controlled Substances Act, de 1970.

► Uso

- Anestésico local, devido ao bloqueio de condutância dos canais de sódio
- Estimulante do SNC: bloqueia a recaptção dos neurotransmissores norepinefrina, serotonina, dopamina.

► Interpretação

- A cocaína é metabolizada principalmente a benzoilecgonina e metil éster de ecgonina. O metabolismo adicional produz ecgonina e outros compostos. A coingestão de etanol resulta na formação de cocaetileno. A presença desses compostos indica exposição, porém não fornece nenhuma informação quanto ao grau de intoxicação ou prejuízo. É preciso recorrer aos sinais clínicos e sintomas
- O médico deve estar atento para o teste realizado no laboratório, particularmente o analito-alvo, e se o teste é de rastreamento ou confirmação. O analito presente ou ausente pode fornecer uma orientação quanto ao tempo de exposição.

► Limitações

- Os testes de rastreamento baseiam-se comumente em imunoenaios
 - ELISA para sangue, soro, plasma
 - Analito-alvo: cocaína
 - Concentração de corte: variável – 20 a 50 ng/ml
 - Reatividade cruzada significativa com cocaetileno
 - Reatividade cruzada baixa com metil éster de ecgonina, norcocaína, ecgonina

- EIA para urina
 - Analito-alvo: benzoilecgonina (metabólito)
 - Concentração de corte:
 - 150 ng/mL
 - 300 ng/mL
 - Cerca de 50 a 60% de reatividade cruzada com cocaína e cocaetileno
 - Baixa reatividade cruzada com EME, ecgonina
- Os testes de confirmação baseiam-se comumente na cromatografia, independentemente da amostra
 - CG/EM
 - Modo completo para identificação qualitativa da cocaína, cocaetileno e metabólitos: limites de detecção – 20 a 50 ng/mL
 - Modo de monitoramento iônico selecionado para análise quantitativa do soro, plasma para cocaína, cocaetileno e metabólitos: limites de quantificação – 5 a 20 ng/mL
 - CL/EMn (EM múltipla)
 - Modo de monitoramento de reações múltiplas para análise qualitativa ou quantitativa da cocaína, cocaetileno e metabólitos: limites de detecção/quantificação – 20 a 50 ng/mL .

Colestase, provas enzimáticas (ALP, 5'-nucleotidase, GGT, LAP)

- O aumento da ALP em doenças hepáticas (devido à síntese aumentada em consequência da proliferação do epitélio dos dutos biliares) constitui o melhor indicador de obstrução biliar, porém não diferencia a colestase intra-hepática da obstrução extra-hepática. Na colestase, o nível de ALP está desproporcionalmente aumentado em relação a outras provas de função hepática
- Ocorre aumento antes da icterícia
- Níveis elevados (> 5 vezes o normal) indicam obstrução, enquanto a presença de níveis normais praticamente exclui esse diagnóstico
- Níveis acentuadamente elevados em lactentes com atresia congênita dos dutos biliares intra-hepáticos, enquanto o aumento é bem menor na atresia extra-hepática
- **Aumento de 10 vezes o normal:** carcinoma da cabeça do pâncreas, coledocolitíase, hepatite colestática por fármacos
- **Aumento de 15 a 20 vezes:** cirrose biliar primária, carcinoma primário ou metastático
- Um aumento (3 a 10 vezes o normal) com níveis apenas ligeiramente elevados de transaminases pode ser observado na obstrução biliar e o oposto na doença hepática parenquimatosa (p. ex., cirrose, hepatite); aumento de > 3 vezes o normal em < 5% dos casos de hepatite aguda
- Níveis séricos elevados (2 a 10 vezes o normal; habitualmente um aumento de 1,5 a 3 vezes) de ALP e LD em doenças hepáticas infiltrativas precoces (p. ex., amiloide) e expansivas (p. ex., tumor, granuloma, abscesso)
- Um aumento < 3 a 4 vezes o normal é inespecífico e pode ser observado em todos os tipos de doenças hepáticas (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva, doenças hepáticas infiltrativas, cirrose, hepatite aguda [viral, tóxica, alcoólica] ou crônica, esteatose hepática aguda)
- **Aumento de 5 vezes o normal:** mononucleose infecciosa, pós-cirrose necrótica
- Aumentos da ALP (de origem hepática) e LD, com níveis séricos normais de bilirrubina, AST, ALT sugerem obstrução de um duto hepático ou doença hepática metastática ou infiltrativa
- Uma razão GGT/ALP de > 5 favorece a doença hepática alcoólica
- O aumento isolado da GGT constitui um teste de triagem sensível e monitoramento para alcoolismo. O aumento da GGT devido a álcool ou fármacos anticonvulsivantes não é acompanhado de elevação da ALP
- Os níveis séricos de 5'-nucleotidase (5'-N) e LAP acompanham paralelamente a elevação da ALP na doença hepatobiliar de tipo obstrutivo, porém a 5'-N está aumentada apenas nessa última e apresenta-se normal durante a gravidez e na doença óssea, enquanto a LAP está aumentada na gravidez, porém habitualmente normal na doença óssea. Os níveis de GGT estão normais na doença óssea e na gravidez. Consequentemente, essas enzimas mostram-se úteis para estabelecer a fonte dos níveis séricos aumentados de ALP. Embora o nível sérico de 5'-N seja habitualmente paralelo ao nível de ALP na doença hepática, pode não aumentar de modo proporcional no paciente individual.

Enzima sérica	Obstrução biliar	Gravidez	Infância; doença óssea
ALP	Elevada	Elevada	Elevada
GGT	Elevada	Normal	Normal
5'-N	Elevada	Normal	Normal
LAP	Elevada	Elevada	Normal

O achado de bilirrubina (“bile”) na urina indica aumento da bilirrubina conjugada sérica e exclui a possibilidade de hemólise como causa. Com frequência, precede a icterícia clínica. Pode ocorrer sem icterícia na hepatite anictérica ou precoce, obstrução precoce ou metástases hepáticas. (Os comprimidos detectam 0,05 a 0,1 mg/dL; as tiras reagentes são menos sensíveis; o teste é negativo em indivíduos normais.)

- A ausência completa de urobilinogênio na urina sugere fortemente obstrução completa dos dutos biliares; está normal na obstrução incompleta e diminuído em algumas fases da icterícia hepática. Aumentado na icterícia hemolítica e hepatite em fase de resolução. A ocorrência de aumento pode constituir uma evidência de lesão hepática, mesmo sem icterícia clínica (p. ex., alguns pacientes com cirrose, doença hepática metastática, insuficiência cardíaca congestiva). A sua presença na hepatite viral depende da fase da doença (normal < 1 mg ou 1 unidade Ehrlich/amostra de 2 h).

Colesterol, lipoproteína de alta densidade

► Definição

- A lipoproteína de alta densidade (HDL), também conhecida como HDL-C, é produzida pelo fígado e consiste principalmente em colesterol, proteína e fosfolípido. Transporta o colesterol na corrente sanguínea, dos tecidos para o fígado (transporte reverso de colesterol)
- A HDL é conhecida como “ bom colesterol”, visto que seus níveis estão inversamente relacionados com CP e constitui um fator de risco independente
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.22.

Tabela 2.22	Valores de referência para o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL).
Nível de HDL-colesterol	Comentários
< 40 mg/dL	Principal fator de risco para doença cardíaca
40 a 59 mg/dL	“Quanto mais alto, melhor”
≥ 60 mg/dL	Considerado protetor contra doença cardíaca

► Uso

- Avaliação do risco de doença cardíaca e aterosclerose
- Solicitado em combinação com colesterol total, LDL e triglicerídios (TG), como perfil lipídico ou lipidograma.

► Interpretação

Valores elevados

- Hiperalfalipoproteinemia
- Atividade física ou exercício regulares
- Perda de peso
- Doença hepática crônica.

Valores diminuídos

- Diabetes não controlado
- Doença hepatocelular
- Insuficiência renal crônica, nefrose, uremia
- Colestase
- Abetalipoproteinemia
- Hiper- α -liproteinemia familiar (doença de Tangier)
- Deficiência de apo A-1 e apo C-III.

► Limitações

- A HDL aumenta em consequência do consumo moderado de etanol, estrogênios e insulina
- A HDL diminui em consequência de inanição, estresse e doença recente; tabagismo; obesidade e falta de exercício; fármacos, como esteroides, diuréticos tiazídicos e betabloqueadores; hipertrigliceridemia ($> 1.700 \text{ mg/d}\ell$); e níveis séricos elevados de imunoglobulina.
- Outros fatores que também podem aumentar o colesterol incluem tabagismo, idade, hipertensão arterial, história familiar de doença cardíaca prematura, doença cardíaca preexistente e DM.

► Leitura sugerida

National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute's National Cholesterol Education Program. <http://www.nhlbi.nih.gov/about/ncep/> Accessed Nov. 18, 2010.

Colesterol, lipoproteína de baixa densidade (LDL)

► Definição

- LDL-colesterol, também conhecida como LDL-C, é produzida pelo metabolismo da VLDL-colesterol e consiste principalmente em colesterol, proteína e fosfolipídios, que transportam o colesterol na corrente sanguínea do fígado até os tecidos periféricos
- A LDL-C é denominada “colesterol ruim”, e os níveis de LDL-C estão associados a aterosclerose e coronariopatia
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.23.

Tabela 2.23	Intervalos de referência para colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL).
Nível de LDL-colesterol	Categoria
$< 100 \text{ mg/d}\ell$	Ideal
100 a 129 $\text{mg/d}\ell$	Quase ideal, acima do ideal
130 a 159 $\text{mg/d}\ell$	Limítrofe alto
160 a 189 $\text{mg/d}\ell$	Alto
$\geq 190 \text{ mg/d}\ell$	Muito alto

► Uso

- Para determinar o risco de doença cardíaca e aterosclerose. A LDL-C é calculada quando solicitada em combinação com o colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídios (TG), como perfil lipídico ou lipidograma.

► Interpretação

Valores elevados

- Hipercolesterolemia familiar
- Síndrome nefrótica
- Doença hepática
- Obstrução hepática
- Insuficiência renal crônica
- Hiperlipidemia tipos II e III
- DM.

Valores diminuídos

- Abetalipoproteinemia
- Hipertireoidismo
- Doença de Tangier
- Hipolipoproteinemia
- Anemia crônica.
- Deficiência de lecitina colesterol aciltransferase
- Deficiência de apo C-II

- Hiperlipidemia tipo I.

► Limitações

- Os valores de LDL-C podem estar altos em razão de dieta rica em gorduras saturadas e colesterol, gravidez ou uso de esteroides
- Os níveis de LDL devem ser determinados apenas em amostras coletadas em jejum
- O LDL-C pode estar diminuído devido a estresse agudo, doença recente e estrogênios
- Outros fatores passíveis de afetar os níveis de LDL-C: tabagismo, hipertensão arterial (pressão arterial > 140/90 mmHg ou em uso de medicação anti-hipertensiva), história familiar de coronariopatia prematura (parentes de primeiro grau do sexo masculino com < 55 anos; parentes de primeiro grau do sexo feminino com < 65 anos) e idade (homens de > 45 anos; mulheres de > 55 anos). Ver Tabela 2.24 para informações adicionais.

Tabela 2.24		Painel de tratamento de adultos III, metas de LDL-C e pontes de corte para terapia.	
Categoria de risco	Meta de LDL-C	Iniciar CCD	Considerar terapia farmacológica ⁹
Alto risco: DAC ¹ ou equivalentes de risco de DAC ² (risco de 10 anos de > 20%)	< 100 mg/dℓ (meta opcional: < 70 mg/dℓ) ⁶	≥ 100 mg/dℓ ⁸	≥ 100 mg/dℓ ¹⁰ (< 100 mg/dℓ: considerar as opções de fármacos) ⁹
Risco moderadamente alto: 2+ fatores de risco ³ (risco de 10 anos de 10 a 20%) ⁴	< 130 mg/dℓ ⁷	≥ 130 mg/dℓ ⁸	≥ 130 mg/dℓ (100 a 129 mg/dℓ; considerar as opções de fármacos) ¹¹
Risco moderado: 2+ fatores de risco ³ (risco de 10 anos < 10%) ⁴	< 130 mg/dℓ	≥ 130 mg/dℓ	≥ 160 mg/dℓ
Risco mais baixo: 0 a 1 fator de risco ⁵	< 160 mg/dℓ	≥ 160 mg/dℓ	≥ 190 mg/dℓ (160 a 189 mg/dℓ: fármaco para redução do LDL-C opcional)

¹A doença da artéria coronária (DAC) inclui história de infarto do miocárdio, angina instável, angina estável, procedimentos em artérias coronárias (angioplastia ou revascularização do miocárdio) ou evidências de isquemia miocárdica clinicamente significativa.

²Os equivalentes de risco de DAC incluem manifestações clínicas de formas não coronárias de doença aterosclerótica (doença arterial periférica, aneurisma da aorta abdominal e doença da artéria carótida [ataques isquêmicos transitórios ou acidente vascular encefálico de origem na carótida ou obstrução de > 50% de uma artéria carótida]), diabetes e 2+ fatores de risco com risco de 10 anos para DAC pronunciada > 20%.

³Os fatores de risco incluem tabagismo, hipertensão arterial (PA > 140/90 mmHg ou em uso de medicação anti-hipertensiva), baixo nível de HDL-C (< 40 mg/dℓ), história familiar de DAC prematura (parentes de primeiro grau do sexo masculino com < 55 anos de idade; parentes de primeiro grau do sexo feminino com < 65 anos) e idade (homens ≥ 45 anos; mulheres ≥ 55 anos).

⁴Calculadoras eletrônicas para risco de 10 anos estão disponíveis em www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol.

⁵Quase todas as pessoas com fator de risco de 0 ou 1 correm um risco de 10 anos de < 10%, e, por consequência, não é necessário proceder a uma avaliação do risco de 10 anos em indivíduos com fator de risco de 0 ou 1.

⁶Um risco muito alto favorece a meta opcional de LDL-C de < 70 mg/dℓ e, em pacientes com triglicerídios altos, não HDLC < 100 mg/dℓ.

⁷Meta de LDL-C opcional < 100 mg/dℓ.

⁸Qualquer indivíduo com alto risco ou risco moderadamente alto que apresente fatores de risco relacionados com o estilo de vida (p. ex., obesidade, falta de atividade física, triglicerídios elevados, baixos níveis de HDL-C ou síndrome metabólica) é candidato a mudanças terapêuticas do estilo de vida para modificar esses fatores de risco, independentemente do nível de LDL-C.

⁹Quando se utiliza a terapia farmacológica para reduzir as LDL, aconselha-se que a intensidade da terapia seja suficiente para obter pelo menos uma redução de 30 a 40% nos níveis de LDL-C.

¹⁰Se o nível basal de LDL-C for < 100 mg/dℓ, a administração de um fármaco para reduzir a LDL constitui uma opção terapêutica com base nos resultados dos ensaios clínicos disponíveis. Se uma pessoa com alto risco apresentar níveis elevados de triglicerídios ou baixos níveis de HDL-C, pode-se considerar a combinação de fibrato ou ácido nicotínico com um fármaco que reduz a LDL.

¹¹Para indivíduos em risco moderadamente alto, quando os níveis de LDL-C são de 100 a 129 mg/dℓ em condições basais ou com terapia de mudança de estilo de vida, a administração de um fármaco que reduz a LDL para obter um nível de LDL-C de < 100 mg/dℓ constitui uma opção terapêutica, com base nos resultados disponíveis de ensaios clínicos.

► Outras considerações

- O perfil lipídico não mede diretamente os níveis de LDL, porém efetua a sua estimativa com o uso da equação de Friedewald:

$$\text{LDL-C (mg/dℓ)} = \text{colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - (0,20 \times \text{triglicerídios})$$

- Nota: a fórmula só é válida para amostras em jejum, e os níveis de triglicerídios devem ser < 400 mg/dℓ

- O LDL-C pode ser medido diretamente quando os triglicerídios estão elevados.

► Leitura sugerida

National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute's National Cholesterol Education Program <http://www.nhlbi.nih.gov/about/ncep/> Accessed Nov. 18, 2010.

■ Colesterol, total, soro

► Definição

- Esteróide transportado na corrente sanguínea como lipoproteína. É necessário para o funcionamento das membranas celulares e como precursor dos ácidos biliares, progesterona, vitamina D, estrogênios, glicocorticóides e mineralocorticóides
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.25.

Tabela 2.25	Classificação inicial baseada no colesterol total e HDL-colesterol.
Nível de colesterol total	Categoria
< 200 mg/dℓ	Nível desejável que faz com que uma pessoa tenha menor risco de DAC. Um nível de colesterol ≥ 200 mg/dℓ eleva o risco
200 a 239 mg/dℓ	Limítrofe alto
≥ 240 mg/dℓ	Colesterol sanguíneo elevado. Um indivíduo com este nível corre mais de duas vezes o risco de DAC do que uma pessoa cujo colesterol é < 200 mg/dℓ

► Uso

- Avaliação do risco de doença cardíaca e aterosclerose
- Solicitado em combinação com HDL, LDL e triglicerídios como perfil lipídico.

► Interpretação

Valores elevados

- Gravidez

- Fármacos: betabloqueadores, esteroides anabolizantes, vitamina D, contraceptivos orais e epinefrina
- Obesidade
- Tabagismo
- Álcool
- Dieta com alto teor de colesterol e gorduras
- Insuficiência renal
- Hipotireoidismo
- Doença de armazenamento do glicogênio (ou seja,, doenças de Gierke e Werner)
- Hipercolesterolemia familiar
- DM
- Cirrose biliar, doença hepatocelular
- Hiperlipoproteinemia dos tipos I, IV e V
- Neoplasias de próstata e pâncreas.

Valores diminuídos

- Doença aguda; como ataque cardíaco
- Desnutrição
- Doença hepática
- Doenças mieloproliferativas
- Anemias crônicas
- Infecção
- Hipertireoidismo
- Estresse
- Lipoproteinemias primárias
- Doença de Tangier (deficiência de alfa lipoproteína familiar).

Limitações

- A variação intrapessoal pode ser de até 10%
- A variação sazonal é 8% maior no inverno do que no verão
- A variação de posição é de 5% e de 10 a 15% mais baixa quando a flebotomia é realizada na posição sentada ou em decúbito, respectivamente, em comparação com a posição ortostática
- Outros fatores que também podem aumentar o colesterol incluem tabagismo, idade, hipertensão arterial, história familiar de cardiopatia prematura, doença cardíaca preexistente e DM.

► Leitura sugerida

American Heart Association. Cholesterol. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/CholestrolATH_UCM_001089_SubHomePage.jsp Accessed Nov. 18, 2010.

Colinesterase (pseudocolinesterase)

► Definição

- A colinesterase é uma enzima que catalisa a hidrólise do neurotransmissor Ach em colina e ácido acético, uma reação necessária para possibilitar que o neurônio colinérgico retorne a seu estado de repouso após ativação
- A colinesterase sérica, frequentemente denominada pseudocolinesterase ou PChE, distingue-se da acetilcolinesterase (AChE ou “colinesterase verdadeira”) tanto pela sua localização quanto pelo substrato
 - A PChE é encontrada principalmente no fígado
 - A AChE, também conhecida como colinesterase eritrocitária ou Ach acetil-hidrolase, ocorre principalmente no sangue e nas sinapses neurais
- A diferença entre os dois tipos de colinesterase está relacionada com suas respectivas afinidades pelos substratos: a AChE hidrolisa a Ach mais rapidamente, enquanto a PChE hidrolisa mais rapidamente a butirilcolina
- A interpretação do fenótipo baseia-se na atividade total de PChE e na porcentagem de inibição produzida pela dibucaína. Apesar da existência de > 25 fenótipos diferentes, a maioria é extremamente rara. Pacientes com fenótipos incomuns não conseguem metabolizar de modo normal a succinilcolina ou o mivacúrio; conseqüentemente, esses pacientes podem apresentar paralisia prolongada após o uso desses fármacos
- Outras designações: colina esterase II, colinesterase sérica (SChE), Ach, acil-hidrolase, butirilcolinesterase (BChE), inibição pela dibucaína, colinesterase plasmática
- **Valores de referência:** 2.900 a 7.100 U/l.

► Uso

- Monitoramento da exposição a inseticidas organofosforados
- Monitoramento de pacientes com doença hepática, particularmente aqueles submetidos a transplante de fígado
- Identificação de pacientes que são homocigotos para o gene atípico e que apresentam baixos níveis de PChE que não são inibidos pela dibucaína
- Identificação de pacientes que são heterocigotos para o gene atípico; apresentam níveis de PChE mais baixos que o normal e níveis variáveis de inibição com a dibucaína.

► Interpretação

Valores elevados

- Hiperlipoproteinemia do tipo IV
- DM
- Hipertireoidismo
- Exposição a inseticidas (organofosforados)
- Síndrome nefrítica
- Psicose

- Câncer de mama.

Valores diminuídos

- Variantes genéticas de PChE
- Anemia perniciosa grave, anemia aplásica
- Cirrose
- ICC (causando doença hepática)
- Carcinoma hepático
- Desnutrição
- Infecções agudas e queimaduras
- Infarto agudo do miocárdio (IAM), embolia pulmonar
- Distrofia muscular
- Após cirurgia
- Doença renal crônica.

► Limitações

- Os níveis de PChE não devem ser confundidos com os de AChE. Os níveis de PChE são indicadores mais precoces de exposição a organofosforados do que os níveis de AChE
- Pacientes com atividade normal de PChE exibem 70 a 90% de inibição pela dibucaína, enquanto os homocigotos para o alelo anormal têm pouca ou nenhuma inibição (0 a 20%) e níveis habitualmente baixos da enzima. Os pacientes heterocigotos exibem níveis intermediários de PChE e resposta aos inibidores
- Os níveis circulantes são diminuídos por: esteroides anabolizantes, carbamatos, ciclofosfamida, estrogênios, glicocorticoides, lítio, relaxantes neuromusculares, contraceptivos orais, inseticidas organofosforados e agentes radiográficos
- Os tubos de separação de soro, os anticoagulantes com citrato, os detergentes e os metais pesados também diminuem os níveis séricos.

Concentração de hemoglobina corpuscular média

► Definição e uso

- A concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) é o Ht dividido pela Hb
- Tem valor limitado na classificação das anemias, embora possa identificar a hipocromasia melhor do que a HCM
- **Valores de referência:** 31,5 a 36 g.

► Interpretação

Valores diminuídos

- Anemias microcíticas e normocíticas.

Valores elevados

- Anemias macrocíticas e esferocitose hereditária (ver Capítulo 10)
- Lactentes e recém-nascidos.

► CONTAGEM CELULAR, ANÁLISE DE LÍQUIDOS CORPORAIS

Os líquidos são encontrados nas cavidades corporais. A discussão deste capítulo concentra-se no exame microscópico dos líquidos acumulados nas cavidades corporais: os líquidos cerebrospinal, pleural, pericárdico e peritoneal (ascite). Os líquidos sinoviais são descritos adiante, em Outros líquidos corporais. A aspiração, seguida por exame químico, microscópico, citológico, microbiológico e, quando indicado, de citometria de fluxo, deve ajudar a determinar a etiologia dos líquidos patológicos acumulados, fornecendo informações importantes sobre infecção, hemorragia, inflamação ou infiltração maligna. As contagens celulares totais são realizadas utilizando os líquidos corporais não diluídos (ou, no caso de contagens muito altas, diluídos) com hemocítmetro. As contagens diferenciais são realizadas utilizando um esfregaço após centrifugação (centrífuga Cytospin®) e coloração pelo método de Wright-Giemsa. A identificação e as culturas bacterianas são descritas separadamente. A bioquímica dos líquidos corporais também é descrita separadamente.

Líquido cerebrospinal

► Definição

- O líquido cerebrospinal (LCS) é produzido pelo plexo coriáceo nos ventrículos laterais e nos 3^o e 4^o ventrículos do cérebro. Nos adultos normais, o volume total de LCS é de 90 a 150 mL. Oitenta por cento do LCS são encontrados no espaço aracnoide do crânio e da medula espinal, de onde pode ser extraído um pequeno volume para exame, mais comumente por punção lombar
- A pressão do LCS é medida com um manômetro
- **Valores normais:**
 - Aspecto: límpido, incolor
 - Pressão de abertura normal no adulto: 90 a 180 mL de água no adulto em decúbito lateral, com as pernas e o pescoço em posição neutra.
 - Contagem celular e contagem diferencial (Tabela 2.26):
Adultos: leucócitos 0 a 5/mm³, hemácias 0/mm³
Recém-nascidos: leucócitos 0 a 30/mm³, hemácias 0/mm³

Tabela 2.26	Contagem diferencial do líquido cerebrospinal (média + ou – DP).	
Tipo de células	Adultos	Recém-nascidos
Linfócitos	62% ± 34	20% ± 18
Células mononucleares e monócitos	36% ± 20	72% ± 22
Neutrófilos	2% ± 5	3% ± 5
Histiócitos	Raros	Raros
Eosinófilos	Raros	Raros

► Uso

- O exame do LCS é necessário quando há suspeita de comprometimento por complicações inflamatórias, infecciosas, neoplásicas ou neurológicas. Podem ser removidos até 20 mL de líquido
- O LCS é dividido em 3 tubos estéreis:
 1. Exames bioquímico e imunológico
 2. Exames microbiológicos
 3. Contagem celular, contagem diferencial e citologia (quando indicado).

► Interpretação

- Contagem aumentada de neutrófilos: infecção bacteriana ou viral precoce do SNC, TB precoce do SNC, neurosífilis, infecção fúngica, contaminação com sangue periférico por meio de punção traumática, hemorragia do SNC
- Contagem aumentada de linfócitos: infecção viral do SNC, TB do SNC, leucemia linfocítica aguda ou linfoma do SNC, infecção criptocócica do SNC, infecção fúngica do SNC, neurosífilis, doença parasitária infectando o SNC, síndrome de Guillain-Barré
- Aumento dos eosinófilos: infecção parasitária do SNC, infecção fúngica do SNC, infecção viral do SNC, neurosífilis, reação alérgica
- Aumento dos basófilos: leucemia mielógena crônica
- Células tumorais: tumores primários ou metastáticos do SNC
- Xantocromia (pigmentação amarelada): marcador de sangramento intracerebral prévio.

Outros líquidos corporais: espaços pleural, pericárdico e peritoneal

► Definição

- Em condições normais, existe uma quantidade muito pequena de líquido (até 50 mL). Isso facilita o movimento das membranas umas contra as outras
- O acúmulo anormal de líquido é denominado derrame seroso. Se houver derrame, o líquido pode ser aspirado da cavidade afetada, seja para diagnóstico ou para alívio da pressão, comumente para ambos. O achado de volume substancial de líquido sempre reflete um processo patológico.

► Interpretação

- Líquido pleural
 - Aspecto
 - Turvo: existência de neutrófilos indicando infecção
 - Leitoso: derrame quiloso
 - Sanguinolento: punção traumática, neoplasia maligna, pneumonia, traumatismo, estado de pós-infarto do miocárdio ou infarto pulmonar
 - Contagem celular e contagem diferencial
 - Contagem de leucócitos $> 1 \times 10^9/\ell$ com linfócitos $> 50\%$: TB, câncer, linfoma, LLC
 - Contagem de leucócitos $> 1 \times 10^{10}/\ell$ com cerca de 80% de neutrófilos: derrames associados à pneumonia bacteriana
 - Leucócitos com eosinofilia: pós-pneumotórax; traumatismo; reações de hipersensibilidade; ICC; infecções fúngicas e parasitárias; LES; linfoma de Hodgkin
- Líquido pericárdico
 - Aspecto
 - Sanguinolento: pericardite, estado pós-infarto do miocárdio, TB, AR, LES, carcinoma, aspiração de sangue da cavidade cardíaca
 - Contagens celulares e contagem diferencial
 - Contagem de leucócitos de $1 \times 10^9/\ell$ com aumento dos linfócitos: tuberculose pericárdica
 - Contagem de leucócitos $1 \times 10^9/\ell$ com aumento dos neutrófilos: pericardite bacteriana ou viral
- Líquido peritoneal
 - Aspecto
 - Turvo: apendicite, pancreatite, vólvulo intestinal, ruptura do intestino, sepse
 - Tinto de bile: perfuração de úlcera duodenal, perfuração intestinal, doença ou perfuração da vesícula biliar, pancreatite aguda
 - Leitoso: derrame quiloso
 - Sanguinolento: punção traumática, lesão intra-abdominal
 - Contagens celulares e contagem diferencial no líquido de lavado
 - Contagem de hemácias $> 1 \times 10^{11}/\ell$: lesão intra-abdominal
 - Contagem de leucócitos $0,5 \times 10^9/\ell$: possível peritonite
 - Contagens celulares e contagem diferencial no líquido ascítico não diluído
 - Contagem de leucócitos $0,3 \times 10^9/\ell$: peritonite bacteriana na presença de $> 50\%$ de neutrófilos, cirrose hepática com $< 25\%$ de neutrófilos
 - Contagem elevada de linfócitos: peritonite tuberculosa
 - Contagem elevada de eosinófilos: ICC, síndrome hipereosinofílica, gastroenterite eosinofílica, diálise peritoneal crônica, linfoma abdominal, ruptura de cisto hidático, vasculite.

► Limitações

- Todas as contagens celulares devem ser efetuadas imediatamente para evitar a deterioração das células; as células distorcidas ou degeneradas não devem ser contadas
- As amostras com grandes coágulos não podem ser processadas.

Cooximetria

► Definição

- A cooximetria refere-se à medida de vários tipos de hemoglobina por espectrofotometria de comprimentos de onda múltiplos dedicada.

► Uso

- Em geral, mede as concentrações de hemoglobina oxigenada (oxiHb), hemoglobina desoxigenada (desoxiHb ou Hb reduzida), carboxi-hemoglobina (COHb) e metemoglobina (MetHb) como porcentagem da concentração de hemoglobina total na amostra de sangue.

► Indicações

- História compatível com exposição a toxinas
- A hipoxia não melhora com a administração de oxigênio
- Existência de discrepância entre a Pa_O2 na gasometria e a saturação de oxigênio na oximetria de pulso (Sp_O2)
- Suspeita de outras disemoglobinemias, como metemoglobinemia ou carboxiemoglobinemia.

Saturação de oxigênio (SO₂)

- Calculada como $O_2 \text{ Hb} / O_2 \text{ Hb} + \text{HHb} \times 100\%$
- A disponibilidade de oxigênio para os tecidos depende não apenas da SO₂, mas também da afinidade do O₂ pela Hb. É clinicamente útil na cianose e na eritrocitose. Pode diferenciar a oxigenação diminuída do sangue, como a que ocorre em doenças pulmonares, da mistura de sangue venoso, conforme observado em *shunt* AV
- A porcentagem de saturação no recém-nascido é de 40 a 90% e, posteriormente, de 94 a 98%; os valores diminuem com a idade.

Oxi-hemoglobina

- Representa a fração de Hb oxigenada em relação à Hb total, incluindo a Hb que não se liga ao oxigênio. Nos indivíduos saudáveis, a oxi-hemoglobina e a saturação de oxigênio são aproximadamente iguais. Se houver disemoglobinas (disHb), a oxi-hemoglobina pode ser considerada inferior à saturação de oxigênio. Embora a saturação de oxigênio frequentemente permaneça dentro dos limites de referência, a capacidade de transporte de oxigênio do sangue pode estar acentuadamente diminuída
- **Valores de referência:** 94 a 100%.

Carboxi-hemoglobina

- É a Hb que se liga ao monóxido de carbono em lugar do oxigênio normal. O monóxido de carbono (CO) tem uma afinidade muito maior do que o oxigênio pela hemoglobina
- Ocorre formação de carboxi-hemoglobina na intoxicação por monóxido de carbono. A fonte do monóxido de carbono pode incluir escapamento de carro, caminhão, barco ou gerador, fumaça de incêndio ou fumaça de tabaco. O nível de carboxi-hemoglobina é útil para avaliar o grau de intoxicação por CO e considerar o efeito do tabagismo no paciente. Foi sustentada a existência de uma correlação direta entre o nível de CO e os sintomas de doenças ateroscleróticas, angina e infarto do miocárdio
 - Não fumantes: saturação da Hb de 0,5 a 1,5%
 - Fumantes: 1 a 2 maços/dia – 4 a 5%
 - Fumantes inveterados: > 2 maços/dia – 8 a 9%.

Metemoglobina

- A metemoglobina é produzida pela oxidação do ferro ferroso normal da Hb a ferro férrico, tornando-a quimicamente inútil para a respiração
- Normalmente, existe uma pequena quantidade de metemoglobina no sangue, porém a conversão de uma maior fração da hemoglobina em metemoglobina resulta em cianose perceptível. A metemoglobinemia pode ocorrer a qualquer momento durante a vida em consequência da exposição a diferentes agentes químicos, como nitritos, ou pode ser congênita, devido a uma condição genética
- **Normal:** 0,06 a 0,24 g/dℓ.

Cortisol livre, na urina de 24 h

► Definição

- O cortisol livre na urina de 24 h ou cortisol livre urinário fornece um índice prático, direto e confiável da secreção de cortisol. Trata-se de uma medida integrada do nível sérico de cortisol livre que não é afetada pelo peso corporal
- **Valores de referência:**
 - Homens: < 60 µg/dia; < 32 µg/g de creatinina
 - Mulheres: < 45 µg/dia; < 45 µg/g de creatinina.

► Uso

- Síndrome de Cushing (triagem). Pode-se admitir que o paciente tenha síndrome de Cushing se a excreção urinária basal de cortisol for mais de 3 vezes o limite superior da normalidade, e outro teste for anormal
- Insuficiência suprarrenal (utilidade limitada)
- Auxílio no diagnóstico de anormalidades adquiridas ou hereditárias da 11β-hidroxiesteroide desidrogenase (razão cortisol:cortisona)
- Diagnóstico de pseudo-hiperaldosteronismo devido ao consumo excessivo de alcaçuz.

► Interpretação

- O cortisol livre na urina de 24 h está aumentado na síndrome de Cushing. Esse resultado é observado em 95% dos casos de síndrome de Cushing. Valores de < 100 µg por 24 h excluem o diagnóstico, enquanto valores > 300 µg por 24 h confirmam o diagnóstico. Se forem obtidos valores intermediários, indica-se um teste de supressão com dexametasona
- Diminuído na insuficiência suprarrenal.

► Limitações

- O cortisol urinário pode ser detectado por testes com base em anticorpos (imunoensaios) ou estruturalmente (HPLC-EM), e os imunoensaios podem ser menos específicos, visto que os anticorpos podem exibir reação cruzada com esteroides semelhantes
- A ocorrência de um aumento constitui o teste de triagem de maior utilidade (mais bem expresso por grama de creatinina, que deve variar em < 10% por dia; se a variação for > 10%, duas ou mais amostras de urina de 24 h devem ser coletadas). Os valores devem ser determinados em três amostras consecutivas de 24 h para assegurar uma coleta apropriada e considerar a variabilidade diária, mesmo na síndrome de Cushing
- Valores elevados podem ocorrer na depressão, no alcoolismo crônico, em transtornos alimentares e na síndrome do ovário policístico, porém não ultrapassam 300 µg por 24 h
- Vários fármacos (p. ex., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona) podem causar elevações falsas dos níveis de cortisol livre
- As doenças agudas e crônicas podem aumentar os níveis de cortisol livre
- A doença renal devido à excreção diminuída pode reduzir falsamente os níveis de cortisol livre.

Cortisol, saliva

► Definição

- O cortisol livre no soro difunde-se livremente na saliva. Conseqüentemente, as determinações do cortisol salivar (hidrocortisona) refletem de modo mais acurado o cortisol livre no soro. A concentração de cortisol salivar é independente do fluxo de saliva
- **Valores de referência:** exibe variação diurna, com concentrações de cerca de 5,6 ng/mL das 8 às 9 h e de cerca de 1 ng/mL às 23 h.

► Uso

- Pesquisa de síndrome de Cushing
- Confirmação do diagnóstico de síndrome de Cushing em pacientes que apresentam sinais ou sintomas sugestivos da doença
- Avaliação seriada da secreção de cortisol em pacientes ambulatoriais. As determinações são úteis em pacientes com síndrome de Cushing cíclica.

► Interpretação

- Os níveis no final da tarde estão aumentados na síndrome de Cushing
- Os níveis pela manhã estão diminuídos na insuficiência suprarrenal.

► Limitações

- A metodologia do ensaio afeta os valores de referência
- As alterações na globulina de ligação do cortisol e na albumina afetam os níveis totais de cortisol, mas não os níveis livres no soro e na saliva.

Cortisol, soro

► Definição

- O cortisol (hidrocortisona) é o principal glicocorticoide produzido e secretado pelo córtex da suprarrenal. Afeta:
 - O metabolismo das proteínas, gorduras e carboidratos
 - A manutenção da integridade do músculo e do miocárdio
 - A supressão das atividades inflamatórias e alérgicas
- Valores de referência:
 - Cortisol pela manhã: 8,7 a 22,4 µg/dL
 - Cortisol à tarde: < 10 µg/dL.

► Uso

- Discriminação entre insuficiência suprarrenal primária e secundária
- Diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing.

► Interpretação

- A causa mais comum de aumento dos níveis plasmáticos de cortisol em mulheres consiste em concentrações circulantes elevadas de estrogênio (p. ex., terapia com estrogênio, gravidez), resultando em concentração elevada da globulina de ligação de cortisol
- Pacientes com doença grave e sepse apresentam níveis reduzidos de globulina de ligação do cortisol e de albumina, resultando em níveis diminuídos de cortisol.

► Limitações

- O cortisol ligado circula em um estado livre, porém temporariamente inativo. A atividade fisiológica do cortisol depende dos níveis da pequena fração de cortisol livre circulante
- O estresse agudo (incluindo hospitalização e cirurgia), o alcoolismo, a depressão e muitos fármacos (p. ex., cortisona exógena, anticonvulsivantes) podem anular a variação diurna normal, afetar a resposta aos testes de supressão/estimulação e causar níveis basais elevados
- Pacientes em uso de prednisona podem exibir elevações falsas dos níveis de cortisol, visto que a prednisona é convertida em prednisolona após a ingestão, e essa última tem uma reatividade cruzada de 41%
- Os níveis de cortisol podem aumentar durante a gravidez e com estrogênios exógenos
- Alguns pacientes com transtornos depressivos apresentam um eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal hiperativo, semelhante à síndrome de Cushing.

Creatina

► Definição

- A creatinina é sintetizada no fígado, captada pelos músculos para armazenamento de energia na forma de fosfato de creatina e degradada em creatinina; em seguida, entra na circulação e é excretada pelos rins
- **Valores de referência:**
 - Homem: 0,2 a 0,7 mg/dL
 - Mulher: 0,3 a 0,9 mg/dL.

► Uso

- Os níveis séricos de creatina podem estar significativamente aumentados na esclerose lateral amiotrófica, dermatomiosite, miastenia grave, inanição, distrofias musculares e traumatismo. A síntese de creatina é estimulada pela metiltestosterona e também pode estar aumentada no hipertireoidismo, na acidose diabética e no puerpério
- Esse teste raramente é solicitado na prática clínica.

► Interpretação

Valores elevados

- Ingestão alta (carne)
- Destruição muscular
- Hipertireoidismo (diagnóstico é quase excluído por níveis séricos normais de creatina)
- AR ativa
- Terapia com testosterona.

Valores diminuídos

- Não são clinicamente significativos
- Fármacos (p. ex., SMX/TMP, cimetidina, cefoxitina).

► Limitações

- Diminuição artificial na CAD.

Creatinina com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)

► Definição

- A creatinina é formada pela hidrólise da creatina e fosfocreatina no músculo e pela ingestão de carne. É livremente filtrada no glomérulo e secretada do túbulo proximal; certa quantidade é reabsorvida

• Valores de referência:

◦ Creatinina

- 0 a 1 mês: 0,00 a 1,00 mg/dℓ
- 1 mês a 1 ano: 0,10 a 0,80 mg/dℓ
- 1 a 16 anos: 0,20 a 1,00 mg/dℓ
- > 16 anos, mulher: 0,50 a 1,20 mg/dℓ
- > 16 anos, homem: 0,60 a 1,30 mg/dℓ

◦ TFGe

- > 16 anos: > 60 mL/min/1,73 m²
- IDMS -Traceable MDRD Study Equation para o cálculo da TFG:
 - $TFG \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (S_{Cr})^{-1,154} \times (\text{Idade})^{-0,203} \times (\text{no caso de mulher } 0,742) \times (\text{no caso de afro-americano } 1,212)$ (unidades convencionais); na qual S_{Cr} é a creatinina sérica
 - (A equação não foi validada em crianças e só é efetuada para pacientes com > 16 anos de idade. A equação é normalizada para uma área de superfície corporal média de adulto de 1,73 m²; não há necessidade de ajuste para o peso e a altura.)

► Uso

- Para estabelecer o diagnóstico de insuficiência renal; indicador mais específico e sensível de doença renal do que a ureia sanguínea. O uso das determinações simultâneas da ureia e da creatinina fornece mais informações
- A creatinina sérica e a ureia sanguínea não são úteis para detectar a insuficiência renal precoce, visto que elas só se tornam anormais com a perda de 50% da função renal. A creatinina sérica exibe pouca sensibilidade, porém especificidade muito boa
- Ajustar a dose de medicamentos excretados pelos rins
- Monitoramento de receptores de transplante renal
- Os níveis séricos de creatinina constituem um indicador de redução da massa muscular esquelética
- TFGe: a determinação da creatinina sérica é utilizada para calcular a TFG em indivíduos com doença renal crônica (DRC) e naqueles com fatores de risco para DRC (DM, hipertensão, doença cardiovascular e história familiar de doença renal).

► Interpretação

Valores elevados

- Dieta: ingestão de creatinina (carne assada)
- Doença muscular: gigantismo, acromegalia
- Azotemia pré-renal
- Azotemia pós-renal
- Comprometimento da função renal; é necessária uma perda de 50% da função renal para aumentar o nível sérico de creatinina de 1,0 a 2,0 mg/dℓ. Consequentemente, o teste não é sensível para lesão renal leve a moderada
- Ocorre elevação do nível sérico de creatinina em 10 a 20% dos pacientes em uso de aminoglicosídeos e em ≤ 20% dos pacientes tratados com penicilinas (particularmente metilina).

Valores diminuídos

- Gravidez: o valor normal é de 0,4 a 0,6 mg/dℓ. Um valor > 0,8 mg/dℓ é anormal e deve alertar o médico quanto à necessidade de avaliação diagnóstica adicional
- A secreção de creatinina é inibida por determinados fármacos (p. ex., cimetidina, trimetoprima)
- Indicador de redução da massa muscular esquelética.

► Limitações⁴

- Diminuição artificial por:
 - Elevação acentuada da bilirrubina sérica
 - Reação enzimática (glicose > 100 mg/dℓ)
- Elevação artificial em razão de:
 - Redução de picrato alcalino (p. ex., glicose, ascorbato, ácido úrico). A cetoacidose pode aumentar substancialmente os resultados da creatinina sérica com a reação de picrato alcalino
 - Formação de complexos coloridos (p. ex., acetoacetato, piruvato, outros cetoácidos, certas cefalosporinas)
 - Reação enzimática: a 5-fluorocitosina pode aumentar o nível sérico de creatinina ≤ 0,6 mg/dℓ
 - Outra interferência metodológica (p. ex., ácido ascórbico, fenolsulfonftaleína, L-dopa).

Creatinina, depuração (clearance) da (CrCl)

► Definição

- Esse teste compara a creatinina em uma amostra de urina de 24 h com o nível de creatinina no sangue para estabelecer o volume de sangue filtrado pelos rins a cada minuto. A depuração da creatinina é calculada pela fórmula:

$$\frac{U_{Cr} \times \text{volume de 24 h}}{U_{Cr} \times 24 \times 60 \text{ min}}$$

na qual U_{Cr} é a creatinina urinária, e a P_{Cr} , a creatinina plasmática

• **Valores de referência:**

- Homem: 90 a 139 mL/min
- Mulher: 80 a 125 mL/min.

► **Uso**

- Avaliar a função glomerular
- Monitorar a eficiência do tratamento na doença renal.

► **Interpretação**

Valores elevados

- Acromegalia
- Necrose tubular aguda
- Dietas à base de carne
- ICC
- Desidratação
- DM
- Exercício
- Exposição a agentes e substâncias químicas nefrotóxicos
- Gigantismo
- GN
- Hipotireoidismo
- Infecções
- Neoplasias (renais bilaterais)
- Nefrosclerose
- Doença renal policística
- Pielonefrite
- Aterosclerose e obstrução da artéria renal
- Doença renal
- Trombose da veia renal
- Choque e hipovolemia
- TB.

Valores diminuídos

- GN aguda ou crônica
- Anemia
- Pielonefrite bilateral crônica
- Hipertireoidismo
- Leucemia
- Doenças de debilitação muscular
- Paralisia
- Doença renal policística
- Choque
- Obstrução do trato urinário (p. ex., devido a cálculos)
- Dietas vegetarianas.

► **Limitações**

- A CrCl aproxima-se da TFG, porém a superestima, visto que a creatinina é secretada pelo túbulo proximal e filtrada pelo glomérulo
- Deve-se considerar a determinação da CrCl quando existe suspeita de que a equação baseada na creatinina sérica não seja acurada, ou quando os pacientes apresentam TFG estimada $> 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, quando é necessária uma medida mais acurada da depuração para a tomada de decisão clínica. Essa circunstância pode ser observada em indivíduos submetidos a avaliação para doação de rim, tratamento com fármacos de toxicidade significativa que são excretados pelos rins (p. ex., metotrexato em altas doses) ou participação em protocolos de pesquisa
- Indicações para determinação da depuração, visto que as estimativas baseadas na creatinina sérica podem não ser acuradas devido a extremos de idade e tamanho corporal, desnutrição grave ou obesidade, doença do músculo esquelético, paraplegia ou tetraplegia, dieta vegetariana, rápida alteração da função renal ou gravidez
- Os fármacos que podem aumentar a CrCl urinária incluem enalapril, contraceptivos orais, prednisona e ramipril
- Os fármacos que podem diminuir a CrCl urinária incluem ácido acetilsalicílico, anfotericina B, carbenoxolona, clortalidona, cimetidina, cisplatina, ciclosporina, guancidina, ibuprofeno, indometacina, mitomicina, oxifenbutazona, paramomicina, probenicida (associada à digoxina) e tiazídicos
- As cetonas em excesso na urina podem produzir valores falsamente diminuídos
- A não adesão à técnica correta de coleta da amostra de 24 h pode invalidar os resultados do teste
- A não refrigeração da amostra durante o período de coleta da urina possibilita a decomposição da creatinina, resultando em valores falsamente diminuídos
- O consumo de grandes quantidades de carne, o exercício excessivo e o estresse devem ser evitados nas 24 h anteriores à realização do teste.

► **Leitura sugerida**

National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification
http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p5_lab_g4.htm Accessed Nov. 18, 2010.

► Definição

- A creatina é sintetizada a partir de aminoácidos nos rins, no fígado e no pâncreas. Em seguida, a creatina é transportada no sangue para outros órgãos, onde ocorre síntese de creatinina. Na ausência de doença renal, a creatinina urinária é excretada em quantidades bastante constantes e representa a filtração glomerular e a excreção tubular ativa dos rins
- Como a creatinina é excretada pelo corpo em uma taxa constante, existem valores esperados para a creatinina na urina humana normal. O teste para validade da amostra consiste na avaliação da amostra para determinar se é compatível com a urina humana normal (valores de creatina > 20 mg/dℓ). A creatinina é produzida em uma taxa contínua, e não é afetada pela dieta ou pela atividade física normal
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.27.

Tabela 2.27	Valores normais da creatinina na urina.
De acordo com o sexo	Valor
Urina de 24 h	mg/dia
Homem	800 a 2.000
Mulher	600 a 1.800
Urina aleatória	mg/dℓ
Homem	
< 40 anos	24 a 392
> 40 anos	22 a 328
Mulher	
< 40 anos	16 a 327
> 40 anos	15 a 278

► Uso

- A creatinina urinária, juntamente com a creatinina sérica, é usada para calcular a depuração da creatinina, uma medida da função renal.

► Interpretação

Valores elevados

- Exercício
- Acromegalia
- Gigantismo
- DM
- Infecções
- Hipotireoidismo
- Dieta com carnes.

Valores diminuídos

- Hipertireoidismo
- Anemia
- Distrofia muscular
- Diminuição da massa muscular
- Doença renal avançada
- Leucemia
- Dietas vegetarianas.

► Limitações

- A creatinina urinária não é solicitada isoladamente. A depuração da creatinina, que exige a determinação da creatinina sérica, oferece dados úteis sobre a função renal. O nível sérico de creatinina por si só não constitui um índice adequado da taxa de filtração glomerular
- Os níveis de creatinina na urina de 24 h são usados como verificação aproximada da coleta completa de urina de 24 h.

■ Creatinoquinase, total

► Definição

- A creatinoquinase (CK) é uma enzima que catalisa a interconversão do ATP e do fosfato de creatina, controlando o fluxo de energia dentro das células, principalmente no músculo. Sua atividade é maior no músculo estriado, no tecido cardíaco e no cérebro. A determinação da atividade da CK constitui uma ferramenta comprovada na investigação de doença do músculo esquelético (distrofia muscular) e também mostra-se útil no diagnóstico de infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico (AVE)
- **Valores de referência:**
 - Homens: 49 a 348 UI/ℓ
 - Mulheres: 38 a 206 UI/ℓ.

► Uso

- Marcador de lesão ou doenças do músculo cardíaco com boa especificidade
- Determinação de escolha para distúrbios do músculo estriado.

► Interpretação

Valores elevados

- Necrose ou inflamação do músculo cardíaco: distúrbios listados na CK-MB (índice de CK habitualmente > 4%)
- Necrose, inflamação ou atrofia aguda do músculo estriado
 - Distúrbios listados em CK-MB (índice de CK habitualmente < 4%)

- Distrofia muscular
- Distrofia miotônica
- Esclerose natural amiotrófica (> 40% dos casos)
- Polimiosite (70% dos casos; média de 20 × LSN)
- Queimaduras térmicas e elétricas (valores habitualmente mais altos do que no IAM)
- Rabdomiólise (particularmente com traumatismo e esforço intenso); o aumento pronunciado pode ser de 1.000 vezes o LSN
- Exercícios físicos intensos ou prolongados, como em corrida de maratona (começa dentro de 3 h após o início do exercício; alcança um pico depois de 8 a 16 h; habitualmente normal em 48 h); aumentos menores em atletas bem condicionados
- Estado de mal epiléptico
- Parto e, com frequência, últimas semanas de gestação
- Hipertermia maligna
- Hipotermia
- Paralisia periódica hipopotassêmica familiar
- Doença de McArdle
- Drogas e substâncias químicas
 - Cocaína
 - Álcool etílico
 - Emetina (ipêcacuanha) (p. ex., bulimia)
 - Toxicidade química; compostos com anel de benzeno (p. ex., xileno) despolarizam a membrana de superfície e provocam extravasamento de enzimas de baixo peso molecular, produzindo níveis muito elevados de CK total (100% da fração muscular [MM] com aumento de LD) (3 a 5 vezes o normal)
- Metade dos pacientes com infarto cerebral extenso. Os níveis máximos são alcançados em 3 dias; o aumento pode não ser observado antes de 2 dias; em geral, os níveis são mais baixos do que no IAM e permanecem elevados por um maior período de tempo; ocorre normalização dos níveis dentro de 14 dias; a alta taxa de mortalidade está associada a níveis > 300 UI. Os níveis séricos elevados de CK no infarto cerebral podem obscurecer o diagnóstico de IAM concomitante
- Alguns indivíduos com grande massa muscular (≤ 2 vezes o normal) (p. ex., jogadores de futebol americano)
- **Ligeira elevação** (ocasionalmente)
 - Aumento variável após injeção IM para 2 a 6 vezes o nível normal; normaliza-se nas 48 h seguintes a interrupção das injeções; raramente afeta CK-MB, LDH-1 ou AST
 - Espasmos musculares ou convulsões em crianças
- Hemólise moderada.

Valores diminuídos

- Diminuição da massa muscular (p. ex., idoso, desnutrição, alcoolismo)
- AR (cerca de dois terços dos pacientes)
- Hipertireoidismo não tratado
- Doença de Cushing
- Doença do tecido conjuntivo não associada à redução da atividade física
- O nível durante a gestação (com 8 a 12 semanas) corresponde a cerca de 75% do nível sem gravidez
- Vários fármacos (p. ex., fenotiazina, prednisona, estrogênios, tamoxifeno, etanol), toxinas e inseticidas (p. ex., aldrin, dieldrina)
- Tumor metastático para o fígado
- Falência múltipla de órgãos
- Pacientes em unidade de terapia intensiva com infecção ou septicemia grave.

Valores normais

- Infarto pulmonar
- Infarto renal
- Doença hepática
- Obstrução biliar
- Alguns distúrbios musculares
 - Miopatia da tireotoxicose
 - Miopatia por esteroides
 - Atrofia muscular de origem neurológica (p. ex., poliomielite antiga, polineurite)
- Anemia perniciososa
- Maioria das neoplasias malignas
- Esclerodermia
- Acrosclerose
- Lúpus eritematoso discoide.

► Limitações

- Após infarto do miocárdio, a atividade da CK aumenta nas 4 a 8 h seguintes ao quadro agudo; a atividade atinge o seu pico em 12 a 36 h e retorna habitualmente para uma atividade normal em 3 a 4 dias. Embora a CK total tenha sido usada como ferramenta diagnóstica para a detecção de infarto do miocárdio, juntamente com a CK-MB, ela foi substituída predominantemente pela troponina I ou T, devido à falta de especificidade miocárdica
- O exercício e o traumatismo muscular (esportes de contato, acidentes de trânsito, injeções IM, cirurgia, convulsões, ferroadas de vespas ou abelhas e queimaduras) podem elevar os níveis séricos de CK
- Para diferenciar a mioglobulinúria da hemoglobulinúria, os níveis séricos de CK e LD podem ser úteis. A CK está normal na hemólise não complicada, porém a LD e a LD-1 estão habitualmente elevadas.

Creatinoquinase, isoenzima MB (CK-MB)

► Definição

- A CK-MB é a fração miocárdica associada ao infarto do miocárdio, podendo ocorrer também em outros estados. A fração MB pode ser usada na estimativa do tamanho do infarto
- A CK-MB ou fração CK-MB é uma enzima com peso molecular de 84 kDa, que representa 40% da CK existente no tecido miocárdico. Como no caso da CK total, a CK-MB tipicamente começa a aumentar dentro de 4 a 6 h após o início do infarto, porém não está elevada em todos os pacientes até cerca de 12 h. As elevações retornam ao valor basal no decorrer de 36 a 48 h, em contraste com as elevações da troponina sérica, que podem persistir por um período de até 10 a 14 dias. Isso significa que a CK-MB, diferentemente das troponinas, não pode ser usada para o diagnóstico tardio de IAM, mas pode ser utilizada para sugerir a extensão do infarto se houver nova elevação dos níveis após o declínio
- Em geral, a CK-MB compreende uma fração menor da CK total nos músculos esqueléticos do que no coração. Em consequência, foram propostos critérios percentuais (4%) para diferenciar a lesão do músculo esquelético da lesão cardíaca. Entretanto, esses critérios não são recomendados. Melhoram a especificidade, porém à custa da sensibilidade em pacientes que apresentam lesão tanto esquelética quanto cardíaca
- **Valores de referência:**

Analito	Intervalo de referência	
	Homem	Mulher
CK-MB	< 4,4 ng/mL	< 4,4 ng/mL
Índice CK-MB	0,0 a 4,0	0,0 a 4,0

► Uso

- A CK-MB é um marcador precoce muito utilizado na detecção de lesão miocárdica.

► Interpretação

Valores elevados

- Necrose ou inflamação do músculo cardíaco (índice de CK cerca de 2,5%; em todas as outras causas, o índice de CK é habitualmente < 2,5%):
 - IAM
 - Contusão cardíaca
 - Após cirurgia torácica/cardiaca a céu aberto, os níveis retornam a seus valores basais em 24 a 48 h. É difícil estabelecer o diagnóstico de IAM nas primeiras 24 h do pós-operatório
 - A reanimação para parada cardíaca pode aumentar a CK e a CK-MB em cerca de 50% dos pacientes, com pico dentro de 24 h, devido à desfibrilação (> 400 J) e compressão torácica; entretanto, a razão CK-MB/CK total não aumenta, mesmo com IAM
 - Angioplastia coronária transluminal percutânea
 - Miocardite
 - Taquicardia supraventricular prolongada
 - Miocardiopatias (p. ex., hipotireoidismo, etilismo)
 - Doenças do colágeno acometendo o miocárdio
 - Angiografia coronária (elevação transitória)
- Necrose, inflamação ou atrofia aguda do músculo estriado:
 - Miopatia por exercício; aumentos discretos a significativos em 14 a 100% dos indivíduos após exercício extremo (p. ex., maratonas); elevações menores em atletas bem condicionados
 - Traumatismo dos músculos esqueléticos com rabdomiólise, mioglobínúria
 - Doença do músculo esquelético (p. ex., miosite, distrofias musculares, polimiosite, doenças vasculares do colágeno [particularmente LES])
 - Paralisia periódica hipopotassêmica familiar
 - Queimaduras elétricas e térmicas e traumatismo (cerca de 50% dos pacientes; entretanto, não sustentado por LDH-1 > LDH-2)
 - Drogas e substâncias (p. ex., álcool, cocaína, halotano [hipertermia maligna], ipeca)
- Distúrbios endócrinos (p. ex., hipoparatiroidismo, acromegalia, CAD; hipotireoidismo – CK total 4 a 8 vezes o LSN em 60 a 80% dos casos; normalização dentro de 6 semanas de terapia de reposição)
- Algumas infecções:
 - Virais (p. ex., HIV, EBV, vírus influenza, picornavírus, vírus Cocksackie, vírus ECHO, adenovírus)
 - Bacterianas (p. ex., *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Borrelia*)
 - Febre maculosa das Montanhas Rochosas (febre do carrapato)
 - Fúngicas
 - Parasitárias (p. ex., triquinose, toxoplasmose, esquistossomose, cisticercose)
- Outras:
 - Hipertermia maligna, hipotermia
 - Síndrome de Reye
 - Período periparto no 1º dia, começando dentro de 30 min
 - Colecistite aguda
 - Hipertireoidismo e insuficiência renal crônica, podendo causar elevação persistente, embora a proporção da CK-MB permaneça baixa
 - Exacerbação aguda de doença pulmonar obstrutiva
 - Fármacos (p. ex., ácido acetilsalicílico, tranquilizantes)
 - Intoxicação por monóxido de carbono (CO)
- Algumas neoplasias:
 - Por exemplo, de próstata, mama
 - 90% dos pacientes após crioterapia para carcinoma de próstata, com pico dentro de 16 h de cerca de 5 vezes o LSN; aumento semelhante na CK total
- Distribuição das isoenzimas da CK por porcentagem de atividade nos tecidos

	CK-MB
Músculo esquelético	21
Miocárdio	22

- Uma CK-MB > 15 a 20% deve levantar a possibilidade de macroCK-MB atípica.

Valores não elevados

- A ocorrência de aumento na angina de peito, insuficiência coronária, prova de esforço para DAC ou pericardite implica alguma necrose do músculo cardíaco, mesmo se não for identificado nenhum infarto distinto
- Depois de oxigenação extracorpórea, cateterismo cardíaco (incluindo de Swan-Ganz), marca-passo cardíaco e arteriografia coronária, a não ser que o miocárdio tenha sido lesado por um cateter
- Injeções IM (a CK total pode aumentar discretamente)
- Crises convulsivas (a CK total pode estar acentuadamente elevada)
- Infarto ou lesão cerebral (a CK total pode estar elevada).

► Limitações

- A CK-MB não é inequivocadamente específica do miocárdio, visto que é encontrada em pacientes com distrofias musculares, polimiosite, hipotermia, hipertermia, uremia, cetoacidose diabética e choque séptico. A insuficiência renal, a lesão tecidual após cirurgia e a contusão cardíaca também podem causar elevação da CK-MB
- A troponina cardíaca constitui o marcador preferido para o diagnóstico de infarto do miocárdio. A CK-MB por ensaio de massa representa uma alternativa aceitável quando a troponina cardioespecífica não está disponível.

► Leitura sugerida

Apple FS, Preese LM. Creatine kinase-MB: detection of myocardial infarction and monitoring reperfusion. *J Clin Immunoassay*. 1994;17:24–29.

Gibler WB, Lewis LM, Erb RE, et al. Early detection of acute myocardial infarction in patients presenting with chest pain and nondiagnostic ECGs: serial CK-MB sampling in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1990;19(12):1359–1366.

Creatinoquinase, isoenzimas (CK-BB, CK-MM, CK-MB)

► Definição

- A creatinoquinase é uma enzima que consiste em três isoenzimas principais: a CK-BB (cérebro), a CK-MB (coração) (ver anteriormente) e a CK-MM (musculatura esquelética)
 - A CK-BB raramente é encontrada. Foi descrita como marcador de adenocarcinoma de próstata, mama, ovário, cólon e trato GI e para carcinoma de pulmão anaplásico de pequenas células. Foi relatado o achado de CK-BB no choque grave e/ou hipotermia, infarto intestinal, lesão cerebral, AVE, como marcador genético em algumas famílias com hipertermia maligna e com MB na miopatia alcoólica
 - A CK-MM é encontrada no soro normal.

► Uso

- Detecção de macroformas da CK
 - Diagnóstico de doença musculoesquelética, juntamente com aldolase
 - As isoenzimas da CK não são mais usadas na prática clínica hoje em dia devido ao uso dos ensaios de troponina e CK-MB
- *A isoenzima CK-BB raramente é encontrada na prática clínica.*

► Intepretação

Valores elevados

- Hipertermia maligna, uremia, infarto ou anoxia cerebral, síndrome de Reye, necrose do intestino, várias neoplasias metastáticas (sobretudo de próstata), atresia biliar.

Creatinoquinase, macroisoenzima

► Definição

- Essa isoenzima é um complexo de alto peso molecular de uma isoenzima da CK e imunoglobulina, mais frequentemente CK-BB e IgG monoclonal e uma cadeia leve kappa
- A macroCK do tipo 2 é um complexo de CK mitocondrial oligomérico, que migra para o catodo ou próximo à CK-MM. É encontrada principalmente em adultos em estado grave, com neoplasias malignas ou doença hepática, ou em crianças que apresentam doença miocárdica. Ocorre transitoriamente em cerca de 1% dos pacientes hospitalizados e indica um prognóstico reservado, exceto em crianças.

► Uso

- Deve-se suspeitar da existência de macroenzimas quando os níveis enzimáticos estão persistentemente elevados, com níveis relativamente constantes, na ausência de qualquer explicação clínica óbvia ou outra anormalidade laboratorial.

► Interpretação

- A relevância clínica da macroCK do tipo 1 não está claramente estabelecida. Não está associada a qualquer tipo específico de doença e tem sido observada em pacientes com várias doenças, bem como em indivíduos aparentemente saudáveis. Existem várias associações de doenças relatadas, incluindo hipotireoidismo, neoplasias, doença autoimune, miosite e doença cardiovascular. Essas últimas duas exibem a mais forte associação relatada e podem sustentar o diagnóstico de processo autoimune, porém isso pode ser em parte explicado por maior frequência de pedidos para determinação dos níveis de CK nesses grupos de pacientes. Foi estabelecido o diagnóstico de miosite, incluindo miosite autoimune, polimiosite, dermatomiosite associada à neoplasia maligna e miosite induzida por fármacos, em > 50% dos pacientes com o tipo macroCK
- A macroisoenzima atípica é encontrada principalmente em adultos em estado grave por causa de neoplasias malignas ou doença hepática, ou em crianças que apresentam doença miocárdica. Ocorre transitoriamente em cerca de 1% dos pacientes hospitalizados e indica um prognóstico reservado, exceto em crianças.

► Limitações

- *A macroisoenzima típica pode produzir resultados falsamente altos ou baixos da CK-MB (dependendo do tipo de ensaio), levando a um diagnóstico incorreto de infarto do miocárdio ou reconhecimento tardio de infarto do miocárdio atual.* A macroisoenzima atípica é detectada em < 2% de todos os exames de eletroforese para isoenzimas da CK.

Crioaglutininas

► Definição

- Autoanticorpos com especificidade contra determinantes eritrocitários, que reagem em baixa temperatura, mas não na temperatura corporal. (As reações contra determinantes i são menos comuns.) As aglutininas de reação a frio são as imunoglobulinas da classe IgM, muito raramente IgG. Os autoanticorpos IgM ligam-se, em baixa temperatura, ao complemento na membrana dos eritrócitos
- **Título normal:** < 1:32 (resultado negativo).

► Uso

- Uma vez coletado, o sangue deve ser coagulado, e o soro separado a 37°C; além disso, a amostra precisa ser mantida a 37°C. Como alternativa, a amostra de sangue pode ser coletada em EDTA, em temperatura ambiente, porém precisa ser então aquecida durante pelo menos 15 min a 37°C
- O teste de antiglobulina direta (de Coombs) é positivo contra os componentes C3d e C4d do complemento
- Recomenda-se o teste para crioaglutininas quando a sintomatologia clínica sugere doença por crioaglutininas.

► Interpretação

- Títulos de crioaglutininas superiores a 1:32 são diagnósticos para a presença de doença por crioaglutininas. O título em pacientes afetados pode ser > 1.000.

► Limitações

- A refrigeração do sangue a qualquer momento afeta adversamente os resultados, assim como amostras muito hemolisadas ou lipêmicas.

■ Crioibrinogênio

► Definição

- O crioibrinogênio é um complexo anormal de proteínas, que precipita do plasma quando ele é resfriado. Esses complexos insolúveis de proteína a frio podem ser compostos de fibrina, fibrinogênio, produtos de degradação da fibrina e outras proteínas plasmáticas
- Se o soro e o plasma refrigerados formarem um precipitado, as proteínas precipitadas são designadas como crioaglobulinas. Entretanto, se a precipitação ocorrer após a refrigeração do plasma, porém não for observada no soro frio, o precipitado do plasma é designado como crioibrinogênio
- O crioibrinogênio pode ocorrer espontaneamente ou em associação a outras condições inflamatórias. Foi relatada a ocorrência de crioibrinogenemia secundária em pacientes com neoplasia maligna, DM, doença vascular do colágeno e infecção ativa. Os indivíduos com crioibrinogenemia são, em sua maioria, assintomáticos
- Ocorre morbidade associada à crioibrinogenemia em consequência da oclusão trombótica das artérias de pequeno a médio calibre pelos complexos de proteína insolúveis
- **Valores de referência:**
 - Negativo dentro de 72 h, quantificação, e a imunotipagem geralmente não é realizada no crioibrinogênio positivo.

► Uso

- Pacientes com úlceras cutâneas inexplicadas, isquemia ou necrose em áreas expostas ao frio
- Avaliação de pacientes com vasculite, GN e doenças linfoproliferativas.

► Interpretação

Valores elevados

- Vasculite
- Neoplasias hematológicas e sólidas
- Condições tromboembólicas
- Mieloma múltiplo
- Esclerodermia
- Condição benigna transitória associada à infecção
- Contraceptivos orais.

► Limitações

- Se a heparina for usada como anticoagulante nos tubos de coleta de sangue, pode formar um complexo com o fibrinogênio, a fibrina e a fibronectina, produzindo resultados falso-positivos. A heparina administrada terapeuticamente também pode produzir resultados falso-positivos. Consequentemente, o sangue coletado deve ser anticoagulado com EDTA, citrato ou oxalato e mantido a 37°C até a coleta do plasma
- Recomenda-se a obtenção de amostra em jejum. A coleta e o transporte apropriados da amostra são críticos para o resultado do ensaio
- A crioibrinogenemia pode ser uma condição primária (essencial), ou secundária (associação à neoplasia maligna, infecção, inflamação, DM, gravidez, esclerodermia ou uso de contraceptivos orais). Já foram descritos alguns casos familiares. As biopsias de pele podem revelar vasculite leucocitoclástica
- Pode produzir uma contagem incorreta dos leucócitos quando realizada em contador eletrônico.

► Leitura sugerida

Nash JW, Ross P Jr, Neil Crowson A, et al. The histopathologic spectrum of cryofibrinogenemia in four anatomic sites. Skin, lung, muscle, and kidney. *Am J Clin Pathol.* 2003;119:114–122.

■ Crioaglobulinas

► Definição

- As crioaglobulinas são proteínas séricas anormais, que precipitam em temperaturas baixas e dissolvem-se em algum momento, quando a temperatura é elevada. Não podem ser identificadas pela eletroforese das proteínas séricas. As crioaglobulinas são constituídas de anticorpos monoclonais IgM ou IgG, raramente IgA. A IgM tende a precipitar em temperaturas mais baixas do que a crioaglobulina IgG
- Outros nomes: criocrito, crioproteína
- As crioaglobulinas são classificadas da seguinte maneira:
 - Tipo I (imunoglobulina monoclonal, particularmente o tipo IgMκ)
 - Representa 25% dos casos
 - As crioaglobulinas do tipo I estão mais comumente associadas ao mieloma múltiplo e à macroglobulinemia de Waldenström; a outras doenças linfoproliferativas com componentes M; podem ser idiopáticas
 - Frequentemente presentes em grandes quantidades (> 5 mg/dℓ de soro); pode ocorrer gelificação do sangue quando coletado
 - Manifestações clínicas graves (p. ex., síndrome de Raynaud, gangrena sem outras causas)

- **Tipo II** (imunoglobulina monoclonal misturada com pelo menos outro tipo de imunoglobulina policlonal; mais comumente IgM e IgG policlonal; sempre com FR)
 - Representa 25% dos casos
 - O tipo II está mais frequentemente associado à infecção crônica por HCV; menos frequentemente a infecções por HBV, EBV, bacterianas e parasitárias, distúrbios autoimunes, síndrome de Sjögren, síndrome de crioglobulinemia mista essencial, nefrite por imunocomplexos (p. ex., GN membranoproliferativa, vasculite)
 - FR em altos títulos sem doença reumática definida
 - Diminuição dos níveis de C4
- **Tipo III** (imunoglobulina policlonal mista, mais comumente combinações de IgM-IgG, habitualmente com FR)
 - Representa cerca de 50% dos casos
 - Habitualmente presente em pequenas quantidades ($< 1 \text{ mg/dL}$ de soro) nos indivíduos normais
 - Esse tipo está mais comumente associado a distúrbios linfoproliferativos, doenças do tecido conjuntivo (p. ex., LES), infecções persistentes (p. ex., HCV)
- **Valores de referência:**
 - Negativas (positiva expressa como porcentagem)
 - Quando positivas, realiza-se a imunotipagem do crioprecipitado.

► Uso

- Auxílio no diagnóstico de doenças neoplásicas, infecções agudas e crônicas e doenças do colágeno
- Detecção de crioglobulinemia em pacientes com sinais e sintomas indicando ou simulando doença de Raynaud, cianose, ulceração cutânea
- Monitoramento da evolução dos distúrbios do colágeno e reumáticos.

► Interpretação

- As crioglobulinas com detecção de proteína monoclonal normalmente exigem uma investigação clínica para determinar a existência de alguma doença subjacente.

► Limitações

- As crioglobulinas não devem ser confundidas com o criofibrinogênio, que precipita no plasma, e não no soro, em temperaturas frias. Os criofibrinogênios são raros e podem estar associados à vasculite
- Os resultados podem ser afetados se a amostra não for mantida em temperatura corporal normal ou aquecida antes da centrifugação
- Uma refeição gordurosa recente pode aumentar a turvação do sangue, diminuindo a visibilidade.

► Leitura sugerida

Coblyn JS, McCluskey RT. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 3-2003: A 36-year-old man with renal failure, hypertension and neurologic abnormalities. *N Engl J Med.* 2003;348:333–342.

Kallemuchikkal U, Gorevic PD. Evaluation of cryoglobulins. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123:119–125.

■ Cristais, líquido sinovial

► Definição

- O líquido sinovial, frequentemente designado como “líquido articular”, é um líquido viscoso encontrado nas cavidades articulares. As membranas sinoviais revestem articulações, bolsas e bainhas tendíneas. A função do líquido sinovial consiste em lubrificar o espaço articular e transportar nutrientes até a cartilagem articular
- A aspiração e a análise do líquido sinovial podem ser efetuadas para determinar a etiologia da doença articular, particularmente quando acompanhada de acúmulo anormal de líquido na articulação (derrame). A doença articular pode ser induzida por cristais, degenerativa, inflamatória ou infecciosa. A análise morfológica das células e dos cristais, juntamente com a coloração de gram e a cultura, ajuda na diferenciação
- O líquido sinovial normal é um líquido viscoso, amarelo pálido e límpido, que não coagula. Quando ocorre inflamação de uma membrana sinovial por qualquer motivo, a contagem de leucócitos do líquido sinovial aumenta
- De modo aproximado, o líquido sinovial pode ser classificado em quatro grupos
 - Ocorrem derrames não inflamatórios (grupo I) quando a contagem de leucócitos está normal ou minimamente aumentada, conforme observado na artrite traumática ou doença articular degenerativa. Somente em casos raros, as contagens de leucócitos alcançam $> 2.000/\text{mm}^3$
 - Derrames levemente inflamatórios não infecciosos (grupo II) com contagens de leucócitos raramente $> 5.000/\text{mm}^3$ ocorrem no LES e na esclerodermia
 - Nos derrames inflamatórios agudos não infecciosos (grupo III), que são característicos de artrite reumatoide clássica, gota, pseudogota e febre reumática, a contagem de leucócitos varia de 5.000 a $25.000/\text{mm}^3$, mas pode ultrapassar 50.000 ou até mesmo $100.000/\text{mm}^3$
 - Nos derrames inflamatórios causados por infecção (grupo IV), a contagem de leucócitos varia comumente de 25.000 a $> 100.000/\text{mm}^3$. À medida que contagem de leucócitos torna-se elevada, a porcentagem de leucócitos polimorfonucleares (PMN) geralmente aumenta, ocorre degradação do hialuronato, e a glicose do líquido sinovial cai
- O exame do líquido sinovial à procura de cristais é facilitado com o uso de microscópio com filtros polarizantes e uma placa de quarto de onda (também conhecida como “compensador vermelho”). A birrefringência é um termo empregado para descrever a propriedade óptica associada a certos cristais transparentes, nos quais a velocidade de propagação da luz ao longo dos eixos maior e menor do cristal difere, causando a rotação do plano da luz polarizada
- A detecção de cristais birrefringentes é facilitada pelo uso de dois filtros polarizantes planos, um entre a fonte de luz e a amostra, outro entre a amostra e o observador. Quando os filtros polarizados são cruzados, o fundo aparece escuro, e o material birrefringente, incluindo vários tipos de cristais, aparece mais brilhante do que o fundo
- Já foram encontrados vários tipos de cristais no líquido sinovial (Tabela 2.28). Os dois mais importantes são o urato monossódico (MSU), característico dos derrames da gota, e o pirofosfato de cálcio di-hidratado (CPPD), que é característico dos derrames da pseudogota (doença de depósito de cristais). Outros cristais, como a hidroxapatita de cálcio, o oxalato de cálcio, o colesterol e os ésteres de corticosteroides também podem estar associados ao derrames inflamatórios
- Os cristais que causam inflamação têm habitualmente $0,5$ a cerca de $20 \mu\text{m}$ de comprimento, são pouco hidrossolúveis e capazes de serem fagocitados. No auge da inflamação, os cristais são, em sua maioria, intracelulares
- **Valores de referência:** ausência de cristais.

► Uso

- De acordo com o American College of Radiology, deve-se efetuar uma análise do líquido sinovial no paciente febril com exacerbação aguda de artrite estabelecida (p. ex., AR, osteoartrite) para excluir a possibilidade de artrite séptica superposta
- A aspiração repetida e a análise do líquido sinovial podem ser usadas para monitorar a resposta da artrite séptica ao tratamento e também podem ser valiosas para o diagnóstico de alguns casos de gota, em que o aspirado inicial não apresenta cristais detectáveis.

► Interpretação

- A identificação positiva de cristais fornece um diagnóstico definitivo de doença articular.

► Limitações

- Os anticoagulantes pulverizados, como o oxalato, são, eles próprios, cristalinos; seu uso pode causar confusão, ocultando a presença de cristais no líquido sinovial, definitiva para doença
- Foi observada uma variabilidade substancial entre laboratórios hospitalares na sua capacidade de identificar corretamente a presença ou ausência de cristais de MSU e CPPD no líquido sinovial. Estudos do desempenho de diferentes laboratórios hospitalares com as mesmas amostras de líquido sinovial sugerem que os cristais de MSU são mais facilmente detectados do que os cristais de CPPD
- Cristais de MSU: a sensibilidade relatada varia de 63 a 78%, e a especificidade de 93 a 100% (razão de probabilidade positiva de 14 para o diagnóstico de gota)
- Cristais de CPPD: a sensibilidade relatada varia de 12 a 83%, e a especificidade, de 78 a 96% (razão de probabilidade positiva de 2,9 para o diagnóstico de artrite associada a CPPD)
- A estabilidade dos cristais em amostras de líquido sinovial é estudada em muitas temperaturas diferentes. Os cristais de CPPD dissolvem-se significativamente, enquanto os cristais de MSU permanecem detectáveis durante várias semanas, porém tornam-se menores e menos numerosos. À medida que aumenta o tempo de armazenamento, novos cristais artificiais desenvolvem-se na forma de arranjos semelhantes a estrelas, estruturas como placas e cruzeiros de malta birrefringentes positivas. O líquido sinovial deve ser examinado dentro de 1 h após a sua coleta.

Tabela 2.28		Materiais birrefringentes no líquido sinovial.		
Material	Formato habitual, tamanho	Birrefringência	Causas	Localização dentro ou fora dos leucócitos, macrófagos
Cristais				
Urato monossódico	Agulha, bastonete, bordas paralelas; 8 a 10 µm de comprimento	Fortemente -	Gota	Dentro ou fora
Pirofosfato de cálcio di-hidratado	Romboides; podem ter formato de bastonete, losango, quadrado, agulha; < 10 µm de comprimento	Fracamente +	Pseudogota	Apenas intracelular
Oxalato de cálcio	Bipiramidais	Forte; 0	Diálise renal a longo prazo	Dentro ou fora
Hidroxiapatita, outros fosfatos de cálcio básicos	Agregados apenas; pequenos, (< 1 µm), redondos, irregulares	Fraca; 0	Calcificação articular, em degeneração (p. ex., artrite aguda ou crônica)	
Colesterol	Planos, em placas, cantos com chanfradura; podem ter forma de agulha, retângulo, frequentemente > 100 µm	Variável		
Cartilagem, colágeno	Irregular, semelhante a bastonetes	Forte; +		
Charcot-Leyden	Fusiformes; cristaloides de proteína de membrana eosinofílica	Variável	Sinovite eosinofílica	
Esteroides				
Acetato de betametasona	Bastonetes; extremidades rombudas; 10 a 20 µm	Forte; -	Injeção na articulação	
Acetato de cortisona	Bastonetes grandes	Forte; +		
Acetato de metilprednisona	Pequenos, pleomórficos; tendem a agregar-se	Forte; 0		
Tebutato de prednisona	Pequenos, pleomórficos, ramificados, irregulares	Forte; +		
Acetonida de triancinolona	Pequenos fragmentos pleomórficos; tendem a agregar-se	Forte; 0		
Hexacetona de triancinolona	Bastonetes grandes, extremidades rombudas; 15 a 60 µm	Forte; 0		
Anticoagulantes				
EDTA (seco)	Pequeno, amorfo	Fraca	Injeção na articulação	
Heparina lítio (não sódica)	Pode assemelhar-se à pseudogota	Fraca; +		
Outros materiais				
Restos	Pequenos, irregulares, não paralelos	Bordas variáveis		
Gordura (ésteres de colesterol)	Glóbulos	Forte; cruz de malta		
Grânulos de amido	Redondos; tamanho variável	Forte; cruz de malta		

+ , birrefringência positiva; -, birrefringência negativa; 0, sem eixo.
 EDTA, ácido etilendiaminotetracético; PMN, neutrófilo polimorfonuclear.
 Os cristais são mais bem visualizados em preparações a fresco examinadas com luz polarizada.
 Os complexos de hidroxiapatita (diagnósticos de doença por apatita) e os complexos de fosfato de cálcio básico só podem ser identificados por EM; na maioria dos casos, há suspeita clínica, que nunca é confirmada.
 (Fonte: Judkins SW, Combleet PJ. Synovial fluid crystal analysis. *Lab Med.* 1997; 28:774. Com permissão da American Society for Clinical Pathology and ASCP Press.)

■ Cromogranina A, plasma

► Definição

- A cromogranina, também conhecida como CGA e como proteína secretora paratireoideia 1, pertence à família da cromogranina/secretogranina (graninas) das proteínas secretoras neuroendócrinas. Trata-se de um precursor de vários peptídeos funcionais, incluindo vasostatina, pancreastatina, catestatina e parastatina. Esses peptídeos modulam negativamente a função neuroendócrina da célula de liberação (autócrina) ou das células adjacentes (parácrinas)
- A cromogranina A é clivada por uma pró-hormônio convertase endógena, produzindo vários fragmentos peptídicos. Os peptídeos derivados da cromogranina A com função incerta incluem cromostatina, WE-14 e GE-25
- O método de determinação é EIA

- **Valores de referência:** 0 a 50 ng/mL.

► Uso

- Trata-se de um indicador de câncer de pâncreas e de próstata
- Exame complementar no diagnóstico de tumores neuroendócrinos funcionantes; preditor de resposta ao tratamento
- Exame complementar no diagnóstico de tumores neuroendócrinos não funcionantes (p. ex., carcinoma da tireoide, câncer de pulmão de pequenas células, adenoma da adeno-hipófise).

► Interpretação

Distúrbios com valores elevados

- Tumores neuroendócrinos funcionantes e hiperplasia
- Feocromocitoma, tumores dos glomos para-aórtico e carótico
- Tumores neurais (p. ex., neuroblastoma, ganglioneuroma, paraganglioma, meduloblastoma)
- Tumores carcinoides de várias localizações
- Tumores gastroenteropancreáticos (p. ex., gástrico, insulinoma, VIPoma)
- Adenoma, carcinoma, hiperplasia das paratireoides
- Carcinoma medular e hiperplasia da tireoide
- Tumores com diferenciação neuroendócrina variável (p. ex., de mama, próstata) – baixa sensibilidade
- DM; insuficiência renal, hepática ou cardíaca; correlaciona-se com a gravidade da ICC.

Distúrbios sem valores elevados

- Tumores com possível linhagem neuroendócrina (p. ex., coriocarcinoma, timoma, melanoma maligno, carcinoma de células renais)
- Após autoenxerto suprarrenal para caudado e esquizofrenia.

Distúrbios com valores diminuídos

- Líquido cefalorraquiano na doença de Parkinson.

► Limitações

- A cromogranina A pode não distinguir a hiperplasia neuroendócrina de um tumor
- O EIA pode ter um limite de detecção mais baixo do que o RIA. Os resultados obtidos com diferentes métodos ou *kits* de ensaios não podem ser usados de modo intercambiável.

Desidroepiandrosterona, soro (DHEA, DHEA não conjugada)

► Definição

- A DHEA apresenta potência androgênica muito baixa, porém atua como principal precursor direto ou indireto da maioria dos esteroides sexuais. A DHEA é secretada pela glândula suprarrenal, e a sua produção é controlada, pelo menos parcialmente, pelo ACTH; a maior parte da DHEA é secretada na forma de 3-sulfoconjugado de DHEAS. Ambos os hormônios estão ligados à albumina, porém a ligação do DHEAS é muito mais forte. Em consequência, as concentrações circulantes de DHEAS são muito altas (mais de 100 vezes) em comparação com as da DHEA
- Na maioria das situações clínicas, os resultados da DHEA e do DHEAS podem ser usados de modo intercambiável. Nas gônadas e em vários outros tecidos, mais notavelmente a pele, as esteroides sulfatases podem converter o DHEAS de volta em DHEA, que pode ser então metabolizada a androgênios mais potentes e a estrogênios. Durante a gravidez, a DHEA/DHEAS e seus metabólitos 16-hidroxilados são secretados em grandes quantidades pela glândula suprarrenal do feto. Atuam como precursores na produção placentária do estriol, o estrogênio dominante da gravidez. Durante as semanas após o parto, os níveis de DHEA/DHEAS caem em 80% ou mais e permanecem baixos até o início da adrenarca, aos 7 ou 8 anos nas meninas e aos 8 ou 9 anos nos meninos
- **Valores de referência** (adultos):
 - Homem: 180 a 1.250 ng/dL
 - Mulher: 130 a 980 ng/dL.

► Uso

- Diagnóstico e diagnóstico diferencial do hiperandrogenismo (juntamente com determinações de outros esteroides sexuais)
- Auxiliar no diagnóstico da HSRC; as determinações da DHEA/DHEAS desempenham um papel secundário em comparação com as determinações do cortisol/cortisona, 17 alfa-hidroxiprogesterona e androstenediona
- Diagnóstico e diagnóstico diferencial da adrenarca prematura.

► Interpretação

Valores elevados

- Hiperandrogenismo
- Tumores suprarrenais produtores de androgênio
- HSRC devido à deficiência de 3 beta-hidroxiesteroide desidrogenase.

Valores diminuídos

- Em homens e mulheres com idade, hiperlipidemia, psicose, psoríase.

► Limitações

- Os níveis de DHEA aumentam até os 20 anos de idade, alcançando um valor máximo aproximadamente comparável com aquele observado ao nascimento. Em seguida, os níveis declinam nos próximos 40 a 60 anos para cerca de 20% dos níveis máximos
- A correlação dos níveis séricos de DHEA/DHEAS com fatores de risco para doença ainda não está atualmente estabelecida por completo. Na atualidade, não se dispõe de diretrizes definidas para a terapia de reposição/suplementação com DHEA ou para o seu monitoramento bioquímico.

Desidroepiandrosterona, sulfato de (DHEA-sulfato), soro

► Definição

- O DHEA-S é produzido pela zona androgênica no córtex suprarrenal. A DHEA é o principal esteroide C-19 humano, que apresenta potência androgênica muito baixa, mas que atua como principal precursor direto ou indireto da maioria dos esteroides sexuais. A maior parte da DHEA é secretada como 3-sulfoconjugado (DHEA-S). Ambos os hormônios ligam-se à albumina, porém a ligação do DHEA-S é mais forte
- Nas gônadas e em vários outros tecidos, mais notavelmente na pele, as esteroides sulfatases podem converter o DHEA-S de volta em DHEA, que pode ser então metabolizada a androgênios mais potentes e a estrogênios. Durante a gravidez, o DHEA-S e seus metabólitos 16-hidroxilados são secretados em grandes quantidades pela glândula suprarrenal do feto. Atuam como precursores na produção placentária do estriol, o estrogênio dominante da gravidez
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.29.

Tabela 2.29	Valores de referência do DHEA-S.	
Sexo	Mediana ($\mu\text{g/dL}$)	(Central, 95%) ($\mu\text{g/dL}$)
Feminino	170	35 a 430
Masculino	280	80 a 560

► Uso

- Indicador da função do córtex suprarrenal, particularmente para o diagnóstico diferencial de virilização e investigação de hirsutismo e alopecia em mulheres. Também tem valor na avaliação da adrenarca e puberdade tardia
- Diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing
- Substitui a excreção urinária de 17-KS, com a qual se correlaciona; não exibe variação diurna significativa, proporcionando, assim, um teste rápido para a secreção anormal de androgênio.

► Interpretação

Valores elevados

- HSRC: os valores acentuadamente elevados podem ser suprimidos pela dexametasona. Ocorrem valores mais altos na HSRC devido à deficiência da enzima 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase
- Carcinoma suprarrenal: os níveis acentuadamente aumentados não podem ser suprimidos pela dexametasona
- Síndrome de Cushing causada por hiperplasia suprarrenal bilateral: exibe valores mais altos do que na síndrome de Cushing causada por adenoma cortical benigno, na qual os níveis podem estar normais ou baixos
- Doença de Cushing (etiologia hipofisária): aumento moderado no hipogonadismo hipogonadrópico; o DHEA-S está habitualmente normal para a idade cronológica e elevado para a idade óssea, em contraste com a puberdade tardia idiopática, em que o DHEA-S está baixo em relação à idade cronológica e normal em relação à idade óssea
- Primeiros dias de vida, particularmente em recém-nascidos doentes ou prematuros
- Síndrome do ovário policístico: o hiperandrogenismo suprarrenal constitui um aspecto bastante típico dessa síndrome.

Valores diminuídos

- Doença de Addison
- Hipoplasia suprarrenal.

► Limitações

- Níveis extremamente elevados (> 700 ou $800 \mu\text{g/dL}$) em mulheres sugerem um tumor suprarrenal secretor de hormônio. Em contrapartida, os níveis de DHEA-SO₄ estão tipicamente normais em pacientes com tumores ovarianos
- Na atualidade, não existem diretrizes estabelecidas para a terapia de reposição/suplementação com DHEA-S ou seu monitoramento bioquímico
- Muitos fármacos e hormônios podem resultar em alterações dos níveis de DHEA-S. Na maioria dos casos, as alterações induzidas por fármacos não são grandes o suficiente para causar confusão diagnóstica; entretanto, quando são interpretadas anormalidades discretas dos níveis de DHEA-S, é preciso levar em consideração as interações farmacológicas e hormonais. Exemplos de fármacos/hormônios capazes de reduzir os níveis de DHEA-S incluem insulina, contraceptivos orais, corticosteroides, agentes do SNC que induzem as enzimas hepáticas (p. ex., carbamazepina, clomipramina, imipramina, fenitoína), muitos fármacos antilipêmicos (p. ex., estatinas, colestiramina), fármacos dopaminérgicos (p. ex., levodopa/dopamina, bromocriptina), óleo de peixe e vitamina E
- Os fármacos passíveis de aumentar os níveis de DHEA-S incluem metformina, troglitazona, prolactina, danazol, bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., diltiazem, anlodipino) e nicotina.

Desidrogenase láctica

► Definição

- A LDH é encontrada no citoplasma de todas as células; existem cinco isoenzimas. As concentrações mais altas são encontradas no coração, no fígado, no músculo esquelético, nos rins e nos eritrócitos, com menores quantidades no pulmão, no músculo liso e no cérebro. A LDH catalisa a interconversão de lactato e piruvato
- **Valores de referência:** 110 a 210 UI/ℓ.

► Uso

- Para monitorar a atividade tumoral envolvendo anemias e câncer de pulmão
- Doença hepática e renal
- Após IAM (O uso da LDH para detecção de infarto do miocárdio foi substituído pelas troponinas cardíacas.)
- Marcador de hemólise, *in vivo* (p. ex., anemias hemolíticas) ou *in vitro* (artificial).

► Interpretação

Valores elevados

• Doenças cardíacas

- IAM. Elevações em 10 a 12 h, picos em 48 a 72 h (cerca de 3 vezes o normal). A elevação prolongada durante 10 a 14 dias era anteriormente usada para diagnóstico tardio de IAM; atualmente substituída pelas troponinas C. LDH > 2.000 UI sugere um prognóstico mais reservado. Pode ocorrer também uma razão LDH-1/LDH-2 > 1 no infarto renal agudo, na hemólise, em alguns distúrbios musculares, durante a gravidez e em algumas neoplasias
- ICC: as isoenzimas da LDH estão normais, ou a LDH-5 pode estar elevada, devido à congestão hepática
- A inserção de próteses valvares intracardíacas consistentemente provoca hemólise crônica, com elevação dos níveis totais de LDH, LDH-1 e LDH-2. Essa elevação também está frequentemente presente antes da cirurgia em pacientes com anormalidades hemodinâmicas graves de valvas cardíacas

- Cirurgia vascular. A LDH apresenta uma elevação ≤ 2 vezes o normal sem oxigenação extracorpórea e normaliza-se em 3 a 4 dias; com circulação extracorpórea, pode aumentar ≤ 4 a 6 vezes o normal; essa elevação é mais pronunciada quando o sangue transfundido é mais velho
- Foram descritas elevações na miocardite aguda e FR
- **Doenças hepáticas**
 - Ocorrem elevações moderadas na cirrose, icterícia obstrutiva e hepatite viral aguda
 - Hepatite. O aumento mais pronunciado é o da LDH-5, que ocorre durante o estágio prodrômico e é maior por ocasião do aparecimento da icterícia; a LDH total também está elevada em 50% dos casos. O aumento da LDH é isomórfico na mononucleose infecciosa. Uma razão ALT:LDH ou AST:LDH $\geq 1:5$ dentro de 24 h após a admissão fala a favor do diagnóstico de hepatite aguda com paracetamol ou lesão isquêmica
 - Necrose hepática aguda e subaguda. A LDH-5 também está elevada com outras causas de lesão hepática (p. ex., hepatite por clorpromazina, intoxicação por tetracloreto de carbono, exacerbação da cirrose ou obstrução biliar), mesmo quando a LDH total está normal
 - O carcinoma metastático para o fígado pode exibir elevações pronunciadas. Foi relatado que uma razão LDH-4/LDH-5 $< 1,05$ fala a favor do diagnóstico de carcinoma hepatocelular, em comparação com uma razão $> 1,05$, que favorece metástases hepáticas em $> 90\%$ dos casos
 - Se houver suspeita de doença hepática, porém a LDH total estiver muito elevada e o padrão isoenzimático for isomórfico, deve-se descartar a possibilidade de câncer
 - A doença hepática em si não provoca elevação acentuada da LDH total nem da LDH-5
 - Vários distúrbios metabólicos inatos que afetam o fígado (p. ex., hemocromatose, síndrome de Dubin-Johnson, degeneração hepatolenticular, doença de Gaucher, doença de McArdle)
- **Doenças hematológicas**
 - A anemia perniciosa e a deficiência de ácido fólico sem tratamento estão acompanhadas de algumas das maiores elevações, principalmente da LDH-1, que é maior que a elevação da LDH-2), sobretudo se $< 8 \text{ g/dl}$
 - Elevada em todas as anemias hemolíticas, o que pode ser provavelmente excluído se a LDH-1 e a LDH-2 não estiverem aumentadas em um paciente anêmico; normal na anemia aplásica e anemia ferropriva, mesmo quando a anemia é muito grave
- **Doenças pulmonares**
 - Embolia e infarto pulmonares. Padrão de elevação moderada da LDH com aumento da LDH-3 e AST normal nas 24 a 48 h após o início da dor torácica
 - Sarcoidose
- **Tumores malignos**
 - Elevada em cerca de 50% dos pacientes com vários sarcomas sólidos, particularmente nos estágios avançados
 - Em pacientes com câncer, um nível mais elevado de LDH geralmente indica um prognóstico mais reservado. Sempre que a LDH total estiver elevada, e o padrão isoenzimático apresenta-se inespecífico ou não pode ser explicado por achados clínicos evidentes (p. ex., infarto do miocárdio, anemia hemolítica), deve-se excluir sempre a possibilidade de câncer. A LDH está moderadamente elevada em cerca de 60 dos pacientes com linfomas e leucemias linfocíticas e em cerca de 90% dos pacientes com leucemia aguda; o grau de elevação não guarda correlação com as contagens de leucócitos; os níveis estão relativamente baixos na leucemia de tipo linfático. A LDH está aumentada em 95% dos pacientes com leucemia mielógena crônica, particularmente a LDH-3
- **Doenças musculares**
 - Acentuada elevação da LDH-5, provavelmente devido à lesão anóxica do músculo estriado
 - Queimaduras elétricas e térmicas e traumatismo; acentuada elevação da LDH total (aproximadamente igual à do infarto do miocárdio) e LDH-5
- **Doenças renais**
 - O infarto cortical renal pode simular o padrão do IAM. Deve-se excluir a possibilidade de infarto renal se a LDH-1 estiver elevada na ausência de infarto do miocárdio ($> \text{LDH-2}$) ou anemia, ou se o aumento da LDH for desproporcional aos níveis de AST e ALT
 - Pode estar discretamente elevada (LDH-4 e LDH-5) na síndrome nefrótica. A LDH-1 e a LDH-2 podem estar aumentadas na nefrite
- **Diversas condições**
 - Essas condições podem estar relacionadas com hemólise, comprometimento do fígado, músculo estriado ou coração
 - Várias doenças infecciosas e parasitárias
 - Hipotireoidismo, tireoidite subaguda
 - Doenças vasculares do colágeno
 - Pancreatite aguda
 - Obstrução intestinal
 - Sarcoidose
 - Várias condições do SNC (p. ex., meningite bacteriana, hemorragia cerebral ou trombose)
 - Fármacos.

Valores diminuídos

- Irradiação
- Deficiência genética de subunidades.

► Limitações

- Os eritrócitos (hemácias) contêm uma quantidade muito maior de LDH do que o soro. A amostra hemolisada não é aceitável
- A atividade da LDH constitui um dos indicadores mais sensíveis de hemólise *in vitro*. As causas podem incluir transporte por tubo pneumático, mistura vigorosa ou punção traumática.

Detecção da mutação V617F no gene JAK2

► Definição

- A mutação *V617F* no gene *JAK-2* está associada a distúrbios mieloproliferativos (DMP). Essa mutação era encontrada em mais de 80% (até 97%) dos pacientes com policitemia vera, em aproximadamente 50% dos pacientes com mielofibrose idiopática (MFI), em 30 a 50% dos pacientes com trombocitemia essencial (TE) e também em outros DMP raros
- **Valores de referência:** um indivíduo é negativo para mutação do gene *JAK-2* quando a frequência do tipo silvestre e os alelos mutantes são de 100% e 0%, respectivamente.

► Uso

- Suspeita de policitemia vera, mielofibrose idiopática (MFI) ou trombocitemia essencial (TE).

► Limitações

- Os resultados desse teste genético podem ser afetados por rearranjos do DNA, transfusão sanguínea, transplante de medula óssea ou outros eventos raros.

Digoxina

► Definição

- Glicosídeo cardíaco derivado de *Digitalis lanata*, que consiste em um núcleo esteroide e uma lactona acoplada a componentes açúcares
- Outro nome: Lanoxin®
- **Faixa terapêutica normal:** > 0,8 a 2,0 ng/mL (1,2 a 2,6 mmol/L).

► Uso

- Tratamento da ICC e da fibrilação/flutter atrial.

► Interpretação

- **Faixa tóxica:** > 2,5 ng/mL; todavia, 10% dos pacientes podem exibir toxicidade com < 2 ng/mL
- Pode-se observar a ocorrência de toxicidade com concentrações séricas mais baixas se o paciente apresentar hipopotassemia, hipercalcemia, hipomagnesemia, hipoxia e doença cardíaca
- Níveis elevados com a coadministração de:
 - Quinidina
 - Verapamil
 - Amiodarona
 - Indometacina
 - Ciclosporina A.

► Limitações

- Coletar a amostra de sangue dentro de 6 a 8 h (ou 8 a 24 h) após a última dose oral, depois do estado de equilíbrio dinâmico ter sido alcançado em 1 a 2 semanas
- A concentração tóxica pediátrica pode ser mais alta; o índice terapêutico é muito baixo (ou seja, pequena diferença entre as concentrações sanguíneas terapêuticas e tóxicas). Entretanto, cerca de 10% dos pacientes apresentam concentrações séricas de 2 a 4 ng/mL, sem qualquer evidência de toxicidade. Com uma dose de 0,25 mg/dia, a concentração sérica média é de $1,2 \pm$ ng/mL; com uma dose de 0,5 mg/dia, a concentração sérica média é de $1,5 \pm 0,4$ ng/mL; e, com uma dose de 0,1 mg/dia, alcança 17 ± 6 ng/mL. Uma dose de folha de digital de 0,1 g/dia produz a mesma concentração sérica de 0,1 mg/dia de digitoxina cristalina. Há evidências ECG de toxicidade em 1/3 a 2/3 dos pacientes, sem qualquer sinal ou sintoma
- Os resultados falsamente baixos podem ser devidos à espirolactona
- Substâncias endógenas semelhantes à digoxina podem produzir resultados positivos no teste de indivíduos que não receberam o fármaco, particularmente em casos de:
 - Uremia
 - Estados agônicos graves e *post-mortem* – consequentemente, uma concentração *post-mortem* elevada pode não ter sido alta antes da morte, e uma concentração *post-mortem* normal sugere que a concentração *antemortem* não foi tóxica
- Como a maioria dos métodos mede tanto substâncias endógenas semelhantes à digoxina quanto metabólitos inativos da digoxina, o monitoramento terapêutico deve ser realizado principalmente para avaliar a aderência do paciente ao tratamento e confirmar a toxicidade farmacológica
- Testes: bioensaio, determinação do receptor de Na⁺K⁺-ATPase, colorimetria, fluorometria, HPLC, cromatografia gasosa, ensaio enzimático, imunoensaio, CL/EM
- O imunoensaio constitui a metodologia mais amplamente usada: RIA, FPIA, EIA, quimioluminescência
 - Fatores que confundem na análise de baixas concentrações, núcleo semelhante a esteroides, fatores imunorreativos endógenos semelhantes à digoxina (observados em pacientes com insuficiência renal, doença hepática, infarto do miocárdio, recém-nascidos, gestação, hipertensão, exercício vigoroso, expansão de volume), metabólitos da digoxina, presença de antídoto (FAB)
 - Os imunoensaios exibem uma reatividade cruzada de < 5% com a digitoxina e digoxigenina e de 80 a 100% com os metabólitos da digoxigenina, bi e monodigitoxosídeo
 - A Hb, os lipídios e a bilirrubina normalmente não interferem.

Dímeros D

► Definição

- Os dímeros D plasmáticos são produtos da fibrina produzidos pela ação da plasmina sobre fragmentos de fibrina D de ligação cruzada, indicando que o mecanismo da coagulação foi ativado e que houve formação de trombina. Embora seja um marcador direto de fibrinólise ativa, trata-se de um marcador indireto, porém de grande utilidade, da coagulação continuada
- **Valores de referência:** < 0,2 µg/mL para o teste do látex; < 1,1 mg/L para o teste imunoturbidimétrico ultrasensível.

► Uso

- Dispõe-se de dois testes para dímeros D, cada um com aplicação diferente
 - O dímero D por aglutinação com látex tem uma sensibilidade relativamente baixa; consequentemente, não é positivo nos coágulos isolados, porém apresenta-se elevado quando há formação de múltiplos coágulos. Por esse motivo, demonstrou ser o teste mais específico e sensível para o diagnóstico de CID
 - O dímero D ultrasensível é realizado por ELISA ou por técnicas imunoturbidimétricas, que possibilitam a sua quantificação precisa. Em virtude de sua extrema sensibilidade, torna-se elevado na presença de coágulos isolados
 - Seu principal valor reside na sua alta capacidade preditiva negativa, visto que um dímero D ultrasensível negativo afasta a possibilidade de eventos tromboembólicos com uma certeza que se aproxima de 100% (dependendo da metodologia e do equipamento empregados). Embora se disponha de métodos POC, eles têm valores preditivos negativos ligeiramente mais baixos
 - Os valores elevados têm menos utilidade, embora elevações persistentes depois de 3 a 6 meses de anticoagulação após a ocorrência de evento tromboembólico possam sugerir uma alta probabilidade de eventos recorrentes.

► Interpretação

- O valor de corte para o dímero D ultrasensível é de < 1,1 mg/L (que varia de acordo com os métodos e o equipamento utilizados). Qualquer valor abaixo de 1,1 mg/L é considerado negativo e usado na maioria dos algoritmos diagnósticos para a exclusão de trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP)
- O dímero D com látex apresenta-se elevado em todas as situações com múltiplos coágulos, sendo o protótipo a CID. Quanto mais alto o título, mais grave pode ser a CID (ver coagulação intravascular disseminada, no Capítulo 10)

- O dímero D ultrasensível está elevado nas seguintes condições:
 - TVP e EP
 - CID
 - Insuficiência renal, hepática ou cardíaca
 - Câncer disseminado e gamopatias monoclonais
 - Gravidez
 - Lesão e cirurgia de grande porte
 - Idade avançada
 - Condições inflamatórias.

► Limitações

- O dímero D ultrasensível pode estar falsamente elevado ou diminuído em amostras de sangue hiperlipidêmicas ou muito turvas, bem como em pacientes tratados com anticorpos monoclonais murinos
- O FR pode fornecer resultados falso-positivos.

Dióxido de carbono, total

► Definição

- O dióxido de carbono total consiste em dióxido de carbono (CO₂) em solução ou ligado a proteínas, bicarbonato (HCO₃⁻), carbonato (CO₃²⁻) e ácido carbônico (H₂CO₃). Na prática, 80 a 90% ocorrem como HCO₃⁻; trata-se de um guia geral para a capacidade de tamponamento do organismo
- É habitualmente medido com eletrólitos na forma de painel
- **Valores de referência:**
 - 0-2 anos: 20 a 25 mmol/ℓ
 - 2-16 anos: 22 a 28 mmol/ℓ
 - > 16 anos: 24 a 32 mmol/ℓ.

► Uso

- Para avaliar o sistema de tamponamento total de CO₃²⁻ no corpo, bem como o equilíbrio acidobásico.

► Interpretação

Valores elevados

- Acidose respiratória com retenção de CO₂
- Alcalose metabólica (p. ex., vômitos prolongados)
- Obstrução das vias respiratórias
- Alcoolismo
- Aldosteronismo
- Distúrbios cardíacos
- Enfisema
- Embolia gordurosa
- Disfunção pulmonar
- Distúrbios renais.

Valores diminuídos

- Alcalose respiratória, como na hiperventilação
- Acidose metabólica (p. ex., diabetes com cetoacidose)
- Cetose alcoólica
- Desidratação
- Diarreia
- Traumatismo cranioencefálico
- Febre alta
- Distúrbios hepáticos
- Hiperventilação
- Síndromes disabsortivas
- Inanição e uremia.

► Limitações

- Os antiácidos, a corticotropina, os diuréticos mercuriais e tiazídicos e o bicarbonato de sódio aumentam os níveis sanguíneos
- A acetazolamida, o cloreto de amônio, o ácido acetilsalicílico, os diuréticos clorotiazídicos, a meticilina, o para-aldeído e a tetraciclina diminuem os níveis sanguíneos
- As altitudes elevadas diminuem os valores
- A hipertermia aumenta os níveis sanguíneos.

Doença de Gaucher, análise molecular do DNA

► Definição

- Esse exame identifica mutações no gene da β-glicosilceramidase (*GBA*) em portadores e indivíduos acometidos. A atividade enzimática da glicosilceramidase está muito baixa nos indivíduos afetados, porém não é recomendada para detecção de portadores da mutação do gene *GBA*. O teste para portadores consiste em análise do DNA à procura do gene *GBA*
- **Valores de referência:** negativo ou nenhuma mutação encontrada.

► Uso

- Existem dois grupos de testes:
 - Análise dirigida para mutação:
 - Pannel de quatro mutações comuns, compreendendo a *N370S*, *L444P*, *84GG IVS2+1*
 - Painéis mais extensos incluem mutações raras, como:
 - *V394L*, *D409H*, *D409V*, *R463C*, *R463H*, *R496H*, deleção de 55-bp (éxon 9)
 - **Análise de sequência:** a análise de toda a região de codificação e limites éxon-íntron é útil para a identificação de alelos mutantes raros associados à DG
- O teste genético molecular para *GBA* é realizado para:
 - Diagnóstico confirmatório em indivíduos sintomáticos
 - Teste de portador para judeus asquenaze
 - Teste de portador para parentes de alto risco de indivíduos acometidos
 - Diagnóstico pré-natal – quando são detectadas mutações em ambos os pais.

► Limitações

- Os resultados de um teste genético podem ser afetados por rearranjos do DNA, transfusão sanguínea, transplante de medula óssea ou outros eventos raros.

Doença de Tay-Sachs, análise molecular do DNA

► Definição

- A análise molecular do DNA para detecção da doença de Tay-Sachs (DTS) identifica mutações no gene da beta-hexosaminidase A, porém deve ser combinada com o ensaio de atividade da enzima hexosaminidase A (HEX A) para o diagnóstico de DTS. A atividade enzimática da HEX A constitui o principal método para o diagnóstico de DTS ou a identificação de portadores
- A atividade da HEX A é determinada pela razão entre a HEX A e a hexosaminidase total e pode ser determinada no soro de mulheres que não estão grávidas e que não estão em uso de contraceptivos orais, soro de homens ou leucócitos de todos os indivíduos
- **Valores de referência:** negativo ou nenhuma mutação encontrada.

► Uso

- Existem dois grupos de testes:
 - Análise direcionada para a mutação
 - Pannel de seis mutações que compreendem:
 - 1278insTATC IVS12 + 1G>C, G269S: as mutações mais comuns em judeus asquenaze
 - IVS9 + 1G →A: mutação encontrada em não judeus
 - R247W e R249W: os dois alelos de pseudodeficiência que não causam DTS, mas que reduzem a atividade enzimática da HEX A, quando medida pelo substrato sintético
 - Painéis mais abrangentes incluem mutações étnicas específicas como IVS7+1G>A; del 7,6 kb; R170Q; R170W; del F304/305 IVS5-2A>G
 - Análise de sequência: a análise de toda a região de codificação e limites éxon-íntron mostra-se útil para a identificação de alelos mutantes raros associados à DTS
- O teste genético molecular para DTS é realizado para:
 - Confirmação de diagnóstico clínico
 - Teste do estado de portador para indivíduos asquenaze
 - Teste do estado de portador para familiares de alto risco de indivíduos afetados
 - Confirmação de que a atividade enzimática reduzida da HEX A é causada por um alelo produtor de doença, e não por um alelo de pseudodeficiência, R247W ou R249W. Cerca de 35% dos indivíduos não judeus e 2 a 4% dos indivíduos judeus identificados como heterozigotos pelo teste da enzima HEX A são portadores de um alelo de pseudodeficiência
 - Diagnóstico pré-natal: quando são conhecidas as mutações dos genitores
 - Identificação para aconselhamento genético de alelos causadores de doença específica em indivíduos afetados e portadores.

► Limitações

- Os resultados de um teste genético podem ser afetados por rearranjos do DNA, transfusão sanguínea, transplante de medula óssea ou outros eventos raros.

Enolase neurônio-específica (NSE)

► Definição

- Trata-se de um marcador sérico específico para a família de tumores neuroendócrinos da série captação de precursor de aminas e descarboxilação, que inclui neuroblastoma, retinoblastoma, carcinoma medular da tireoide, carcinoide, carcinoma de células pancreáticas, feocromocitoma e carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC)
- **Valores de referência:** 3,7 a 8,9 µg/ℓ.

► Uso

- Marcador de acompanhamento em pacientes com tumores secretores de NSE de qualquer tipo
- Exame complementar no diagnóstico de CPPC
- Exame complementar no diagnóstico de carcinoides, tumores de células das ilhotas e neuroblastomas
- Exame complementar na avaliação de pacientes comatosos.

► Interpretação

- A NSE está aumentada no neuroblastoma e no CPPC.

► Limitações

- Todos os resultados do teste da NSE devem ser considerados dentro do contexto clínico, e deve-se suspeitar de interferências ou elevações artificiais se os resultados do teste da NSE não estiverem de acordo com o quadro clínico ou outros testes
- A hemólise pode resultar em elevação artificial significativa da NSE, visto que os eritrócitos contêm NSE

- O tratamento com inibidores da bomba de prótons, a anemia hemolítica, a insuficiência hepática e a insuficiência renal terminal também podem resultar em elevações artificiais da NSE
- Quando o teste da NSE for realizado para diagnóstico ou acompanhamento de tumor, a ocorrência de crise epiléptica, a lesão cerebral, a encefalite, o AVE e a demência rapidamente progressiva podem produzir resultados falso-positivos. Por outro lado, quando o teste da NSE é realizado para ajudar no diagnóstico neurológico, os tumores secretores de NSE podem representar uma fonte de resultados falso-positivos
- Os valores da NSE podem variar significativamente entre métodos/ensaios. O acompanhamento seriado deve ser realizado com o mesmo ensaio. Se houver uma mudança de ensaio, é preciso redefinir os valores basais do paciente.

Ensaio para mutação molecular da protrombina G20210A

► Definição

- A mutação da protrombina *20210G>A* no gene *F2* está associada a níveis plasmáticos elevados de protrombina e a risco aumentado de trombose venosa. A heterozigose para a mutação *20210G>A* da protrombina está associada a um aumento de aproximadamente 3 vezes no risco de trombose venosa. A homozigose para essa mutação é rara, porém o risco associado de trombose venosa tende a ser maior do que o risco para heterozigoto
- Outros fatores podem aumentar ainda mais o risco de trombose
- **Valores normais:** negativo ou nenhuma mutação encontrada.

► Uso

- O teste da protrombina G20210A deve ser realizado nos seguintes casos:
 - Primeiro episódio de tromboembolia venosa (TEV) antes dos 50 anos de idade
 - Primeira TEV não provocada em qualquer idade
 - História de TEV recorrente
 - Trombose venosa em locais incomuns, como veias cerebrais, mesentéricas, porta ou hepáticas
 - TEV durante a gravidez ou o puerpério
 - TEV associada ao uso de contraceptivos orais ou à terapia de reposição hormonal
 - Primeiro episódio de TEV em qualquer idade em indivíduo com parente de 1º grau com TEV antes dos 50 anos de idade
 - Mulheres com perda fetal inexplicável antes da 10ª semana de gestação
- O teste da protrombina G20210A pode ser considerado nos seguintes casos:
 - Mulheres com início precoce inexplicável de pré-eclâmpsia grave, descolamento prematuro da placenta ou atraso significativo do crescimento intrauterino
 - Primeiro episódio de TEV relacionado com tamoxifeno ou outros moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (MSRE)
 - Mulheres fumantes antes dos 50 anos de idade com infarto do miocárdio
 - Indivíduos com mais de 50 anos de idade com primeiro episódio provocado de TEV na ausência de neoplasia maligna ou de dispositivo intravascular
 - Familiares adultos assintomáticos de probandos com 1 ou 2 alelos conhecidos da protrombina *G20210A*, particularmente aqueles com história familiar positiva de TEV em idade jovem
 - Mulheres assintomáticas, parentes de probandos com trombofilia por protrombina conhecida, que estão grávidas ou que estão considerando o uso de contraceptivos orais ou que planejam uma gravidez
 - Mulheres com perda fetal recorrente inexplicável no 1º trimestre, com ou sem perda no 2º ou 3º trimestre
 - Crianças com trombose arterial.

► Limitações

- Os resultados de um teste genético podem ser afetados por rearranjos do DNA, transfusão sanguínea, transplante de medula óssea ou outros eventos raros.

Ensaio para mutação na hemocromatose hereditária

► Definição

- O teste para hemocromatose hereditária (HH) identifica mutações no gene *HFE*. As mutações *HFE* exibem penetrância incompleta; consequentemente, o genótipo *HFE* não pode ser usado como único critério diagnóstico da doença. A maioria dos pacientes com HH (aproximadamente 80 a 90%) é homozigota para a mutação *C282Y*. Menos de 2% de todos os heterozigotos compostos *C282Y/H63D* irão desenvolver HH. Outros genótipos descritos em associação a um diagnóstico clínico de HH incluem heterozigose composta para *C282Y/S65C* e homozigose para *H63D*
- **Valores normais:** negativo ou nenhuma mutação detectada.

► Uso

- O teste para *HFE* é realizado como:
 - Exame complementar confirmatório
 - Teste preditivo para parentes de alto risco
 - Teste para estado de portador (para a identificação de heterozigotos)
 - Diagnóstico pré-natal (raramente efetuado)
- Existem dois grupos de testes:
 - Testes para análise de mutações específicas para apenas 2 (*C282Y*, *H63D*) ou 3 (*C282Y*, *H63D* e *S65C*) mutações no gene *HFE*
 - Análise de sequência: análise de toda a região de codificação – teste para a identificação de alelos mutantes raros.

► Limitações

- Os resultados de um teste genético podem ser afetados por rearranjos do DNA, transfusão sanguínea, transplante de medula óssea ou outros eventos raros.

Enzima conversora de angiotensina (ECA, quinase II)

► Definição

- A produção de ECA ocorre principalmente nas células epiteliais do leito pulmonar. Quantidades menores são encontradas nos vasos sanguíneos e no tecido renal, onde a ECA converte a angiotensina I em angiotensina II; essa conversão ajuda a regular a pressão arterial
- A angiotensina II estimula o córtex suprarrenal a produzir aldosterona. A aldosterona ajuda os rins a manter o equilíbrio hídrico, retendo o sódio e promovendo a excreção de potássio
- **Valores de referência:** 8 a 53 U/l.

► Uso

- Avaliação de pacientes com suspeita de sarcoidose
- Avaliação da gravidade e atividade da sarcoidose
- Avaliação da hipertensão arterial
- Avaliação da doença de Gaucher.

► Interpretação

Valores elevados

- Sarcoidose pulmonar ativa (50 a 75% dos pacientes, porém apenas 11% com doença inativa)
- Doença de Gaucher (100%)
- DM (> 24%)
- Hiperparatireoidismo (81%)
- Hanseníase (53%)
- Doença renal crônica
- Cirrose (25%)
- Silicose (> 20%)
- Beriliose (75%)
- Amiloidose
- TB
- Doenças do tecido conjuntivo
- Hipertireoidismo não tratado
- Doença fúngica, histoplasmose.

Valores diminuídos

- Neoplasias pulmonares muito avançadas
- Anorexia nervosa associada ao hipotireoidismo.

► Limitações

- A taxa de resultados falso-positivos é de 2 a 4%
- Os níveis podem estar normais no linfoma e no câncer de pulmão
- Os níveis séricos de ECA estão significativamente reduzidos nos usuários de inibidores da ECA (p. ex., enalapril e captopril)
- O intervalo de referência para crianças e adolescentes pode ser até 50% maior do que amostras de adultos
- Foram relatadas anormalidades dos níveis séricos de ECA em 20 a 30% das variantes de α 1-antitripsina (tipos MZ, ZZ e MS Pi), porém em apenas cerca de 1% dos indivíduos com o tipo MM Pi normal. Há evidências de que a intoxicação pelo paraquat (em virtude de seu efeito sobre o endotélio capilar pulmonar) esteja associada a níveis séricos elevados de ECA.

Eritrócitos: contagem e morfologia

► Definição e uso

- A contagem de eritrócitos (hemácias) faz parte do HC obtido por contadores automáticos
- É menos útil do que a Hb ou o Ht
- **Valores de referência:** 4,2 a 5,4/ $\mu\ell$ em mulheres e 4,4 a 6,0/ $\mu\ell$ em homens (valores fornecidos por contadores automáticos em uma população adulta aleatória)
 - São relatados diferentes valores para recém-nascidos, lactentes e crianças até alcançar a idade adulta
 - Os contadores automáticos ajustam os valores normais de acordo com os grupos etários.

► Interpretação

- A contagem de eritrócitos é interpretada juntamente com os índices eritrocitários, a hemoglobina e o hematócrito.

Valores elevados

- Alguns tipos de neoplasia mieloproliferativa (p. ex., policitemia vera [ver Capítulo 10])
- Desidratação grave. As contagens de eritrócitos podem estar *apropriadamente* diminuídas ou aumentadas em certos estados fisiológicos.

Valores diminuídos

- Vários tipos de anemia (ver Capítulo 10).

Morfologia anormal dos eritrócitos

- É sinalizada por contadores automáticos, levando ao exame microscópico de esfregaços de sangue periférico corados (ver a seguir)
- As anormalidades (Tabelas 2.30, 2.31) podem ser específicas de determinadas condições (p. ex., esferócitos nas anemias hemolíticas, células falciformes nas anemias falciformes), ou podem fornecer informações, porém não serem específicas. A *anisocitose* refere-se à variação de tamanho dos eritrócitos, a *poiquilocitose*, à variação de sua morfologia; e a *policromasia*, à coloração azulada dos eritrócitos, refletindo reticulócitos (ver mais adiante).

Tabela 2.30	Formatos anormais dos eritrócitos.	
Formato	Descrição	Condições
Acantócitos	Espículas pontudas na membrana de comprimento irregular	Hereditárias: acantocitose na abetalipoproteinemia Adquiridas: pós-esplenectomia, doença hepática fulminante, má absorção
Células mordidas (hemoglobina precipitada [corpúsculos de	Eritrócitos com ausência de um fragmento periférico em semicírculo	Hemólise devido a certos fármacos, com ou sem deficiência de G6PD; hemoglobina instável

Heinz])		
Eritrócitos crenados	Preservação da palidez central	Uremia, doença hepática, células de fator <i>rhesus</i> nulo, deficiência de fosfoquinase, anorexia nervosa, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipoesplenismo
Equinócitos	Espículas uniformes obtusas	Semelhantes aos eritrócitos crenados podem ser artefatos
Eliptócitos/ovalócitos	Eritrócitos ovais	Eliptocitose hereditária, deficiência de ferro, traço falciforme, talassemias, doença da HbC; anemias megaloblásticas
Cristaloides de HbC	Inclusões de cristais romboides nos eritrócitos	Traço ou doença da HbC
Leptócitos	Eritrócitos hipocrômicos planos, delgados, semelhantes à água	Doença hepática obstrutiva, talassemia
Macrócitos	Eritrócitos maiores do que o normal, bem preenchidos com hemoglobina	Macrócitos ovais nas anemias megaloblásticas; macrócitos redondos na doença hepática Eritropoese aumentada
Micrócitos	VCM diminuído (eritrócito menor do que o normal)	Anemias hipocrômicas com reservas de ferro deficientes
Microesferócitos		Artefatos; geladura intensa
Aglutinação eritrocitária	Agregação dos eritrócitos devido a anticorpos IgM	Criaglutininas, mais comumente <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ; mononucleose infecciosa
Formação de <i>rouleaux</i>	Aparência de pilhas de moedas	Hiperproteinemias, particularmente mieloma múltiplo e linfoma plasmocítico do tipo IgM; mais frequentemente um artefato
Esquistócitos (destruição mecânica dos eritrócitos na circulação)	Eritrócitos em forma de capacete ou fragmentados, distorcidos	Anemias hemolíticas micro ou macroangiopáticas (artérias de pequeno e grande calibre); próteses de valvas cardíacas, doença valvar grave ou grandes ateromas, CID, TTP, deficiência grave de ferro, anemias megaloblásticas, queimaduras graves, rejeição de transplante renal, pós-quimioterapia, picada de serpentes, anormalidades hereditárias da espectrina das membranas eritrocitárias
Células falciformes (drepanócitos)	Eritrócitos espiculados bipolares, pontiagudos em ambas as extremidades (semelhantes a uma foice)	Anemia falciforme (ausentes no traço falciforme, a não ser que induzidos por redução do oxigênio)
Esferócitos (perda da membrana eritrocitária)	Aumento da CHCM, VCM habitualmente diminuído; células esféricas com aparência densa e sem palidez central	Esferocitose hereditária, anemias hemolíticas autoimunes, transfusão recente de hemácias
Estomatócitos	Deformidade semelhante a uma boca, com palidez central em forma de fenda	Estomatocitose hereditária, doença do fator <i>rhesus</i> nulo, anemia hemolítica imune, alcoolismo agudo, certos fármacos (fenotiazinas); frequentemente artefatos
Células em alvo (aumento da razão entre área de superfície e volume do eritrócito)	Aspecto semelhante a um alvo, frequentemente hipocrômicas; fragilidade osmótica diminuída	Talassemias, doença ou traço da HbC, HbD e E; anemia ferropriva; doença hepática; pós-esplenectomia; artefatos
Células em lágrima (dacriócitos)	Eritrócitos distorcidos em forma de lágrima	Mielofibrose primária; anemia mielotísica; outras neoplasias mieloproliferativas ou síndromes mielodisplásicas; β -talassemia major; deficiência de ferro; condições com corpúsculos de Heinz

Tabela 2.31		Inclusões de eritrócitos.
Tipo de eritrócito	Descrição	Associação à doença
Pontilhado basófilo	Inclusões basofílicas pontilhadas compostas de ribossomos (RNA) precipitados	Vários tipos de anemias, talassemias; grosseiro na intoxicação pelo chumbo
Anéis de Cabot	Inclusão circular, azulada e filiforme com pontos	Ocasionalmente nas anemias megaloblásticas e hemolíticas graves, infecções maciças, pós-esplenectomia
Corpúsculos de Heinz	Precipitados de hemoglobina desnaturada fixados à membrana do eritrócito; exige corantes supravitais (p. ex., cristal violeta) para visualização	Deficiência de G6PD, metemoglobina redutase, anemias hemolíticas induzidas por fármacos, hemoglobina instável (p. ex., hemoglobina Zurique), pós-esplenectomia; podem ser artefatos
Corpúsculos de Howell-Jolly	Remanescentes nucleares de DNA; 1 ou raramente 2 corpúsculos esféricos não refráteis, púrpura escuros, localizados na periferia dos eritrócitos	Pós-esplenectomia, anemias megaloblásticas, talassemia, mielodisplasia, intoxicação por chumbo
Microrganismos em esfregaços, fora dos eritrócitos	Morfologia específica	<i>Wuchereria bancrofti</i> ; <i>Brugia malayi</i> ; <i>Loa loa</i> ; <i>Trypanosoma brucei gambiense</i> , <i>T. cruzi</i> e <i>T. rhodesiense</i> ; <i>Borrelia recurrentis</i>
Microrganismos no interior dos eritrócitos	Formatos específicos	Trofozoítas de <i>Plasmodium</i> ; babesiose; outros microrganismos
Corpúsculos de Pappenheimer	Grânulos de ferro não heme sideróticos localizados na periferia do eritrócito; mais bem visualizados com coloração pelo azul da Prússia	Anemias sideroblásticas, sobrecarga de ferro, talassemia, intoxicação por chumbo, pós-esplenectomia

Limitações

- Circunstâncias do paciente (p. ex., vômitos ou diarreia)
- Outros fatores pré-analíticos
 - A leucocitose pronunciada aumenta marginalmente a contagem de eritrócitos

- A coleta inapropriada de sangue constitui uma importante fonte de erros pré-analíticos. Por exemplo, o enchimento inapropriado do tubo de ensaio resulta em excesso de anticoagulante, diluindo, assim, o sangue, e diminuindo os parâmetros eritrocitários
- As temperaturas muito baixas podem lisar os eritrócitos. O sangue anticoagulado pode ser armazenado a 4°C durante 24 h; todavia, depois desse intervalo, os resultados tornam-se cada vez mais alterados.

Esfregaço de sangue periférico

► Definição

- A principal finalidade do exame de esfregaço de sangue periférico (ESP) consiste em obter contagens diferenciais dos leucócitos e pesquisar a morfologia das células sanguíneas. Os ESP são mais úteis para a rápida identificação de anemias, leucemias e anormalidades plaquetárias.

► Uso

- O sangue coletado para hemograma completo é preparado manualmente (ou por equipamento automático); espalha-se uma fina camada de sangue em uma lâmina de vidro e, em seguida, efetua-se uma coloração com corantes especiais para exames microscópicos. O esfregaço de sangue periférico também é examinado à procura de microrganismos. Quando há suspeita de malária, o esfregaço de sangue periférico (esfregaço fino) é mais útil para o achado e a identificação de parasitos (gota espessa: técnica de concentração pela qual um grande volume de sangue é colocado em uma pequena área – usada nos casos em que há poucos parasitos)
- Os corantes especiais podem contribuir, fornecendo informações diagnósticas adicionais:
 - Fosfatase alcalina leucocitária (neutrófilos): a faixa normal é de 11 a 95. Trata-se de um valor absoluto obtido pela contagem dos grânulos dos leucócitos ao microscópio. É usada principalmente para diferenciar a LMC da leucocitose de outras etiologias. Apresenta-se diminuída nas células mielóides de pacientes com LMC e em alguns casos de síndrome mielodisplásica, bem como na anemia perniciosa e na HPN. Está aumentada nas reações leucemoides e neoplasias mieloproliferativas
 - Mieloperoxidase: cora os grânulos primários dos neutrófilos e os grânulos secundários dos eosinófilos, identificando a linhagem mielóide (útil para a identificação da linhagem blástica nas leucemias)
 - A coloração específica (naftol AS-D cloroacetato esterase) identifica células da série mielóide, mas não monócitos ou linfócitos
 - A esterase inespecífica (α -naftil butirato ou α -naftilacetato) identifica as células monocíticas, mas não cora os granulócitos nem os eosinófilos. Esses dois corantes são empregados para identificar a linhagem leucêmica
 - Coloração para ferro (reação do azul da Prússia). Identifica o ferro nas hemácias nucleadas, na forma de siderócitos ou sideroblastos em anel (síndromes mielodisplásicas, Capítulo 10); identifica também os corpúsculos de Pappenheimer nos eritrócitos (Tabela 2.31).
 - Ácido periódico de Schiff (PAS): detecta glicogênio intracelular e mucossubstâncias neutras, que são encontradas na maioria das células hematopoéticas. Mostra-se útil no diagnóstico da eritroleucemia, devido à intensidade de sua coloração difusa nas células eritroides primitivas.

► Limitações

- Os esfregaços inadequadamente preparados podem ser difíceis de avaliar de modo acurado.

Espermograma

► Definição

- O espermograma completo mede a concentração de espermatozoides (contagem), a motilidade e a morfologia dos espermatozoides de uma amostra de sêmen
- **Valores de referência:**
 - Contagem: 70 a 80 milhões/ $m\ell$ (fertilidade crítica com nível de 20 milhões de espermatozoides/ $m\ell$)
 - Motilidade: > 50% progressivos (fertilidade crítica com nível de 30% progressivos)
 - Morfologia: > 30% de formato normal (critérios da OMS) ou > 14% de formato normal (critérios estritos de Kruger).

► Uso

- A análise do sêmen constitui o principal teste usado para infertilidade masculina na pesquisa de infertilidade de um casal. Infertilidade é um termo relativo, definido como a redução involuntária na capacidade de conseguir engravidar dentro de um período de 1 ano (10 a 17 ciclos, para ciclos que variam de 35 a 21 dias), que representa o 90º percentil de fertilidade normal
- A concentração de espermatozoides isoladamente também é usada para confirmar a efetividade da vasectomia.

► Interpretação

Valores elevados

- Não há limite superior definido.

Valores diminuídos

- Problemas anatômicos (p. ex., criptorquidia, varicocele)
- Condições clínicas (p. ex., caxumba pós-puberal, procedimentos cirúrgicos/câncer do colo da bexiga ou próstata ou testículo, pós-irradiação ou quimioterapia, DM)
- Medicação/fatores ambientais (p. ex., etanol; tabaco; esteroides anabolizantes; drogas ilícitas e gonadotoxinas, como solventes de dissulfeto de carbono, benzeno e glicol éteres; pesticidas dibromocloropropano e clordecona; e metais pesados, chumbo e metilmercúrio).

► Limitações

- O volume mínimo de amostra para exame microscópico é de 0,1 $m\ell$
- As amostras altamente viscosas podem afetar a acurácia dos resultados de concentração
- Recomenda-se, no mínimo, a realização de 2 análises, de preferência com intervalo de 1 mês, para corrigir a variação cíclica na contagem de espermatozoides. A coleta da amostra deve ser efetuada dentro de uma janela de 48 a 72 h de abstinência para maximizar a concentração média de células vivas.

Estradiol, não conjugado

► Definição

- O mais ativo dos estrogênios endógenos
- Outros nomes: estradiol 17 beta, E2
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.32.

Tabela 2.32

Valores de referência para estradiol, não conjugado.

Sexo e condição	Valores de referência (pg/mL)
Homens	< 20 a 47
Mulheres pós-menopausa	< 20 a 40
Mulheres não grávidas:	
Metade da fase folicular	27 a 122
Periovulatória	95 a 433
Metade da fase lútea	49 a 291

► **Uso**

- Tem valor, juntamente com as gonadotropinas, na avaliação de problemas menstruais e de fertilidade em mulheres
- Na avaliação da ginecomastia ou dos estados de feminização devido a tumores produtores de estrogênio, irregularidades do ciclo menstrual e maturidade sexual em mulheres, bem como no monitoramento da terapia com gonadotropina menopáusicas humana (Pergonal).

► **Interpretação****Valores elevados**

- Feminização em crianças
- Tumores produtores de estrogênio
- Ginecomastia
- Cirrose hepática
- Hipertireoidismo.

Valores diminuídos

- Hipogonadismo primário e secundário.

► **Limitações**

- Os contraceptivos orais inibem um aumento fisiológico
- Os níveis de estradiol em gestantes podem ser afetados por níveis elevados de estriol, como aqueles observados no 2º e no 3º trimestres de gestação.

Estrogênio/progesterona, receptores de► **Definição**

- Os receptores de estrogênio e de progesterona desempenham um papel na ativação transcricional dirigida por hormônios
- Outros nomes: ensaio do receptor de estrogênio (ERE), ensaio do receptor de progesterona (ERPG), proteína receptora de progesterona (PRP), proteína receptora de estrogênio (PRE).
- Valores de referência: (PRE, PRP)
 - Negativo: < 5% de núcleos corados
 - Limítrofe: 5 a 19% de núcleos corados
 - Positivo: 20% dos núcleos corados.

► **Uso**

- Identificação de pacientes com câncer de mama que provavelmente irão responder à terapia hormonal aditiva ou ablativa.

► **Interpretação**

Ver Tabela 2.33.

Tabela 2.33	Porcentagem de pacientes que respondem à terapia hormonal com base nos resultados dos ensaios e receptores de estrogênio e de progesterona.	
Porcentagem de resposta à terapia hormonal	Proteína receptora de estrogênio (PRE)	Proteína receptora de progesterona (PRP)
75 a 80	Positiva	Positiva
40 a 50	Positiva	Negativa
25 a 30	Negativa	Positiva
10	Negativa	Negativa

► **Limitações**

- O teste é realizado em tecido fixado com formol e embebido em parafina
- O estado dos receptores é influenciado pela idade
- A definição de positivo e negativo pode variar de um laboratório para outro, devido ao tratamento tecidual e de anticorpo e à especificidade dos anticorpos.

► **Leitura sugerida**

Ogawa Y, Moriya T, Kato Y, et al. Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy. *Breast Cancer*. 2004;11(3):267–275.

Estrogênios (totais), soro► **Definição**

- Os estrogênios estão envolvidos no desenvolvimento e na manutenção do fenótipo feminino, na maturação das células germinativas e na gravidez. São também importantes para muitos outros processos não específicos do sexo, incluindo crescimento, maturação do sistema nervoso, metabolismo/remodelagem do osso e responsividade endotelial
- Os dois principais estrogênios biologicamente ativos em mulheres não grávidas e homens são a estrona (E1) e o estradiol (E2). Um terceiro estrogênio bioativo,

o estriol (E3), é o principal estrogênio da gravidez, embora não desempenhe nenhum papel significativo em mulheres não grávidas ou homens

• **Valores de referência:** ver Tabela 2.34.

Tabela 2.34		Valores de referência dos estrogênios.	
Estradiol (espectrometria de massa em Tandem)			
<i>Intervalos de referência: crianças (pg/mL)</i>			
Estágio de Tanner	Menino	Menina	
I	< 8	< 56	
II	< 10	2 a 133	
III	1 a 35	12 a 277	
IV e V	3 a 35	2 a 259	
Idade (anos)	Sexo masculino	Sexo feminino	
7 a 9	< 7	< 36	
10 a 12	< 11	1 a 87	
13 a 15	1 a 36	9 a 249	
16 a 17	3 a 34	2 a 266	
<i>Intervalos de referência: adultos (pg/mL)</i>			
> 18 anos	Homens	Mulheres	
	10 a 42	Pré-menopausa:	
		Folicular inicial: 30 a 100	
		Folicular tardia: 100 a 400	
		Lútea: 50 a 150	
		Pós-menopausa:	
		2 a 21	
Estrona (espectrometria de massa em tandem)			
<i>Intervalos de referência: crianças (pg/mL)</i>			
Estágio de Tanner	Menino	Menina	
I	< 7	< 27	
II	< 11	1 a 39	
III	1 a 31	8 a 117	
IV e V	2 a 30	4 a 109	
Idade (anos)	Sexo masculino	Sexo feminino	
7 a 9	< 7	< 20	
10 a 12	< 11	1 a 40	
13 a 15	1 a 30	8 a 105	
16 a 17	1 a 32	4 a 133	
<i>Intervalos de referência: adultos (pg/mL)</i>			
> 18 anos	Homens	Mulheres	
	9 a 36	Pré-menopausa:	
		Folicular inicial: < 150	
		Folicular tardia: 100 a 250	
		Lútea: < 200	
		Pós-menopausa:	
		3 a 32 pg/mL	
Estrogênios, total (por cálculo)			
<i>Intervalos de referência: crianças (pg/mL)</i>			
Estágio de Tanner:	Menino	Menina	
I	1 a 11	1 a 86	
II	1 a 19	3 a 169	
III	3 a 61	23 a 351	
IV e V	4 a 62	8 a 341	
Idade (anos)	Sexo masculino	Sexo feminino	
7 a 9	< 10	1 a 48	
10 a 12	1 a 19	2 a 116	
13 a 15	3 a 62	15 a 333	
16 a 17	4 a 64	6 a 354	
<i>Intervalos de referência: adultos (pg/mL)</i>			
18 anos	Homens	Mulheres	
	19 a 69	Pré-menopausa:	
		Folicular inicial: 30 a 250	
		Folicular tardia: 200 a 650	
		Lútea: 50 a 350	
		Pós-menopausa:	
		5 a 52	

- Estado global dos estrogênios em mulheres ou homens
- Precisa ser interpretado de acordo com a fase do ciclo menstrual.

► Interpretação

Valores elevados

- Tumores produtores de estrogênio (p. ex., tumor de células da camada granular, tumor de células tecais, luteoma), secundários à estimulação por tumores produtores de hCG (p. ex., teratoma, teratocarcinoma)
- Gravidez
- Ginecomastia.

Valores diminuídos

- Insuficiência ovariana
- Hipofunção primária do ovário:
 - A ooforite autoimune é a causa mais comum; habitualmente associada a outras endocrinopatias autoimunes (p. ex., tireoidite de Hashimoto, doença de Addison, DM do tipo 1); pode causar menopausa prematura
 - Síndrome do ovário resistente
 - Tóxica (p. ex., irradiação, quimioterapia)
 - Infecção (p. ex., caxumba)
 - Tumor (primário ou secundário)
 - Mecânica (p. ex., traumatismo, torção, excisão cirúrgica)
 - Genética (p. ex., síndrome de Turner)
 - Menopausa
- Hipofunção secundária do ovário: distúrbios do eixo hipotálamo-hipófise.

Estrona

► Definição

- A estrona (E1) é mais potente do que o estriol (E3), porém menos potente do que o estradiol (E2)
- A estrona é convertida em sulfato de estrona e atua como reservatório, podendo ser convertida, quando necessário, no estradiol mais ativo
- A estrona é o principal estrogênio circulante em mulheres pós-menopausa
- Nas mulheres pré-menopausa, os níveis de estrona em geral acompanham paralelamente os do estradiol, aumentando gradualmente durante a fase folicular e alcançando um pico imediatamente antes da ovulação, com aumento secundário e menor durante a fase lútea. Depois da menopausa, os níveis de estrona não declinam tão drasticamente quanto os níveis de estradiol, possivelmente devido à conversão aumentada da androstenediona em estrona
- **Valores de referência:**
 - Crianças: ver Tabela 2.35
 - Adultos: ver Tabela 2.36.

Tabela 2.35	Intervalos de referência para estrona em crianças.	
	Meninos (pg/mL)	Meninas (pg/mL)
Estágio de Tanner		
I	< 7	< 27
II	< 11	1 a 39
III	1 a 31	8 a 117
IV e V	2 a 30	4 a 109
Idade (anos)		
7 a 9	< 7	< 20
10 a 12	< 11	1 a 40
13 a 15	1 a 30	8 a 105
16 a 17	1 a 32	4 a 133

Tabela 2.36	Intervalos de referência para estrona nos adultos.*
Mulheres	Homens
Pré-menopausa:	9 a 36 pg/mL
Folicular inicial: < 150 pg/mL	
Folicular tardia: 100 a 250 pg/mL	
Lútea: < 200 pg/mL	
Pós-menopausa: 3 a 32 pg/mL	
*18 anos e mais de idade.	

► Uso

- Diagnóstico de puberdade precoce e tardia
- Pesquisa de distúrbios suspeitos do metabolismo dos esteroides sexuais
- Na avaliação do risco de fratura em mulheres pós-menopausa.

► Interpretação

Valores elevados

- Possivelmente na síndrome do ovário policístico, tumores produtores de androgênio ou tumores produtores de estrogênio

- Possivelmente aumentada no sangramento vaginal pós-menopausa, devido à conversão periférica dos esteroides androgênicos. Níveis elevados de estrona podem estar associados a níveis aumentados de androgênios circulantes e sua conversão periférica subsequente.

Valores diminuídos

- Distúrbios herdados do metabolismo dos esteroides sexuais
- Feminização testicular.

▶ Limitações

- Variações diurnas significativas nos níveis plasmáticos
- A digoxina e os estrogênios aumentam os níveis plasmáticos.

Etilenoglicol

▶ Definição

- Líquido não volátil, de sabor doce, inodoro e incolor, encontrado em anticongelantes, agentes refrigerantes, equipamento antigelo, fluido de freio, detergentes e tintas
- Outro nome: 1,2-etanediol
- **Valores de referência:** nenhum; valor limite limiar para exposição ocupacional: 100 mg/m³.

▶ Uso

- Anticongelante
- Agente amolecedor e estabilizador
- Solvente.

▶ Interpretação

- A dose oral letal mínima para adultos é de aproximadamente 100 mL; é possível a ocorrência de toxicidade com concentrações séricas de > 250 mg/L.

▶ Limitações

- O propilenoglicol, um composto semelhante usado em preparações farmacêuticas, é menos tóxico
- O etilenoglicol pode causar acidose metabólica grave com aumento do hiato aniônico e hiato osmolal
- O etilenoglicol é metabolizado a glicaldeído, ácido glicólico, ácido glioxílico, ácido oxálico, ácido fórmico e dióxido de carbono. Esses ácidos podem interferir no teste de etilenoglicol e causar elevação de alguns imunoenaios para lactato/ácido láctico, triglicerídios
- Teste
 - Osmolalidade sérica
 - Amostra – soro ou plasma; evitar tubos separadores de soro e géis
 - Etilenoglicol
 - Cromatografia gasosa
 - CG/EM
 - Cromatografia líquida
 - Ensaio enzimático por “fermentação domiciliar” desenvolvidos para analisadores químicos
 - Limite de quantificação: 50 a 100 mg/L
 - Os métodos precisam ser extensamente validados para avaliação de coeluição potencial (interferência) de substâncias como ácido propiônico, propilenoglicol
 - Ácido glicólico
 - Como a toxicidade do etilenoglicol resulta dos metabólitos, foram desenvolvidos métodos de cromatografia gasosa e HPLC (CLAE) para esses ácidos orgânicos. Tipicamente, são necessários procedimentos separados para os ácidos comparados com etilenoglicol.

Excreção de iodo, urina de 24 h

▶ Definição

- O iodo é um componente essencial da T₄ e da T₃ e deve ser fornecido na dieta. O consumo inadequado de iodo resulta em produção inadequada dos hormônios da tireoide, e todas as consequências da deficiência de iodo derivam do hipotireoidismo associado. Entretanto, o excesso de iodeto também pode causar disfunção da tireoide. O bócio é a manifestação mais óbvia de deficiência de iodo. Um baixo consumo de iodo leva à produção reduzida de T₄ e T₃, resultando em aumento da secreção de tireotropina (TSH), em uma tentativa de restaurar a produção normal de T₄ e T₃

• Valores de referência:

- Grupos internacionais recomendam as seguintes concentrações urinárias medianas de iodo como melhor indicador isolado de nutrição de iodo nas populações:
 - Deficiência grave: 0 a 0,15 μmol/L (0 a 9 μg/L)
 - Deficiência moderada: 0,16 a 0,38 μmol/L (20 a 40 μg/L)
 - Deficiência leve: 0,40 a 0,78 μmol/L (50 a 99 μg/L)
 - Nutrição ideal de iodo: 0,79 a 1,56 μmol/L (100 a 199 μg/L)
 - Acima de um consumo adequado de iodo: 1,57 a 2,36 μmol/L (200 a 299 μg/L)
 - Consumo excessivo de iodo: 2,37 μmol/L (300 μg/L)
- A faixa na qual está a mediana é mais importante do que a quantidade precisa.

▶ Uso

- Diagnóstico de disfunção transitória da tireoide e de hipertireoidismo induzido por iodo
- Indicador bioquímico para avaliação do estado do iodo
- Monitoramento da taxa de excreção de iodo como índice de terapia de reposição diária com iodo
- Correlação da carga corporal total de iodo com estudos de captação de I¹³¹ na avaliação da função da tireoide.

▶ Interpretação

Valores elevados

- Excesso nutricional
- Exposição recente a fármaco ou meios de contraste.

Valores diminuídos

- Deficiência nutricional.

► Limitações

- Os níveis urinários de iodo são influenciados pelo sexo, pela idade, por fatores socioculturais e dietéticos, pelo uso concomitante de determinados medicamentos, pela localização geográfica e pela estação do ano
- Na maioria dos casos, fornece poucas informações úteis sobre o estado do iodo a longo prazo do indivíduo, visto que os resultados obtidos refletem apenas o consumo nutricional de iodo
- A administração de meios de contraste iodados e de fármacos contendo iodo, como amiodarona, produzem resultados elevados
- O gadolínio em altas concentrações interfere na maioria dos testes com metais. Em caso de administração de meio de contraste contendo gadolínio, não se deve coletar a amostra durante 48 h
- As amostras congeladas algumas vezes resultam em valores falsamente baixos.

► Leitura sugerida

International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. WHO. UNICEF. *Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. A Guide for Programme Managers*. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001.

Fármacos cardiovasculares (ver também digoxina)

► Definição

- Os fármacos cardiovasculares incluem os antiarrítmicos, o anticoagulante varfarina e os anti-hipertensivos, bem como o antagonista β -adrenérgico, o propranolol e a digoxina (ver anteriormente)
- **Valores terapêuticos normais:** ver Tabela 2.37.

Tabela 2.37		Fármacos cardiovasculares.		
Nome do fármaco				
Genérico	Nome comercial nos EUA	Prescrito para	Nível terapêutico	Nível tóxico potencial*
ANTIARRÍTMICOS				
Amiodarona	Cordarone®	Arritmias supraventriculares e ventriculares*	1,5 a 2,5 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$	$\geq 3,0 \mu\text{g}/\text{m}\ell$
Flecainida	Tambocor®	Arritmias ventriculares	0,2 a 1,0 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ [mínimo]	$> 1,0 \mu\text{g}/\text{m}\ell$
Lidocaína	Xylocaine®	Arritmias ventriculares (também para prevenção)	1,4 a 6,0 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$	$> 6,0 \mu\text{g}/\text{m}\ell$
Mexiletina	Mexitil®	Arritmias	0,5 a 2,0 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ [mínimo]	$> 1,5 \mu\text{g}/\text{m}\ell$
Procainamida (metabólito ativo: N-acetilprocainamida [NAPA])	Pronestyl®	Arritmias supraventriculares e ventriculares	Procainamida: 4 a 10 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ NAPA: 6 a 20 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$	Procainamida: $\geq 12 \mu\text{g}/\text{m}\ell$ NAPA: $> 30 \mu\text{g}/\text{m}\ell$
Quinidina	Duraquin®	Arritmias supraventriculares e ventriculares	1,5 a 4,5 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$	$> 10,0 \mu\text{g}/\text{m}\ell$
Verapamil (bloqueador dos canais de cálcio)	Calan®	Arritmias supraventriculares, angina de peito e hipertensão arterial	50 a 200 $\text{ng}/\text{m}\ell$ [nível sérico máximo]	$\geq 400 \text{ng}/\text{m}\ell$ [nível sérico máximo]
ANTICOAGULANTE				
Varfarina	Coumadin®	Antagonista sintético da vitamina K, atua como anticoagulante**	7 $\text{mg}/\text{d}\ell$	10 $\text{mg}/\text{d}\ell$
ANTI-HIPERTENSIVOS				
Diltiazem (bloqueador dos canais de cálcio)	Cardizem®	Angina de peito e hipertensão arterial***	40 a 200 $\text{ng}/\text{m}\ell$	
Nifedipino	Procardia®	Angina de peito e hipertensão arterial****	25 a 100 $\text{ng}/\text{m}\ell$	$> 100 \text{ng}/\text{m}\ell$
ANTAGONISTA BETA-ADRENÉRGICO				
Propranolol	Inderal®	Arritmias e hipertensão	30 a 250 $\text{ng}/\text{m}\ell$	

*Monitorar os níveis de TSH e T_4 durante a terapia.
**O tempo de protrombina é usado para avaliar a eficácia, tendo como INR-alvo: 2,0 a 3,0. Considerar o tratamento com varfarina a longo prazo de baixa intensidade (INR de 1,5 a 2,0) ou de intensidade padrão (INR de 2 a 3) para pacientes com eventos idiopáticos.
***O efeito sobre as plaquetas pode aumentar o tempo de sangramento.
****Diminuição da tolerância à glicose.
*As concentrações tóxicas não foram estabelecidas.

► Uso

- Tratamento de arritmias, hipertensão arterial, distúrbios da coagulação sanguínea e angina
- A maioria desses fármacos não é rotineiramente monitorada, visto que os efeitos clínicos geralmente não se correlacionam com os níveis séricos ou plasmáticos. A digoxina e a procainamida representam exceções notáveis
- Quando há necessidade de determinar as concentrações, foram desenvolvidos procedimentos específicos de cromatografia gasosa e HPLC (p. ex., procainamida/N-acetilprocainamida [NAPA], quinidina, mexiletina, diltiazem, verapamil, amiodarona e metabólito, varfarina). Os limites de quantificação variam de acordo com o fármaco e com a metodologia empregada

- Dispõe-se de imunoenaios (p. ex., FPIA) para a procainamida e a quinidina
- Além disso, lidocaína, diltiazem, verapamil e quinidina são qualitativamente detectáveis na urina com simples extração de fase sólida ou líquido-líquido alcalina, seguida de análise por CG/EM. Os limites de detecção variam de 50 a 250 ng/mL.

► Interpretação

- A rifampicina pode diminuir as concentrações séricas de verapamil.

► Limitações

- No caso da procainamida, as células devem ser separadas do plasma o mais rápido possível para evitar a perda do fármaco durante o armazenamento
- As amostras hemolisadas são inaceitáveis.

Fator de crescimento insulino-símile-I (IGF-I)

► Definição

- O IGF-I é secretado pelo hipotálamo; a sua liberação é mediada pelo hormônio do crescimento (GH) em muitos tecidos, particularmente os hepatócitos. Trata-se de uma cadeia polipeptídica simples de 70 resíduos de aminoácidos, com massa molecular de 7.649 daltons. É estruturalmente homólogo ao IGF-II e à insulina. O IGF-I circula principalmente em um complexo terciário de alto peso molecular com a proteína de ligação do IGF-3 (IGFBP-3) e subunidade acidolábil
- Os níveis plasmáticos de IGF-I são pouco detectáveis ao nascimento, exibem uma elevação gradual durante a infância, alcançam um pico no meio da puberdade, até aproximadamente 40 anos de idade e, em seguida, declinam gradualmente. Os níveis plasmáticos maternos aumentam durante a gravidez
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.38; 0 a 7 dias: < 26 ng/mL; 8 a 15 dias: < 41 ng/mL.

► Uso

- Diagnóstico de acromegalia e deficiência hipofisária; preferível ao GH, visto que é constante após a ingestão de alimento e durante o dia
- Ajuda a determinar a dose ideal de GH
- Triagem de outros distúrbios do crescimento
- Avaliação do estado nutricional
- Monitoramento da eficiência da reposição nutricional; indicador mais sensível do que a pré-albumina; índice de transferrina ou proteína de ligação do retinol.

► Interpretação

Valores elevados

- Acromegalia e gigantismo
- Gravidez (2 a 3 vezes os valores de não grávidas).

Tabela 2.38		Valores de referência do IGF-I.	
Idade (anos)		Faixa central de 95%	
16 dias a 1 ano		55 a 327	
2		51 a 303	
3		49 a 289	
4		49 a 283	
5		50 a 286	
6		52 a 297	
7		57 a 316	
8		64 a 345	
9		74 a 388	
10		88 a 452	
11		111 a 551	
12		143 a 693	
13		183 a 850	
14		220 a 972	
15		237 a 996	
16		226 a 903	
17		193 a 731	
18		163 a 584	
19		141 a 483	
20		127 a 424	
21 a 25		116 a 358	
26 a 30		117 a 329	
31 a 35		115 a 307	
36 a 40		109 a 284	
41 a 45		101 a 267	
46 a 50		94 a 252	
51 a 55		87 a 238	
56 a 60		81 a 225	
61 a 65		75 a 212	
66 a 70		69 a 200	
71 a 75		64 a 188	
76 a 80		59 a 177	
81 a 85		55 a 166	

Valores diminuídos

- Deficiência hipofisária
- Nanismo de Laron
- Anorexia ou desnutrição
- Doença aguda
- Insuficiência hepática
- Hipotireoidismo
- DM
- Envelhecimento normal.

Fator de crescimento insulino-símile-II

► Definição

- O fator de crescimento insulino-símile-II (IGF-II) é um peptídeo de 67 aminoácidos, de 7,5 kDa, que se acredita ser mediador de algumas das ações do hormônio do crescimento (GH). O IGF-II é estruturalmente homólogo ao IGF-I e à proinsulina. O IGF-II é secretado pelo fígado e por outros tecidos, e acredita-se que exerça ações mitogênicas e metabólicas nos locais de síntese ou próximo a eles. O IGF-II também aparece na circulação periférica, onde circula principalmente em um complexo terciário de alto peso molecular com a proteína de ligação do IGF-3 (IGFBP-3) e a subunidade acidolábil
- A proporção de IGF-II não ligado na circulação foi estimada em > 5%. Os níveis plasmáticos de IGF-II dependem de níveis adequados de GH e de outros fatores, incluindo nutrição adequada
- As ações do IGF-II são mediadas pela sua ligação a receptores específicos de superfície celular. Embora sua função fisiológica específica ainda não tenha sido definida, foi postulada que a inter-relação do IGF-I e do IGF-II com os diferentes receptores de superfície celular e as proteínas de ligação circulantes modula o crescimento dos tecidos
- **Valores de referência:**
 - Criança, pré-puberal: 334 a 642 ng/mL
 - Criança, puberal: 245 a 737 g/mL
 - Adulto: 288 a 736 ng/mL
 - Deficiência de GH: 51 a 299 ng/mL.

► Uso

- O IGF-II é um adjuvante do IGF-I na avaliação clínica dos distúrbios relacionados com o GH.

► Interpretação

Valores elevados

- Hipoglicemia associada a tumores não células das ilhotas
- Hepatoma
- Tumor de Wilms.

Valores diminuídos

- Deficiência de GH.

Fator reumatoide

► Definição

- O fator reumatoide (FR) é uma imunoglobulina presente no soro de 50 a 95% dos adultos com AR. Aparece no soro e no líquido sinovial dentro de vários meses após o início da AR e permanece por vários anos após a terapia. Os autoanticorpos são habitualmente da classe IgM, embora cerca de 15% dos casos de AR exibam a classe IgG. A maioria dos métodos só detecta a classe IgM
- **Valores de referência:** < 20 UI/mL.

► Uso

- Auxílio no diagnóstico de AR, particularmente quando o diagnóstico clínico é difícil.

► Interpretação

Valores elevados

- Hepatite crônica
- Infecções virais crônicas
- Cirrose
- Dermatomiosite
- Mononucleose infecciosa
- Leishmaniose
- Hanseníase
- Malária
- AR
- Sarcoidose
- Esclerodermia
- Síndrome de Sjögren
- LES
- Sífilis
- TB
- Macroglobulinemia de Waldenström.

► Limitações

- O FR não é um achado isolado da AR e pode ser encontrado em diversas doenças do tecido conjuntivo e inflamatórias, incluindo mononucleose infecciosa, LES, esclerodermia e hepatite
- Os pacientes idosos podem apresentar valores mais elevados
- Transfusão recente de sangue, múltiplas vacinações ou transfusões ou complemento inadequadamente ativado podem afetar os resultados
- O soro com crioglobulina ou níveis elevados de lipídios podem produzir resultados falso-positivos.

Fator V de Leiden, análise molecular

► Definição

- O fator V de Leiden resulta de uma mutação *R506Q* no gene *F5* que codifica o fator V e está associado a um risco aumentado de trombofilia. A heterozigosidade para a mutação *R506Q* do fator V de Leiden está associada à resistência à proteína C ativada (PCA, ver adiante) e a um aumento de 5 a 10 vezes no risco de trombose venosa. A homozigosidade para essa mutação está associada a uma resistência à PCA e a um aumento de aproximadamente 80 vezes no risco de trombose venosa. Outros fatores podem aumentar ainda mais o risco de trombose
- **Valores de referência:** negativo ou ausência de mutação.

► Uso

- O teste do fator V de Leiden deve ser realizado nos seguintes casos:
 - Primeira ocorrência de tromboembolia venosa (TEV) antes dos 50 anos de idade
 - Primeira TEV não provocada em qualquer idade
 - História de TEV recorrente
 - Trombose venosa em locais incomuns (p. ex., veias cerebrais, mesentéricas, porta e hepáticas)
 - TEV durante a gravidez ou puerpério
 - TEV associada ao uso de contraceptivos orais ou terapia de reposição hormonal
 - Primeira TEV em um indivíduo com parente de primeiro grau com TEV antes dos 50 anos
 - Mulheres com perda fetal inexplicada ocorrendo depois de 10 semanas de gestação
- O teste do fator de Leiden pode ser considerado nos seguintes casos:
 - Mulheres com pré-eclâmpsia grave inexplicada, descolamento prematuro da placenta ou feto com retardo de crescimento intrauterino
 - Primeira TEV relacionada com o uso de tamoxifeno ou outros moduladores seletivos dos receptores de estrogênio
 - Mulheres fumantes de menos de 50 anos de idade com infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico
 - Indivíduos com mais de 50 anos de idade com primeira TEV provocada, na ausência de neoplasia maligna ou dispositivo intravascular
 - Parentes adultos assintomáticos de probando com fator V de Leiden, particularmente aqueles com história familiar forte de TEV em idade jovem
 - Mulheres assintomáticas parentes de probandos com trombofilia estabelecida por fator V de Leiden que estão grávidas ou que estão considerando uma gravidez ou uso de contraceptivos orais
 - Mulheres com aborto inexplicado recorrente no 1º trimestre de gestação, com ou sem perda fetal no 2º ou 3º trimestre
 - Crianças com trombose arterial.

► Limitações

- Os resultados de um teste genético podem ser afetados por rearranjos do DNA, transfusão sanguínea, transplante de medula óssea ou outros eventos raros.

Fator VIII (fator anti-hemofílico)⁵

► Definição

- O fator VIII é sintetizado no fígado e nas células endoteliais de outros órgãos, incluindo o baço, que desempenha importante papel na síntese desse fator. Não é afetado pela insuficiência hepática, nem pela deficiência de vitamina K
- Trata-se do principal cofator na via intrínseca da coagulação, que atua como substrato para proteólise pelo complexo da proteína C/proteína S
- O TP (INR) não é afetado pela deficiência de fator VIII
- A maioria dos laboratórios emprega um ensaio coagulante específico para medir o fator VIII
 - Dispõe-se também de ensaios cromogênicos
 - Os ensaios imunológicos determinam o antígeno do fator VIII. O antígeno é compatível com a atividade na maioria dos casos, mas pode estar normal ocasionalmente em pacientes com defeito funcional da molécula
- Valores de referência: 70 a 150%.

► Uso

- O fator VIII purificado ou recombinante é usado terapêuticamente para pacientes com hemofilia A
- Ensaio imunológico para o fator VIII podem ser úteis no diagnóstico da doença de von Willebrand, porém não são necessários para o diagnóstico da maioria dos casos de hemofilia.

► Interpretação

Valores diminuídos

- Se o fator VIII diminuir abaixo de 40%, o TTP torna-se prolongado. Na presença de inibidor do fator VIII, o TTP permanece prolongado mesmo após a infusão terapêutica de fator VIII; a mistura do plasma do paciente com plasma normal em proporção de 1:1 não corrige o TTP prolongado nem aumenta o baixo nível original de fator VIII. Uma metodologia específica pode expressar o título do inibidor em Unidades Inibitórias Bethesda
- **Distúrbios congênitos**
 - Hemofilia A (ver Capítulo 10): deficiência habitualmente grave em homens portadores e diminuição geralmente leve em algumas mulheres portadoras do gene da hemofilia
 - Doença de von Willebrand (ver Capítulo 10): particularmente quando moderada a grave; ainda mais em indivíduos com tipo sanguíneo B
- **Distúrbios adquiridos**
 - Autoanticorpos antifator VIII adquiridos em indivíduos previamente não afetados (ver Capítulo 10)
 - Aloanticorpos antifator VIII adquiridos em pacientes com hemofilia A tratados com infusão de fator VIII

- CID e fibrinólise patológica.

Valores elevados

- Reagente de fase aguda (condições inflamatórias agudas)
- Gravidez e uso de contraceptivos orais
- Quando acentuadamente elevado, pode predispor à tromboembolia.

Fator XI

► Definição

- O fator XI (anteriormente conhecido como antecedente tromboplastínico do plasma) é sintetizado no fígado e nos megacariócitos
- O fator XI é ativado pelo fator XIIa e pela trombina, o ativador preferido na superfície das plaquetas. Por sua vez, o fator XI ativa os fatores XII e IX na via intrínseca
- O fator XI não é afetado por antagonistas da vitamina K
- **Valores de referência:** 60 a 120%.

► Uso

- Para o diagnóstico da deficiência de fator XI, é necessário realizar um ensaio funcional específico para quantificar o fator.

► Interpretação

- Se o fator XI estiver diminuído para menos de 20 a 25%, o TTP, mas não o TP, estará prolongado. Um TTP normal não exclui a possibilidade de deficiência leve de fator XI
- Anticorpos inibidores desenvolvem-se de modo relativamente frequente em consequência da terapia de reposição em pacientes com deficiência de fator XI
- Os valores diminuídos, quando congênicos, são característicos de pacientes com deficiência de fator XI (ver Capítulo 10). Valores baixos adquiridos são observados na doença hepática grave e na CID
- Recentemente, foi constatado que os níveis elevados de fator XI constituem um fator de risco para tromboembolia venosa.

Fator XII (fator de Hageman)

► Definição

- O fator XII é sintetizado no fígado. Circula em uma forma ativa
- É ativado pelo colágeno, por membranas basais que sofreram ruptura e plaquetas ativadas, bem como pelo cininogênio de alto peso molecular e pré-caliceína, juntamente com fator XI
- Não é afetado por antagonistas da vitamina K
- **Valores de referência:** 60 a 150%.

► Uso

- É necessário um ensaio específico do fator para o diagnóstico da deficiência de fator XII e para diferenciar a anomalia do fator XI ou outras deficiências de fatores que iniciam a via intrínseca.

► Interpretação

- O TTP, mas não o TP, está prolongado na deficiência grave
- A população asiática apresenta níveis mais baixos de fator XII do que os brancos (em média, 44%)
- Os níveis de fator XII estão diminuídos no recém-nascido; alcançam os valores do adulto com 2 semanas de idade
- Os níveis de fator XII estão aumentados na gravidez.

► Limitação

- O fator XII pode ser artificialmente diminuído pela presença de AL (ver anteriormente).

Fator XIII

► Definição

- O fator XIII, anteriormente conhecido como fator estabilizador da fibrina, é sintetizado no fígado e também está presente em altas concentrações nas plaquetas
- O fator XIII é uma proenzima ativada pela trombina na presença de cálcio. Trata-se de uma transglutaminase plasmática que promove a estabilidade do coágulo, formando ligações covalentes intermoleculares entre monômeros de fibrina
- **Valores de referência:** expresso qualitativamente como normal ou diminuído; a quantificação é realizada em laboratórios de pesquisa.

► Uso

- Os valores do fator XIII estão diminuídos na deficiência de fator XIII, que pode ser herdada ou adquirida (ver Capítulo 10).

► Interpretação

Valores diminuídos (tipo adquirido)

- LMA
- Doença hepática
- Associação à hipofibrinogenemia em complicações obstétricas
- Presença de inibidores circulantes.

Ferritina

► Definição

- A ferritina é a proteína de armazenamento celular do ferro, em que 1 ng de ferritina por mL indica uma reserva de ferro total de 10 mg. Trata-se de uma enorme proteína de 24 subunidades (440 kDa), constituída de cadeias leves e pesadas, com a capacidade de armazenar até 4.500 átomos de ferro. A ferritina é um

reagente de fase aguda que, juntamente com a transferrina e seu receptor, coordena a defesa celular contra o estresse oxidativo e a inflamação

- A ferritina medida clinicamente no plasma é habitualmente a apoferritina, uma molécula que não contém ferro

- **Valores de referência:**

- Homens: 23 a 336 ng/mℓ (em pacientes com reservas normais de ferro, deve ser de > 30 ng/mℓ)
- Mulheres: 11 a 306 ng/mℓ.

► **Uso**

- Previsão e monitoramento da deficiência de ferro
- Determinação da resposta à terapia com ferro ou adesão do paciente ao tratamento
- Diferenciação entre deficiência de ferro e doença crônica como causa de anemia
- Monitoramento do estado do ferro em pacientes com doença renal crônica, com ou sem diálise
- Detecção dos estados de sobrecarga de ferro e monitoramento da taxa de acúmulo de ferro e resposta à terapia de depleção de ferro
- Estudos populacionais dos níveis de ferro e resposta a suplementos de ferro.

► **Interpretação**

Valores elevados

- Doença hepática aguda e crônica
- Alcoolismo (declina durante a abstinência)
- Neoplasias malignas (p. ex., leucemia, doença de Hodgkin)
- Infecção e inflamação (p. ex., artrite)
- Hipertireoidismo, doença de Gaucher, infarto agudo do miocárdio
- Sobrecarga de ferro (p. ex., hemossiderose, hemocromatose idiopática)
- Anemias diferentes da anemia ferropriva (p. ex., megaloblástica, hemolítica, sideroblástica, talassemia major e minor, esferocitose, porfíria cutânea tardia)
- Carcinoma de células renais devido à hemorragia dentro do tumor
- Doença renal terminal; não são raros valores $\geq 1.000 \mu\text{g}/\ell$. Valores de $< 200 \mu\text{g}/\ell$ são específicos de deficiência de ferro nesses pacientes.

Valores diminuídos

- Deficiência de ferro
- Hemodiálise.

► **Limitações**

- Em condições hepáticas, malignas e inflamatórias, os níveis de ferritina podem estar normais. Nesses casos, pode-se utilizar a coloração da medula óssea para ferro a fim de excluir a deficiência de ferro
- A saturação da transferrina é muito sensível para detectar a sobrecarga de ferro precoce na hemocromatose; a ferritina sérica é usada para confirmar o diagnóstico e como indicação para realizar uma biopsia hepática. Razão entre ferritina sérica (em ng/mℓ) e ALT (em UI/ℓ) > 10 em pacientes com talassemia que apresentam sobrecarga de ferro, porém razão média de ≤ 2 na hepatite viral; o valor diminui com a terapia bem-sucedida com quelantes do ferro
- Aumenta com a idade, é maior nos homens do que nas mulheres, em mulheres que fazem uso de contraceptivos orais e em indivíduos que consomem carne vermelha, em comparação com vegetarianos.

Ferro

► **Definição**

- O ferro (Fe) é encontrado no corpo de várias formas: como hemoglobina nas hemácias circulantes e eritroblastos em desenvolvimento; proteínas contendo ferro, como mioglobina e citocromos; e ligado à transferrina e armazenamento na forma de ferritina e hemossiderina. A homeostasia do ferro é regulada estritamente no nível de absorção intestinal e liberação de ferro dos macrófagos. O nível sérico de ferro reflete o Fe^{3+} ligado à transferrina, e não a Hb livre no soro
 - **Valores de referência:**
 - Mulheres: 28 a 170 $\mu\text{g}/\text{d}\ell$
 - Homens: 45 a 182 $\mu\text{g}/\text{d}\ell$.

► **Uso**

- Diagnóstico de perda de sangue
- Diagnóstico diferencial de anemias
- Diagnóstico de hemocromatose e hemossiderose
- Avaliação da deficiência de ferro; deve ser sempre medido com a CTLF
- Diagnóstico de intoxicação aguda por ferro, particularmente em crianças
- Avaliação da talassemia e anemia sideroblástica
- Monitoramento da resposta ao tratamento para anemia.

Valores elevados

- Hemocromatose idiopática
- Hemossiderose em consequência do aporte excessivo de ferro (p. ex., transfusões sanguíneas repetidas, ferroterapia, vitaminas contendo ferro) (pode alcançar $> 300 \mu\text{g}/\text{d}\ell$)
- Formação diminuída de eritrócitos (p. ex., talassemia, anemia por deficiência de piridoxina, AP em recidiva)
- Destruição aumentada dos eritrócitos (p. ex., anemias hemolíticas)
- Lesão hepática aguda (o grau de elevação acompanha a progressão da necrose hepática) (pode alcançar $> 1.000 \mu\text{g}/\text{d}\ell$); alguns casos de doença hepática crônica
- Contraceptivos orais contendo progesterona (pode ser $> 200 \mu\text{g}/\text{d}\ell$) e gravidez
- Elevação pré-menstrual de 10 a 30%
- Intoxicação aguda aguda por ferro; a razão ferro sérico:CTLF não é útil para esse diagnóstico
- Transfusões repetidas

- Intoxicação por chumbo
- Hepatite aguda
- Deficiência de vitamina B₆.

Valores diminuídos

- Anemia ferropriva
- Anemias normocrômicas (normocíticas ou microcíticas) da infecção e doenças crônicas (p. ex., neoplasias, doenças do colágeno em atividade)
- Infecção aguda e crônica
- Carcinoma
- Hipotireoidismo
- Estado pós-operatório e kwashiorkor
- Nefrose (devido à perda de proteína de ligação do ferro na urina)
- AP no início da remissão
- Menstruação (diminuição de 10 a 30%).

► Limitações

- O ferro sérico não é confiável como principal teste para identificação da deficiência de ferro ou triagem para hemocromatose e outras doenças de sobrecarga de ferro. Para essas situações, são recomendadas determinação da CTLF, porcentagem de saturação da transferrina e ensaio da ferritina
- Variação diurna – valores normais no meio da manhã, baixos valores no final da tarde, valores muito baixos (cerca de 10 µg/dℓ) perto de meia-noite. A variação diurna desaparece com níveis < 45 µg/dℓ
- A administração de ferrodextrana provoca elevação durante várias semanas (podendo alcançar > 1.000 µg/dℓ)
- O uso de contraceptivos orais eleva os valores do ferro e/ou da capacidade total de ligação do ferro
- Não é recomendado para pacientes submetidos a tratamento com desferroxamina ou outros compostos quelantes do ferro
- A ingestão de ferro (incluindo vitaminas enriquecidas com ferro ou suplementos) pode causar níveis elevados transitórios de ferro.

Ferro, capacidade total de ligação

► Definição

- A capacidade total de ligação do ferro (CTLF) mede a capacidade do sangue de ligação do ferro à transferrina (TRF). Um miligrama de TRF liga-se a 1,25 µg de ferro, e, conseqüentemente, um nível sérico de TRF de 300 mg/dℓ é igual a uma CTLF de (300 × 1,25) 375 µg/dℓ. A CTLF representa uma maneira indireta de avaliar o nível de TRF. A CTLF correlaciona-se com a TRF sérica, porém a relação não é linear na ampla faixa de valores da TRF e é rompida em doenças que afetam a capacidade de ligação da transferrina e as proteínas de ligação do ferro
- A CTLF não deve ser confundida com a capacidade não saturada de ligação do ferro (CNSLF), em que CNSLF = CTLF menos ferro sérico (µg/dℓ)
- **Valores de referência:** 255 a 450 µg/dℓ.

► Uso

- Diagnóstico diferencial das anemias
- Deve ser sempre realizada quando se determina o nível sérico de ferro para calcular a porcentagem de saturação para diagnóstico da deficiência de ferro
- Triagem para sobrecarga de ferro
- Hepatite aguda
- Final da gravidez.

► Interpretação

Valores elevados

- Deficiência de ferro
- Perda aguda e crônica de sangue
- Lesão hepática aguda
- Final da gravidez
- Contraceptivos contendo progesterona.

Valores diminuídos

- Hemocromatose
- Cirrose hepática
- Talassemia
- Anemias da infecção e das doenças crônicas (p. ex., uremia, AR, algumas neoplasias)
- Nefrose
- Hipertireoidismo.

► Limitações

- Os estrogênios e os contraceptivos orais aumentam os níveis de CTLF
- A asparaginase, o cloranfenicol, a corticotropina, a cortisona e a testosterona diminuem os níveis de CTLF.

Ferro, saturação

► Definição

- A saturação do ferro constitui um melhor índice das reservas de ferro do que os níveis séricos de ferro isoladamente. A saturação do ferro é calculada da seguinte maneira:
 - Porcentagem de saturação = ferro sérico/CTLF × 100
- Essa quantidade representa a quantidade de locais de ligação do ferro ocupados

- **Valores de referência:** 20 a 50%.

► **Uso**

- Diagnóstico diferencial das anemias
- Triagem para hemocromatose hereditária.

► **Interpretação**

Valores elevados

- Hemocromatose
- Hemossiderose
- Talassemia
- Contraceptivos orais ($\leq 75\%$)
- Ingestão de ferro ($\leq 100\%$)
- A administração de ferrodextrana provoca elevação durante várias semanas (podendo ser de $> 100\%$)
- Deficiência de vitamina B₆
- Anemias aplásicas.

Valores diminuídos

- Anemia ferropriva (habitualmente $< 10\%$ na deficiência estabelecida)
- Anemias da infecção e doenças crônicas (p. ex., uremia, AR, algumas neoplasias)
- Neoplasia maligna do estômago e do intestino delgado.

Fibrinogênio (fator I)

► **Definição**

- O fibrinogênio é uma glicoproteína sintetizada no fígado. É modificado pela trombina, transformando-se em coágulo visível de fibrina
- Trata-se também de um reagente de fase aguda
- **Valores de referência:** 150 a 400 mg/dℓ (o mais abundante dos fatores da coagulação circulantes).

► **Uso**

- Esse teste detecta níveis diminuídos ou anormais de fibrinogênio
- Pode ser usado para determinar a gravidade e a evolução da CID, realizando determinações seriadas
- Devido à elevação inicial do fibrinogênio, a sua determinação não é útil no diagnóstico de CID.

► **Interpretação**

- A deficiência grave de fibrinogênio pode prolongar o TP, o TTP e o TT.

Valores elevados⁶

- Processos inflamatórios/infecciosos agudos
- Câncer
- Gravidez e uso de contraceptivos orais
- Idade avançada
- CID precoce

Valores diminuídos

- Afibrinogenemia (congenita) ou hipofibrinogenemia (congenita)
- Disfibrinogenemia (congenita ou adquirida)
- CID e fibrinólise patológica. O fibrinogênio é consumido após elevação inicial como reagente de fase aguda
- Doença hepática muito avançada.

► **Limitações**

Pré-analíticas

- Amostras coaguladas ou aquelas obtidas com anticoagulante incorreto
- Tubos de ensaio inadequadamente preenchidos
- Sangue inadequadamente conservado
- Sangue hiperlipidêmico, icterico ou hemolisado
- Ht $> 55\%$.

Fibrinogênio, produtos de degradação do

► **Definição**

- Os produtos de degradação do fibrinogênio (PDF) representam fragmentos D e E, os principais produtos de degradação do fibrinogênio e da fibrina. Os PDF não distinguem entre fibrinólise, fibrinogenólise (o efeito da fibrinólise patológica ou terapêutica) ou efeito combinado de fibrinólise mais produção de trombina, conforme observado na CID
- **Valores de referência:** $< 10 \mu\text{g}/\text{m}\ell$.

► **Uso**

- Os PDF, como são determinados na maioria dos laboratórios, constituem um teste semiquantitativo simples e rápido, com base em látex
- Juntamente com outros ensaios, os PDF são usados para diagnóstico de fibrinólise ativada ou CID em casos suspeitos.

► Interpretação

- Causas de resultados aumentados:
 - Fibrinólise patológica e terapêutica
 - CID
 - Tromboembolia venosa e embolia pulmonar
 - Infarto do miocárdio
 - Traumatismo e cirurgia
 - Câncer disseminado
 - Complicações da gravidez
 - Pequeno aumento com exercício e na presença de doença hepática grave.

► Limitações

- Em virtude de sua sensibilidade bastante limitada, os PDF podem não estar elevados na presença de coágulos isolados, conforme observado na trombose venosa profunda ou na embolia pulmonar. Nessas situações, recomenda-se um ensaio sensível de dímero D
- O próprio ensaio, quando realizado em soro obtido de sangue firmemente coagulado (os tubos de ensaio contêm um potente veneno coagulante). Se o sangue for coletado em tubos contendo anticoagulante, o ensaio torna-se inválido (foram desenvolvidos testes mais recentes que utilizam plasma)
- Na presença de fator reumatoide, os resultados podem ser falsamente elevados.

Fibronectina, fetal (FNf)

► Definição

- Essa proteína se localiza na interface coriódécidual, entre as membranas fetais e o revestimento do útero. Atua como um tipo de “cola” que liga o feto à mãe
- O teste de FNf mede a proteína “extravasada” através do colo do útero para a vagina nos estágios finais da gravidez, quando o feto se prepara para o processo do nascimento
- **Valor de referência:** negativo.

► Uso

- Para prever o risco de parto prematuro em pacientes sintomáticas, visto que a identificação de mulheres com contrações prematuras que irão ter parto prematuro constitui um processo inexato
- Para identificar mulheres assintomáticas, habitualmente dentro de um grupo de alto risco (p. ex., parto prematuro anterior, gestação múltipla), que têm maior tendência a parto prematuro.

► Interpretação

Valores elevados (positivos)

- Até 40% das mulheres com sinais e sintomas de parto dentro dos próximos 7 dias
- Uma mulher cujo teste foi realizado com 24 semanas tem uma probabilidade quase 60 vezes maior de dar à luz nas próximas 4 semanas, em comparação com uma mulher com teste normal de fibronectina fetal realizado entre 22 e 24 semanas. O teste detecta quase 2/3 dos nascimentos prematuros que ocorrem antes de 28 semanas.

Valores diminuídos (negativos)

- 99,5% das mulheres com sinais e sintomas não irão ter parto nos próximos 7 dias
- Menos de 1% das mulheres com fatores de risco identificados irão dar à luz antes de 28 semanas se o resultado da fibronectina fetal for normal com 22 a 24 semanas.

► Limitações

- Os resultados da FNf não devem ser interpretados como evidência absoluta da presença ou ausência de um processo que levará ao parto dentro de < 14 dias após a coleta de amostra em mulheres sintomáticas ou em parto \leq 34 semanas, 6 dias em mulheres assintomáticas avaliadas entre 22 e 30 semanas e 6 dias de gestação
- Pode-se obter um resultado positivo rápido da FNf em pacientes que sofreram ruptura do colo do útero causada, não exclusivamente, por eventos como relação sexual, exame digital ou ultrassonografia com sonda vaginal
- O resultado rápido da FNf sempre deve ser usado em associação a informações obtidas da avaliação clínica da paciente e outros exames complementares, como exame de cultura microbiológica cervical, avaliação da atividade uterina e avaliação de outros fatores de risco
- O ensaio tem sido otimizado com amostras obtidas da parte posterior do fôrnix da vagina ou região ectocervical do óstio externo do colo do útero. Amostras obtidas de outros locais não devem ser usadas
- Não foi excluída a interferência de duchas, leucócitos, hemácias, bactérias e bilirrubina
- A manipulação do colo do útero pode levar a resultados falso-positivos. As amostras devem ser obtidas antes do exame ou manipulação digital do colo do útero
- É preciso ter cautela para não contaminar o *swab* ou as secreções cervicovaginais com lubrificantes, sabão ou desinfetante (p. ex., lubrificante K-Y[®], desinfetante Betadine[®] [iodopovidona], creme Monistat[®][nistatina]). Essas substâncias podem interferir na absorção da amostra pelo *swab*
- Não se deve realizar o teste da FNf em pacientes com descolamento da placenta suspeito ou reconhecido, placenta prévia ou sangramento vaginal moderado ou macroscópico.

Fibrose cística, teste para mutação da

► Definição

- O teste para fibrose cística (FC) identifica mutações no gene do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (RTFC/*CFTR*)
- **Valores normais:** negativo ou ausência de mutação.

► Uso

- Existem 3 grupos de testes:
 - Testes para análise de mutações específicas
 - Painel de 23 mutações recomendado pelo American College of Medical Genetics em 2004, ou outro teste para mais mutações
 - O teste reflexo para a variante poli T (5T/7T/9T), uma série de bases de timidina localizada no íntron 8, é recomendado para indivíduos portadores da mutação *R117H* ou para pacientes adultos do sexo masculino que estão sendo avaliados para ausência congênita do ducto deferente (ACDD). Acredita-se que a

variante 5T diminua a eficiência de *splicing* do íntron 8

- Análise de sequência: análise de toda região de codificação, limites íntron-éxon promotores e regiões intrônicas específicas – teste para a identificação de raros alelos mutantes
 - Análise de deleção: por MLPA (amplificação de múltiplas sondas dependentes de ligação) ou outro método molecular
- O teste para ACDD é realizado como:
- Teste complementar confirmatório
 - Teste do estado portador (para a identificação de heterozigotos)
 - Diagnóstico pré-natal.

► Limitações

- Os resultados de um teste genético podem ser afetados por rearranjos do DNA, transfusão sanguínea, transplante de medula óssea ou outros eventos raros.

Folato, sérico e eritrocitário

► Definição

- O folato refere-se a todos os derivados do ácido fólico. O folato é uma vitamina essencial encontrada em uma ampla variedade de alimentos, como vegetais de folhas escuras, frutas cítricas, levedura, feijões, ovos e leite. É vital para o crescimento normal das células e para a síntese do DNA. A deficiência de folato pode resultar em anemia megaloblástica e, por fim, a graves problemas neurológicos
- Os níveis de folato tanto no soro quanto nos eritrócitos (hemácias) são usados para avaliar o seu estado. O nível sérico de folato é um indicador de ingestão recente da substância. O folato eritrocitário é o melhor indicador das reservas de folato a longo prazo. Baixos níveis de folato eritrocitário podem indicar deficiência prolongada de folato
- Outros nomes: vitamina B₉
- **Valores de referência:**
 - Folato sérico: > 6,5 ng/mℓ
 - Folato eritrocitário: 280 a 903 ng/mℓ.

► Uso

- Avaliação da deficiência de folato.

► Interpretação

Valores elevados

- Síndrome da alça cega
- Dieta vegetariana
- Doença intestinal distal e do intestino delgado
- AP.

Valores diminuídos

- Deficiência de folato não tratada, associada à anemia megaloblástica
- Hipertireoidismo infantil
- Alcoolismo
- Desnutrição
- Escorbuto
- Doença hepática
- Deficiência de vitamina B₁₂
- Excesso nutricional de aminoácidos
- Hemodiálise crônica
- Doença celíaca
- Distúrbios do metabolismo da glutatona
- Anemia sideroblástica
- Gravidez
- Doença de Whipple
- Amiloidose.

► Limitações

- O folato sérico é um teste relativamente inespecífico. Podem ser observados baixos níveis séricos de folato na ausência de deficiência, e podem ocorrer níveis normais em pacientes com anemia macrocítica, demência, distúrbios neuropsiquiátricos e distúrbios da gravidez
- Pacientes com baixo nível de folato eritrocitário ou com anemia megaloblástica devem ser avaliados para a deficiência de vitamina B₁₂. Para diferenciar a deficiência de vitamina B₁₂ da deficiência de folato, a determinação da homocisteína (HCS) e do ácido metilmalônico (AMM) irá ajudar. Na deficiência de vitamina B₁₂, tanto a HCS quanto o AMM estão elevados, enquanto na deficiência de folato, apenas os níveis de HCS estão elevados.

Fosfatase ácida

► Definição

- A fosfatase ácida é uma enzima hidrolítica secretada por várias células que apresenta cinco isoenzimas. A maior quantidade de fosfatase ácida por grama de tecido é encontrada no sêmen (próstata); essa enzima também pode ser detectada nos ossos, no fígado, no baço, nos rins, nos eritrócitos e nas plaquetas
- A determinação da fosfatase ácida é também conhecida como pesquisa de fosfatase ácida prostática (PAP), teste da fosfatase ácida sérica e teste de fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP)
- **Valores de referência:** 0 a 0,8 U/ℓ

► Uso

- Indica recidiva após prostatectomia radical para câncer de próstata clinicamente localizado e após resposta à terapia de ablação com androgênio, quando o exame é realizado juntamente com PSA.

► Interpretação

Valores elevados

- A fosfatase ácida aumenta nas seguintes condições:
 - Câncer de próstata
 - Doenças de Gaucher e de Niemann-Pick
 - 1 a 2 dias após cirurgia ou biópsia de próstata
 - Manipulação ou cateterismo da próstata
 - Hiperplasia prostática benigna, prostatite, infarto da próstata
 - *Swabs* vaginais de vítimas de estupro.

► Limitações

- A PAP não é mais usada para rastreamento ou estadiamento do câncer de próstata. Na maioria dos casos, utiliza-se a PSA sérica
- A determinação da PAP não deve ser considerada como teste absoluto para neoplasia maligna, visto que outros fatores, incluindo hiperplasia prostática benigna (HPB), infarto da próstata e manipulação da glândula, podem resultar em elevação das concentrações séricas da PAP
- As dosagens da PAP fornecem pouca informação adicional além daquela proporcionada pela determinação da PSA.

► Leitura sugerida

Moul JW, Connelly RR, Perahia B, McLeod DG. The contemporary value of pretreatment prostatic acid phosphatase to predict pathological stage and recurrence in radical prostatectomy cases. *J Urol.* 1998;159: 935–940.

Fosfatase alcalina

► Definição

- A fosfatase alcalina (ALP) é, na verdade, uma família de enzimas que catalisam a hidrólise de ésteres de fosfato em pH alcalino. Existem pelo menos 5 isoenzimas derivadas do fígado (superfície sinusoidal e canalicular biliar dos hepatócitos), do osso, do intestino (borda em escova das células da mucosa), da placenta e dos tecidos associados a tumor, que são separadas por eletroforese. A ALP placentária e a ALP associada a tumor são as mais termorresistentes à inativação
- Mais de 95% da atividade de ALP total derivam do osso e do fígado (razão de cerca de 1:1)
- A meia-vida da ALP é de 7 a 10 dias
- **Valores de referência:**
 - 0 a 1 ano: 150 a 350 UI/ℓ
 - 1 a 16 anos: 30 a 300 UI/ℓ
 - > 16 anos: 30 a 115 UI/ℓ

► Uso

- Diagnóstico e tratamento de doenças hepáticas, ósseas, intestinais e paratireóideas.

► Interpretação

Valores elevados

- Aumento da formação óssea
- Doenças ósseas (carcinoma metastático do osso, mieloma, doença de Paget)
- Doença renal (raquitismo renal secundário a raquitismo resistente à vitamina D associado a hiperparatireoidismo secundário)
- Doença hepática (p. ex., mononucleose infecciosa, obstrução biliar extra-hepática não complicada, abscesso hepático)
- Condições diversas (sepse extra-hepática, colite ulcerativa, pancreatite, fenitoína e consumo de álcool etílico)
- Origem óssea – aumento do depósito de cálcio
 - Hiperparatireoidismo
 - Doença de Paget (osteíte deformante) (valores mais altos relatados: 10 a 20 vezes o normal). Uma elevação acentuada na ausência de doença hepática é mais sugestiva de doença de Paget do osso ou de carcinoma metastático da próstata
 - O aumento dos valores nos casos de metástases ósseas só é pronunciado no carcinoma de próstata
 - Tumores ósseos osteoblásticos (sarcoma osteogênico, carcinoma metastático)
 - Osteogênese imperfeita (devido a fraturas em processo de consolidação)
 - Osteoectasia familiar
 - Osteomalacia, raquitismo
 - Displasia fibrosa poliostótica
 - Osteomielite
 - Final da gestação; retorna a níveis normais nos 20 dias após o parto
 - Crianças < 10 anos de idade e durante o estirão de crescimento pré-puberal podem apresentar 3 a 4 vezes os valores do adulto; os valores do adulto são alcançados até os 20 anos de idade
 - Administração de ergosterol
 - Hipertireoidismo
 - Hiperfosfatemia transitória do lactente
 - Doença de Hodgkin
 - Consolidação de fraturas extensas (elevação discreta)
- Doença hepática
 - Qualquer obstrução do sistema biliar (p. ex., cálculo, carcinoma, cirrose biliar primária) constitui um indicador sensível de colestase intra ou extra-hepática. Sempre que a ALP estiver elevada, a elevação simultânea da 5'-nucleotidase (5'-N) confirma a existência de doença biliar como causa dos níveis elevados de

ALP. Se a 5'-N não estiver elevada, é preciso investigar a causa dos valores aumentados de ALP (p. ex., doença óssea)

- Infiltrados hepáticos (p. ex., amiloide ou leucemia)
- Obstrução colangiolar na hepatite (p. ex., infecciosa, tóxica)
- Congestão hepática devido à doença cardíaca
- Reação adversa à substâncias terapêuticas (p. ex., clorpropamida) (a elevação progressiva da ALP sérica pode constituir a primeira indicação de interrupção da terapia farmacológica); pode aumentar 2 a 20 vezes o normal
- Síntese aumentada de ALP no fígado
- DM – 44% dos pacientes diabéticos apresentam elevação de 40% na ALP
- Hiperalimentação parenteral com glicose
- Doenças hepáticas com elevação da ALP
 - Um aumento < 3 a 4 vezes não é específico e pode ser observado em todas as formas de doença hepática
 - Aumento de 2 vezes: hepatite aguda (viral, tóxica, alcoólica), esteatose hepática aguda, cirrose
 - Aumento de 2 a 10 vezes: nódulos no fígado (tumor metastático ou primário, abscesso, cisto, parasito, TB, sarcóide); trata-se de um indicador sensível de infiltrado hepático
 - Um aumento de > 2 vezes o limite superior da normalidade em pacientes com câncer de mama primário ou tumor pulmonar com metástases osteolíticas é, mais provavelmente, causado por metástases hepáticas do que ósseas
 - Aumento de 5 vezes: mononucleose infecciosa, cirrose pós-necrótica
 - Aumento de 10 vezes: carcinoma da cabeça do pâncreas, coledocolitíase e hepatite colestática por fármacos
 - Aumento de 15 a 20 vezes: cirrose biliar primária, carcinoma primário ou metastático. Uma razão de GGT-ALP > 2,5 é muito sugestiva de consumo abusivo de álcool
 - Uso terapêutico crônico de agentes anticonvulsivantes (p. ex., fenobarbital, fenitoína)
- Origem placentária: aparece com 16 a 20 semanas de gestação normal, aumenta progressivamente até 2 vezes o normal até o início do trabalho de parto e desaparece dentro de 3 a 6 dias após delivramento da placenta. A ALP pode estar elevada durante complicações da gravidez (p. ex., hipertensão arterial, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, ameaça de aborto), porém a sua interpretação é difícil sem determinações seriadas. Níveis mais baixos na gravidez diabética do que não diabética
- Origem intestinal: trata-se de um componente em cerca de 25% do soro normal; aumenta 2 h após a ingestão de alimento em indivíduos de tipo sanguíneo B ou O que são secretores do grupo sanguíneo H. Já foi relatada elevação da ALP na cirrose, em várias doenças ulcerativas do trato GI, na má absorção grave, na hemodiálise crônica e no infarto agudo do intestino
 - Hiperfosfatemia familiar benigna
 - Produção ectópica por neoplasia (isoenzima Regan) sem comprometimento do fígado ou do osso (p. ex., doença de Hodgkin; cânceres de pulmão, mama, cólon ou pâncreas; maior incidência no câncer de ovário e colo uterino)
 - Origem no endotélio vascular – alguns pacientes com infarto miocárdico, pulmonar, renal (1/3 dos casos) ou esplênico, habitualmente depois de 7 dias durante a fase de organização
 - Hiperfosfatemia (isoenzimas hepáticas e ósseas)
 - Hipertireoidismo (isoenzimas hepáticas e ósseas). O aumento isolado da ALP em um perfil bioquímico, particularmente com níveis séricos diminuídos de colesterol e linfocitose, deve sugerir um excesso de medicação tireóidea ou hipertireoidismo
 - Hipofosfatemia primária (frequentemente aumentada)
 - As determinações das isoenzimas da ALP não são muito usadas na prática clínica; a inativação pelo calor pode ser mais útil para diferenciar uma fonte óssea de hepática de elevação da ALP (90% extremamente termolábil: osso, endotélio vascular, sistema reticuloendotelial; 90% extremamente termoestável: placenta, neoplasias; 60 a 80% termoestável de grau intermediário: fígado, intestino). Diferenciar também por inibição química (p. ex., L-fenilalanina) ou usar GGT sérica, leucina aminopeptidase
 - Crianças – principalmente óssea; pouca ou nenhuma enzima hepática ou intestinal
 - Adultos – fígado, com pouca ou nenhuma enzima óssea ou intestinal; depois dos 50 anos, quantidades crescentes no osso.

Valores diminuídos

- Hipotireoidismo
- Anemia franca
- Hipofosfatemia
- Deficiência de vitamina B₁₂
- Deficiência nutricional de zinco ou magnésio
- Ingestão excessiva de vitamina D
- Síndrome de leite-álcali (de Burnett)
- Hipofosfatemia congênita (enzimopatia de isoenzimas hepáticas, ósseas, renais)
- Acondroplasia
- Hipotireoidismo, cretinismo
- Anemia perniciosa (1/3 dos pacientes)
- Doença celíaca
- Desnutrição
- Escorbuto
- Mulheres pós-menopausa com osteoporose em terapia de reposição com estrogênio
- Agentes terapêuticos (p. ex., corticosteroides, trifluoperazina, agentes antilipêmicos, alguma hiperalimentação)
- Cirurgia cardíaca com oxigenação extracorpórea.

Valores normais

- Doenças metabólicas hereditárias (síndromes de Dubin-Johnson, de Rotor, de Gilbert, de Crigler-Najjar; glicogenoses dos tipos I a V, mucopolissacaridoses; aumentada na doença de Wilson e na hemocromatose relacionada com fibrose hepática)
- Consumo de álcool etílico por indivíduos saudáveis (em contraste com a GGT); pode estar normal até mesmo na hepatite alcoólica
- Na hepatite viral icterica aguda, o aumento observado é de < 2 vezes o normal em 90% dos casos; entretanto, quando a ALP está elevada, e a bilirrubina sérica está normal, deve-se excluir a possibilidade de mononucleose infecciosa como causa de hepatite.

► Limitações

- A elevação da ALP tende a ser mais pronunciada (mais de 3 vezes) na obstrução biliar extra-hepática (p. ex., por cálculo ou por câncer da cabeça do pâncreas) do que na obstrução intra-hepática, sendo tanto maior quanto mais completa a obstrução. As atividades das enzimas séricas podem alcançar 10 a 12 vezes o limite superior da normalidade, com normalização após remoção cirúrgica da obstrução
- A variação de um dia para outro é de 5 a 10%
- A ingestão recente de alimento pode aumentar a enzima em até 30 U/ℓ
- O nível de ALP é 15 e 10% maior em homens e mulheres afro-americanos, respectivamente, em comparação com outros grupos raciais/étnicos
- 25% mais alta com aumento do índice de massa corporal, 10% mais alta com tabagismo, 20% mais baixa com uso de contraceptivos orais.

Fosfatase alcalina leucocitária

► Definição

- A fosfatase alcalina leucocitária (ALP) ou fosfatase alcalina dos neutrófilos refere-se a uma reação de coloração dos esfregaços de sangue periférico. Reflete a presença de ALP nos neutrófilos e seus precursores
- Normalmente, cerca de 20% dos neutrófilos maduros exibem atividade de ALP leucocitária corável
- **Valores de referência:** escore de 11 a 95. O sistema de pontuação baseia-se na concentração de 100 neutrófilos e graduação dos grânulos corados de 0 a 4, com base na intensidade e na aparência do corante precipitado no citoplasma.

► Uso

- A coloração para ALP ajuda a diferenciar a neutrofilia grave (reação leucemoide) e as neoplasias mieloproliferativas nas quais está aumentada, da leucemia mieloide crônica, em que está diminuída ou ausente
- Com o advento da moderna tecnologia diagnóstica em hematologia, o uso da coloração para ALP diminuiu sobremaneira.

► Interpretação

Valores elevados

- Reação leucemoide
- Policitemia vera e trombocitemia essencial (pode estar normal) (ver Capítulo 10)
- Mielofibrose idiopática (ver Capítulo 10)
- Gravidez
- Trissomia do 21 (ver Capítulo 11)
- Síndrome de Klinefelter.

Valores diminuídos

- Leucemia mieloide crônica (ver Capítulo 10)
- HPN (ver Capítulo 10)
- AP
- Hipofosfatase congênita.

► Limitações

- O sangue velho pode causar baixos escores de ALP
- Existe uma variabilidade que depende do observador.

Fosfatidilglicerol

► Definição

- Esse constituinte menor do surfactante pulmonar começa a aumentar apreciavelmente no LA várias semanas após a elevação da lecitina
- Como o fosfatidilglicerol (PG) intensifica a disseminação dos fosfolípidios nos alvéolos, sua presença indica um estado avançado de desenvolvimento e função dos pulmões fetais
- A determinação do PG geralmente não é afetada por sangue, mecônio ou outros contaminantes
- O PG pode ser obtido por CCD, de modo que pode ser determinado isoladamente ou em associação ao teste de lecitina-esfingomielina
- Pode ser expresso qualitativamente como positivo ou negativo, em que um resultado positivo representa um risco extremamente baixo de síndrome de angústia respiratória (SAR) ou, de modo quantitativo, em que um valor de 0,3 está associado a uma taxa mínima de angústia respiratória
- O amnioStat-FLM é um teste de aglutinação qualitativo imunológico para determinar a presença de PG no LA. Esse teste é específico, sensível e rápido. Os resultados não são afetados pela contaminação moderada por sangue ou mecônio. Requer < 0,1 mℓ da amostra, que pode ser obtida por amniocentese transabdominal ou de *pool* vaginal
- **Valores de referência:**
 - Pulmão fetal maduro: positivo ou positivo fraco
 - Pulmão fetal imaturo: negativo.

► Uso

- Avaliar a maturidade dos pulmões fetais
- Determinar a capacidade dos pulmões fetais de produzir quantidades suficientes de surfactante pulmonar
- Prever a probabilidade de desenvolvimento de SAR em caso de nascimento do feto.

► Interpretação

- Aumentado nos pulmões fetais maduros
- Diminuídos nos pulmões fetais imaturos.

► Limitações

- O amnioStat-FLM não está sujeito a artefatos associados a outros testes para surfactante pulmonar
- A CCD pode produzir resultados falso-positivos em caso de contaminação com mecônio e contaminação com líquido vaginal

- A ausência de PG ou a presença de baixos níveis de PG não podem prever de maneira segura a presença de SAR
- O diabetes, independentemente do controle da glicose, retarda a produção de PG.

Fosfato, sangue

► Definição

- O fosfato é usado na síntese dos compostos fosforilados. Acompanha a glicose nas células. No adulto normal, o conteúdo corporal total é de cerca de 700 a 800 g. Cerca de 80 a 85% de fosfato estão contidos nos ossos; os 15 a 20% remanescente estão no LIC dos tecidos, na forma de fosfato orgânicos (fosfolipídios, ácidos nucleicos, NADP, ATP)
- Apenas 0,1% está no LEC, como fosfato inorgânico, e somente essa fração do fósforo é medida em condições clínicas de rotina
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.39.

Tabela 2.39	Valores de referência do fosfato.	
Idade	Valores de referência	Faixa crítica
0 a 28 dias	4,2 a 9,0 mg/dℓ	< 1,2 mg/dℓ
28 dias a 2 anos	3,8 a 6,2 mg/dℓ	< 1,2 ou > 8,9 mg/dℓ
2 a 16 anos	3,5 a 5,9 mg/dℓ	< 1,2 ou > 8,9 mg/dℓ
> 16 anos	2,5 a 4,5 mg/dℓ	< 1,2 ou > 8,9 mg/dℓ

► Uso

- Monitoramento do nível sanguíneo de fosfato na presença de distúrbios renais, endócrinos e GI.

► Interpretação

Valores elevados

- Insuficiência renal aguda ou crônica (causa mais comum) com TFG diminuída
- Maioria das causas de hipocalcemia (exceto a deficiência de vitamina D, na qual está habitualmente diminuído).
- Aumento da reabsorção tubular ou diminuição da filtração glomerular de fosfato
 - Hipoparatiroidismo (idiopático, cirúrgico, por irradiação)
 - Hiperparatiroidismo secundário (raquitismo renal)
 - Pseudo-hipoparatiroidismo tipos I e II
 - Outros distúrbios endócrinos (p. ex., doença de Addison, acromegalia, hipertireoidismo)
 - Anemia falciforme
- Liberação celular aumentada de fosfato
 - Neoplasias (p. ex., leucemia mielógena, linfomas)
 - Degradação tecidual excessiva (p. ex., quimioterapia para neoplasias malignas, rabdomiólise, hipertermia maligna, acidose láctica, atrofia amarela aguda, tireotoxicose)
 - Doença do osso (p. ex., fraturas em consolidação, mieloma múltiplo [alguns pacientes], doença de Paget [alguns pacientes], tumor metastático osteolítico no osso [alguns pacientes])
 - Infância
- Aumento da carga de fosfato: fosfato exógeno (oral ou IV)
- Enemas de fosfato, laxativos ou infusões
- Aporte excessivo de vitamina D
- Terapia IV para hipofosfatemia ou hipercalcemia
- Síndrome do leite-álcali (de Burnett) (alguns pacientes)
- Transfusões sanguíneas maciças
- Hemólise do sangue
- Diversos
 - Obstrução intestinal alta
 - Sarcoidose (alguns pacientes).

Valores diminuídos

- Hipofosfatemia primária
- Absorção GI diminuída
 - Diminuição da ingestão dietética
 - Diminuição da absorção intestinal, como, por exemplo, má absorção, esteatorreia, diarreia secretora, vômitos, deficiência de vitamina D, fármacos e substâncias (antiácidos, álcool, glicocorticoides)
- Diminuição da reabsorção tubular renal (níveis > 100 mg/dia na urina durante a hipofosfatemia indicam perda renal excessiva)
 - Primária (p. ex., síndrome de Fanconi, raquitismo [deficiente ou dependente de vitamina D ou familiar], hipercalciúria idiopática)
 - Secundária ou distúrbios tubulares adquiridos (p. ex., hipercalcemia, excesso de PTH, hiperparatiroidismo primário, hipopotassemia, hipomagnesemia, diurese, glicosúria, acidose metabólica ou respiratória, alcalose metabólica, expansão do volume, gota aguda, diálise)
- Desvio intracelular de fosfato
 - Osteomalacia, esteatorreia
 - Deficiência do hormônio de crescimento
 - Alcoolismo agudo
 - DM
 - Acidose (particularmente CAD)
 - Hiperalimentação

- Síndrome de recuperação nutricional (rápida realimentação após inanição prolongada)
- Administração IV de glicose (p. ex., recuperação após queimaduras graves, hiperalimentação)
- Alcalose respiratória (p. ex., bacteriemia por gram-negativos) ou metabólica
- Intoxicação por salicilatos
- Administração de esteroides anabólicos, androgênios, epinefrina, glucagon, insulina
- Síndrome de Cushing (alguns pacientes)
- Hipotermia prolongada (p. ex., cirurgia cardíaca aberta)
- NPT com suplementação inadequada de fosfato
- Realimentação após inanição prolongada (p. ex., anorexia nervosa)
- Paralisia periódica tireotóxica
- Sepses
- Tumores produtores de PTH
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
- Desnutrição grave, má absorção, diarreia intensa
- Com frequência, existe mais de um mecanismo atuante, habitualmente associado a depleção anterior de fósforo.

► Limitações

- Pode ocorrer interferência com amostras de soro de pacientes com diagnóstico de discrasias de plasmócitos e neoplasias malignas linforreticulares associadas a síntese anormal de Ig, como mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e doença da cadeia pesada
- Deve ser medido em amostras coletadas pela manhã em jejum, devido à ocorrência de variação diurna. O fósforo tem um ritmo circadiano bifásico muito acentuado. Os valores tornam-se mais baixos pela manhã, alcançam um primeiro pico no final da tarde e, novamente, outro pico no final da noite. O segundo pico é bastante elevado, e os resultados podem estar fora dos valores de referência
- Os níveis são influenciados por ingestão dietética, refeições e exercício.

Fosfolipase A2 associada à lipoproteína

► Definição

- A fosfolipase A2 associada a lipoproteína (Lp-PLA2) é uma enzima de 45 kDa produzida pelas células inflamatórias e pelas células endoteliais ativadas. Circula no sangue principalmente com LDL
- A Lp-PLA2 hidrolisa os fosfolípidios oxidados nas LDL, resultando na formação de ácidos graxos livres oxidados e lisofosfatidilcolina, que é proaterogênica
- O nome alternativo é fator ativador das plaquetas acetil-hidrolase (PAF-AH).

► Uso

- A Lp-PLA2 é considerada como marcador de risco, mais do que como fator de risco para doença cardíaca
 - A elevação da Lp-PLA2 com baixos níveis de LDL-C aumenta em 2 vezes o risco de doença cardíaca
 - A elevação da Lp-PLA2 com PCR alta aumenta em 3 vezes o risco de doença cardíaca.

► Interpretação

- Concentrações de $\geq 235 \text{ ng/ml}$ estão associadas a um risco aumentado de eventos cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico isquêmico
- Foi constatado que a elevação da Lp-PLA2 está associada a acidente vascular encefálico isquêmico, podendo ser útil na avaliação do risco.

► Limitações

- O tabagismo aumenta as determinações da Lp-PLA2.

► Leitura sugerida

Corson MA, Jones PH, Davidson MH. Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker. *Am J Cardiol.* 2008;101(12A):41F–50F.

Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am J Cardiol.* 2008;101(12A):51F–57F.

Nambi V, Hoogeveen RC, Chambless L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and high-sensitivity c-reactive protein improve the stratification of ischemic stroke risk in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Stroke.* 2009;40:376.

Tselepis AD, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al. Smoking induces lipoprotein-associated phospholipase A2 in cardiovascular disease free adults: The ATTICA study. *Atherosclerosis.* 2009;206(1):303–308.

Fosfolípidios

► Definição

- Os fosfolípidios constituem uma classe de lípidios, que consistem em uma cabeça polar hidrofílica e cauda hidrofóbica. A cabeça polar contém um ou mais grupos de fosfato. A cauda hidrofóbica é composta por 2 cadeias de ácidos graxos
- Em ambiente aquoso, as cabeças hidrofílicas das moléculas de fosfolípidios tendem a ser orientadas para a água, enquanto as caudas hidrofóbicas unem-se, formando uma dupla camada, que constitui uma importante porção e função das membranas celulares
- A maioria dos fosfolípidios no plasma humano consiste em fosfatidilcolina (70 a 75%) ou esfingomielina (18 a 20%). Os fosfolípidios remanescentes incluem fosfatidil serina, fosfatidiletanolamina (3 a 6%) e lisofosfatidilcolina (4 a 9%)
- **Valores de referência:** 150 a 380 mg/dℓ.

► Uso

- Existem várias doenças para as quais pode ser conveniente efetuar a análise dos fosfolípidios, incluindo icterícia obstrutiva, doença de Tangier, beta ou hipobetalipoproteinemia e deficiência de lecitina colesterol aciltransferase
- A análise dos fosfolípidios raramente fornece informações benéficas adicionais nos casos de dislipoproteinemia.

► Interpretação

- Os fosfolípidios estão aumentados nas hiperlipidemias e na doença hepática obstrutiva
- Estão diminuídos na doença de Tangier.

► **Leitura sugerida**

McPherson RA, Pincus MR. Lipids and dyslipoproteinemia (estimation of plasma lipids). In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 21st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007: Chapter 17: 200–218.

Fósforo, urina

► **Definição**

- Os níveis urinários de fósforo são usados para avaliar o equilíbrio entre cálcio e fósforo. Ocorrem níveis elevados de fósforo urinário (ou seja, aumento das perdas renais) no hiperparatireoidismo primário, na deficiência de vitamina D, na acidose tubular renal e com o uso de diuréticos. Os fosfatos estão entre as substâncias que podem ser perdidas na síndrome de Fanconi. A própria perda renal de fosfato pode levar ao raquitismo ou à osteomalacia. São observados baixos níveis no hipoparatiroidismo, pseudo-hipoparatiroidismo e intoxicação por vitamina D
- Esses níveis também são úteis na avaliação da nefrolitíase. Ocorre hipofosfatemia com nível sérico normal de cálcio, fosfatase alcalina elevada, hipercalcúria e baixos níveis de fósforo urinário na osteomalacia, em consequência da ingestão excessiva de antiácidos. Crianças com talassemia podem apresentar uma absorção normal do fósforo, porém com fosfatúria renal acentuada, resultando em deficiência de fósforo. Foi relatado que o aumento na ingestão dietética de potássio aumenta as concentrações séricas de fosfato, aparentemente ao diminuir a excreção renal de fosfato. Durante o último trimestre de gravidez, verifica-se um aumento de 6 vezes no acúmulo de cálcio e de fósforo, à medida que o peso do feto triplica. As concentrações plasmáticas de fósforo e o aumento do fosfato urinário podem fornecer um meio conveniente para avaliar a resposta à administração de suplementos de fosfato a prematuros
- **Valores de referência:**
 - Urina de 24 h: 0,4 a 1,3 g/dia
 - Urina aleatória:
 - Homens:
 - < 40 anos: 36 a 1.770 mg/g de creatinina
 - > 40 anos: 54 a 860 mg/g de creatinina
 - Mulheres:
 - < 40 anos: 111 a 927 mg/g de creatinina
 - > 40 anos: 105 a 1.081 mg/g de creatinina.

► **Uso**

- Avaliação do líquido entre cálcio e fósforo
- Avaliação da nefrolitíase.

► **Interpretação**

Valores elevados

- Hiperparatireoidismo primário
- Hipercalcemia humoral de neoplasias malignas
- Excesso de vitamina D
- Doença de Paget
- Neoplasia metastática do osso
- Síndrome de Fanconi (lesão tubular renal)
- Acidose não renal (excreção aumentada de fosfato como tampão renal).

Valores diminuídos

- Hipoparatiroidismo
- Pseudo-hipoparatiroidismo
- Hiperparatiroidismo secundário (raquitismo renal)
- Raquitismo e osteomalacia
- Paratireoidectomia.

► **Limitações**

- A interpretação da excreção urinária de fósforo depende da situação clínica e deve ser interpretada em associação à concentração sérica de fósforo
- Existe uma variação diurna significativa na excreção de fósforo, com valores mais altos à tarde
- A excreção urinária depende da dieta.

Frutosamina, soro

► **Definição**

- A frutosamina descreve proteínas séricas que foram glicosiladas (ou seja, derivados de produto da reação não enzimática de um açúcar [glicose] com proteína sérica [albumina]). Reflete a concentração média de glicose no sangue dentro de um período recente (2 a 3 semanas), enquanto a Hb glicosilada (HbA1c) indica o nível de glicemia dentro de um período intermediário a longo prazo (4 a 8 semanas)
- **Valores de referência** (indivíduos não diabéticos): 170 a 285 $\mu\text{mol}/\ell$.

► **Uso**

- Avaliar o controle glicêmico a curto prazo em pacientes diabéticos
- Quando a Hb glicosilada não pode ser solicitada devido a interferências (p. ex., Hb anormal), que invalidam a determinação da HbA1c
- Deve ser comparada com valores anteriores no mesmo paciente, e não com valores de referência.

► **Interpretação**

Valores elevados

Hiperglicemia em pacientes com DM inadequadamente controlado.

► **Limitações**

- Como o ensaio é inespecífico, pode haver produção de cor por compostos diferentes das proteínas glicosiladas. São observadas interferências devido ao ácido ascórbico (vitamina C) e aos níveis elevados de bilirrubina. Entretanto, foi constatado que os ensaios de segunda geração são altamente específicos para proteínas glicosiladas
- A glicemia em jejum e a HbA_{1C} constituem os meios habituais e preferidos para monitoramento do controle glicêmico
- As alterações nos valores da frutosemina correlacionam-se com alterações significativas nas concentrações séricas de proteína (p. ex., doença hepática, doença sistêmica aguda). Ocorrem também valores anormais durante a renovação anormal de proteínas (p. ex., doença da tireoide), embora os pacientes sejam normoglicêmicos. Pode ser evitada com o uso da razão frutose:albumina
- A variação intrapessoal da frutosemina sérica é maior que a da HbA_{1C}; em consequência, as concentrações séricas de frutosemina devem apresentar uma maior alteração antes que se possa afirmar que tenha ocorrido uma alteração significativa.

Frutose do sêmen

► Definição

- Esse teste mede a frutose do plasma seminal
- **Valores de referência:** ≥ 13 μ moles por ejaculado.

► Uso

- A frutose, a principal fonte energética para os espermatozoides ejaculados, é produzida quase inteiramente nas vesículas seminais, que contribuem com uma quantidade significativa de líquido para o volume total de ejaculado através do ducto ejaculatório
- Os níveis de frutose devem ser determinados em todo paciente com azoospermia e, em particular, naqueles cujo volume de ejaculado é < 1 mL e que não coagula.

► Interpretação

Valores elevados

- Não há nenhum limite superior definido.

Valores diminuídos

- Esse resultado, juntamente com pequeno volume de sêmen e ausência de coagulação, sugere obstrução da vesícula seminal ou atresia distalmente às vesículas seminais.

► Limitações

- O volume mínimo da amostra para análise é de 0,1 mL.

Galactose-1-fosfato uridiltransferase

► Definição

- A galactose-1-fosfato uridiltransferase (GALT) é uma enzima responsável pela conversão da galactose ingerida em glicose. Essa medida é usada para identificar erros inatos do metabolismo da galactose, que podem resultar em lesão tecidual disseminada e anormalidades, como cataratas, doença hepática e doença renal. Provoca também atraso do crescimento e retardo mental. O teste deve ser efetuado imediatamente após o nascimento para possibilitar o tratamento dietético se o resultado for positivo
- As deficiências de 3 enzimas, galactoquinase (GALK), GALT ou UDP e galactose-4-epimerase (GALE) são clinicamente importantes e resultam em erros inatos do metabolismo da galactose
 - A deficiência de GALT, designada como galactosemia clássica ou genótipo GG, é, dos 3 distúrbios, a que ocorre mais comumente
 - A deficiência de GALK é a 2ª causa mais comum de galactosemia e resulta em variante mais leve de galactosemia. A deficiência de GALK é muito rara e manifesta-se, habitualmente, pela ocorrência de catarata juvenil na ausência de retardo mental (que ocorre na deficiência de transferase)
 - A deficiência de GALE é uma causa extremamente rara de galactosemia
- Outros nomes: GPT, galactoquinase; galactose-1-fosfato
- **Valores de referência:** 14,7 a 25,4 U/g Hb.

► Uso

- Diagnóstico da deficiência de GALT, a causa mais comum de galactosemia
- Confirmação dos resultados de triagem anormais no recém-nascido.

► Interpretação

- Valores diminuídos na galactosemia.

► Limitações

- A atividade enzimática apenas pode não diferenciar a forma variante de galactosemia ou o estado de portador. Para uma avaliação mais acurada de pacientes com suspeita de galactosemia, o teste preferido é um teste genético para identificação de mutação.

Gamaglutamiltransferase

► Definição

- A atividade dessa enzima ligada à membrana provém principalmente do fígado. A gamaglutamiltransferase (GGT) é responsável pelo metabolismo extracelular da glutatona, o principal antioxidante nas células
- É um pouco mais sensível do que a ALP na doença hepática obstrutiva
- **Valores de referência:**
 - 0 a 3 meses: 4 a 120 UI/L
 - 3 meses a 1 ano: 2 a 35 UI/L
 - 1 a 16 anos: 2 a 25 UI/L
 - ≥ 16 anos: 7 a 50 UI/L.

► Uso

- Para diagnóstico e monitoramento da doença hepatobiliar; indicador enzimático mais sensível de doença hepática
- Para verificar se as elevações observadas da ALP se devem à doença esquelética (GGT normal), ou se refletem a presença de doença hepatobiliar (elevação da GGT)
- Como teste de triagem para alcoolismo oculto
- Para ajudar no diagnóstico de doença hepática na presença de doença óssea, gravidez ou infância, que aumentam os níveis séricos de ALP e de LAP, mas não de GGT.

► Interpretação

Valores elevados

- DM, hipertireoidismo, AR, DPOC
- Fármacos (fenitoína, carbamazepina, cimetidina, furosemida, heparina, metotrexato, contraceptivos orais e ácido valproico)
- Doença hepática – geralmente acompanha paralelamente alterações nos níveis séricos de ALP, LAP e 5'-NT, porém é mais sensível
- Hepatite aguda. A elevação é menos pronunciada que a de outras enzimas hepáticas, porém é a última a se normalizar e, portanto, tem utilidade para indicar a recuperação
- Hepatite ativa crônica; aumentada (em média, > 7 vezes o LSN) mais do que na hepatite aguda; mais elevada do que a AST e a ALT. No estágio dormente, pode ser a única enzima elevada
- Hepatite alcoólica; aumento médio de > 3,5 vezes o LSN
- Consumo abusivo de álcool etílico; uma razão > 2,5 de GGT/ALP é muito sugestiva
- Cirrose. Nos casos inativos, os valores médios são mais baixos (4 vezes o LSN) do que na hepatite crônica. Aumentos de mais de 10 a 20 vezes o normal em pacientes cirróticos sugerem carcinoma hepático primário superposto (aumento médio de > 21 vezes o LSN)
- Cirrose biliar primária. Elevação acentuada: média de mais de 113 vezes o LSN
- Esteatose hepática. A elevação acompanha paralelamente a da AST e ALT, porém é mais acentuada
- Icterícia obstrutiva. A elevação é mais rápida e maior que a dos níveis séricos de ALP e LAP; elevação média de mais de 5 vezes o LSN
- Metástases hepáticas; elevação paralela à da ALP; a elevação precede a cintigrafia hepática positiva. Aumento médio de mais de 14 vezes o LSN
- Colestase. Na colestase mecânica e viral, a GGT e a LAP estão aumentadas de modo aproximadamente igual; todavia, na colestase induzida por fármaco, a GGT está muito mais elevada do que a LAP. Aumento médio de > 6 vezes o LSN
- Crianças; muito mais elevada na atresia biliar do que na hepatite neonatal (um valor de 300 UI/ℓ constitui um nível de diferenciação útil). As crianças com deficiência de α 1-antitripsina apresentam níveis mais elevados do que pacientes de mais idade com atresia biliar
- Pancreatite. O nível de GGT está sempre elevado na pancreatite aguda. Na pancreatite crônica, está aumentado quando há comprometimento do trato biliar ou inflamação ativa
- IAM; valores elevados em 50% dos pacientes. A elevação começa no 4º ao 5º dia, alcançando um valor máximo em 8 a 12 dias. Se esse o paciente apresentar choque ou insuficiência cardíaca direita aguda, pode aparecer um pico precoce dentro de 48 h, com rápido declínio seguido de elevação mais tardia
- Quando elevada, constitui um fator de risco para infarto do miocárdio e morte cardíaca
- Consumo maciço de álcool etílico; indicador mais sensível e teste de triagem satisfatório para o alcoolismo, visto que a elevação ultrapassa a das outras enzimas hepáticas comumente dosadas
- Alguns casos de carcinoma de próstata
- Neoplasias, mesmo na ausência de metástases hepáticas; particularmente melanoma maligno, carcinoma de mama e de pulmão; os níveis mais elevados são observados no hipernefoma
- Outros (p. ex., obesidade acentuada [discreta elevação], doença renal, doença cardíaca, estado pós-operatório).

Valores diminuídos

- Hipotireoidismo.

Valores normais

- Gravidez (em contraste com os níveis séricos de ALP e LAP) e crianças com mais de 3 meses de idade; conseqüentemente, pode ajudar no diagnóstico diferencial da doença hepatobiliar que ocorre durante a gravidez e na infância
- Doença óssea ou pacientes com maior crescimento ósseo (crianças e adolescentes); conseqüentemente, mostra-se útil para diferenciar a doença óssea da doença hepática como causa de aumento dos níveis séricos de ALP
- Insuficiência renal
- Exercício vigoroso.

► Limitações

- A meia-vida é de cerca de 7 a 10 dias; na lesão hepática associada ao álcool, a meia-vida aumenta para até 28 dias, sugerindo comprometimento da depuração
- As variações de dia para dia são de 10 a 15%; aproximadamente o dobro em afro-americanos
- Observa-se um aumento de 25 a 50% com um índice de massa corporal maior
- Os valores são 25% mais baixos no início da gravidez.

Gasometria arterial, pH

► Definição

- O pH é o logaritmo negativo da concentração de íons hidrogênio e fornece um índice de acidez e alcalinidade do sangue. Modifica-se de modo não linear, ocultando a magnitude dos distúrbios acidobásicos
- A concentração de íons hidrogênio é determinada pela razão entre a concentração de HCO_3^- , que é regulada pelos rins; e a P_{CO_2} , que é controlada pelos pulmões

Valores de referência:

- Arterial: 7,35 a 7,45
- Venosa: 7,31 a 7,41.

► Uso

- Para avaliar os distúrbios acidobásicos.

► Interpretação

Valores elevados

- Alcalose metabólica (excesso de bicarbonato plasmático)
- Administração excessiva de álcalis
- Depleção de potássio (perda GI, falta de ingestão de potássio, diurese)
 - Esteroides suprarrenais em excesso (doença de Cushing, aldosteronismo primário)
 - Alcalose crônica
 - Nefropatia com perda de potássio
- Alcalose respiratória (diminuição do CO₂ dissolvido)
 - Histeria
 - Estimulação do centro respiratório por aumento da pressão intracraniana
- Hipoxia com difusão alveolar global normal de CO₂
- Febre
- Intoxicação por salicilatos (precoce)
- Ventilação artificial excessiva.

Valores diminuídos

- Acidose metabólica (déficit de bicarbonato)
- Formação aumentada de ácidos
 - Cetose (DM, inanição, hipertireoidismo, dieta rica em gorduras e pobre em carboidratos, após traumatismo)
 - Hipoxia celular, incluindo acidose láctica
- Excreção diminuída de H⁺
 - Insuficiência renal (pré-renal, renal e pós-renal)
 - Acidose tubular renal
 - Síndrome de Fanconi
 - Adquirida (fármacos, hipercalcemia)
 - Hereditária (cistinose, doença de Wilson)
 - Doença de Addison
- Acidose respiratória
 - Enfisema, pneumonia, edema pulmonar
 - Broncoconstrição, tampões, fármacos que deprimem o centro respiratório
 - Doença pulmonar obstrutiva ou restritiva.

► Limitações

- O pH do sangue recentemente coletado diminui em repouso, em uma taxa de 0,04 a 0,08 unidade de pH/h a 37°C, em cerca de 0,03 unidade/h a 25°C, porém apenas 0,008 unidade/h a 4°C.

Gastrina

► Definição

- A gastrina é um hormônio secretado pelas células G do antro do estômago e das ilhotas de Langerhans do pâncreas. Sua secreção é estimulada pela alcalinidade; pela distensão do estômago, pelo antro; por estimulação vagal; e pela presença de peptídios, aminoácidos, álcool ou cálcio no estômago. Sua secreção é inibida pela acidez gástrica por meio do sistema de retroalimentação negativa
- As principais formas de gastrina no sangue são a G-34 (gastrina grande), G-17 (gastrina pequena) e G-14 (minigastrina). Cada uma dessas formas circula nas formas sulfatada e não sulfatada
- O teste de estimulação gástrica após a infusão de cálcio (15 mg de Ca/kg em 500 mL de soro fisiológico durante 4 h) é útil em pacientes com elevação acentuada dos níveis de gastrina. Esse teste deve ser reservado para pacientes com teste de secretina negativo, hipersecreção de ácido gástrico e forte suspeita de síndrome de Z-E
- **Valores de referência:**
 - Gastrina: 0 a 100 pg/mL
 - Teste de estimulação da gastrina (após secretina): ausência de resposta ou supressão discreta
 - Teste de estimulação da gastrina (após a infusão de cálcio): pequena elevação ou nenhuma acima dos valores basais.

► Uso

- Diagnóstico da síndrome de Z-E. O teste da gastrina após administração de secretina (2 a 3 U/kg injetadas durante 30 s constitui o teste provocativo preferido para pacientes com suspeita de síndrome de Z-E)
- Diagnóstico de gastrinoma. As medições da gastrina sérica basais e após estimulação com secretina constituem os melhores testes laboratoriais para gastrinomas
- Pesquisa de pacientes com acloridria ou anemia perniciosa.

► Interpretação

Valores elevados

- Nível sérico elevado de gastrina sem hipersecreção de ácido gástrico
 - Gastrite atrófica, particularmente quando associada a anticorpos circulantes contra células parietais
 - Anemia perniciosa em cerca de 75% dos pacientes
 - Alguns casos de carcinoma do corpo gástrico, um reflexo da gastrite atrófica presente
 - Terapia com inibidores do ácido gástrico
 - Após vagotomia
- Nível sérico elevado de gastrina com hipersecreção de ácido gástrico
 - Síndrome de Z-E

- Hiperplasia das células de gastrina do antro
- Antro retido isolado (condição de hipersecreção de ácido gástrico e ulceração recorrente após antrectomia e gastrojejunostomia, que ocorre quando o coto duodenal contém mucosa antral)
- Nível sérico elevado de gastrina com ácido gástrico normal ou ligeira hipersecreção
 - AR
 - DM
 - Feocromocitoma
 - Vitiligo
 - Insuficiência renal crônica com creatinina sérica $> 3 \text{ mg/dℓ}$; ocorre em 50% dos pacientes
 - Obstrução pilórica com distensão gástrica
 - Síndrome do intestino curto devido à ressecção maciça ou à enterite regional extensa
 - Vagotomia incompleta.

Valores diminuídos

- Antrectomia com vagotomia
- Hipotireoidismo
- Fármacos, incluindo anticolinérgicos e antidepressivos tricíclicos.

► Limitações

- Os níveis de gastrina seguem ritmos circadianos (níveis mínimos pela manhã e máximos durante o dia)
- Não foi estabelecida correlação consistente entre *H. pylori* e secreção de ácido gástrico ou níveis séricos de gastrina.

Glicose, líquido cefalorraquidiano

► Definição

- O nível de glicose no líquido cefalorraquidiano (LCS) corresponde a cerca de 2/3 da glicose sérica medida durante as 2 a 4 h precedentes em adultos normais. Essa razão diminui com níveis séricos crescentes de glicose. Em geral, os níveis líquóricos de glicose não ultrapassam 300 mg por dℓ , independentemente dos níveis séricos. Os valores críticos são $< 30 \text{ mg/dℓ}$
- A glicose no LCS de recém-nascidos varia muito mais que a dos adultos, e a razão LCS-soro é geralmente maior que nos adultos
- **Valores de referência:** 50 a 80 mg/dℓ .

► Uso

- Diagnóstico de tumores, infecções, inflamação do SNC e outras condições neurológicas e clínicas.

► Interpretação

Valores elevados

- Níveis elevados de glicemia
- Neurosífilis.

Valores diminuídos

- Infecções do SNC (os níveis de glicose estão habitualmente normais nas infecções virais)
- Meningite química
- Meningite da TB
- Meningite criptocócica
- Caxumba
- Tumores primários e metastáticos das meninges
- Sarcoidose
- Condições inflamatórias
- Hemorragia subaracnóidea
- Hipoglicemia.

► Limitações

- Níveis normais de glicose não excluem a possibilidade de infecção, visto que até 50% dos pacientes com meningite bacteriana apresentam níveis líquóricos normais de glicose.

Glicose, sangue total, soro, plasma

► Definição

- A glicemia mede a quantidade de um tipo de açúcar, denominado glicose. A glicose provém de carboidratos e constitui a principal fonte de energia usada pelo corpo. Os níveis de glicose são regulados pela insulina e pelo glucagon
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.40.

Tabela 2.40	Valores de referência para glicose.	
Idade	Valores de referência	Faixa crítica
0 a 4 meses	50 a 80 mg/dℓ	$< 35, > 325 \text{ mg/dℓ}$
4 meses a 1 ano	50 a 80 mg/dℓ	$< 35, > 325 \text{ mg/dℓ}$
$> 1 \text{ ano}$	70 a 99 mg/dℓ	$< 45, > 500 \text{ mg/dℓ}$

► Uso

- Diagnóstico de DM
- Controle do DM
- Diagnóstico de hipoglicemia
- Outros distúrbios do metabolismo dos carboidratos, incluindo diabetes gestacional, hipoglicemia neonatal, hipoglicemia idiopática e carcinoma de células das ilhotas do pâncreas
- Critérios para o diagnóstico de DM (American Diabetes Association Expert Committee)
 - Existem 4 maneiras possíveis de estabelecer o diagnóstico de diabetes. Cada um delas precisa ser confirmada posteriormente por qualquer um dos quatro métodos apresentados anteriormente.
- 1. Sintomas de diabetes mais concentração plasmática/sérica de glicose aleatória (randômica) ≥ 200 mg/dℓ (11,1 mmol/ℓ). Coleta aleatória refere-se a qualquer momento do dia, sem considerar o tempo decorrido desde a última refeição.
- 2. GPJ (glicose plasmática em jejum) ≥ 126 mg/dℓ (7,0 mmol/ℓ). O jejum é definido como a ausência de aporte calórico durante pelo menos 8 h.
- 3. GP de 2 h (após carga de glicose) ≥ 200 mg/dℓ (11,1 mmol/ℓ) durante o teste oral de tolerância (TOTG). O teste deve ser realizado com a administração de uma carga de glicose de 75 g.
- 4. HbA_{1c} > 6,5%.
- A menos que haja hiperglicemia inequívoca associada a descompensação metabólica aguda, esses critérios devem ser confirmados repetindo-se o teste em outro dia. A terceira medida (TOTG) não é recomendada para uso clínico rotineiro
- O Expert Committee reconhece um grupo intermediário de indivíduos cujos níveis de glicose, apesar de não preencherem os critérios para diabetes, são, entretanto, demasiado altos para serem considerados normais. Esse grupo é definido por níveis de GPJ > 110 mg/dℓ, porém < 126 mg/dℓ ou valores de 2 h no TOTG > 140 mg/dℓ, porém < 200 mg/dℓ.

► Interpretação

Valores elevados

- DM, incluindo:
 - Hemocromatose
 - Síndrome de Cushing (com DM resistente à insulina)
 - Acromegalia e gigantismo (com diabetes resistente à insulina nos estágios iniciais; hipopituitarismo posteriormente)
- Aumento da epinefrina circulante
 - Injeção de epinefrina
 - Feocromocitoma
 - Estresse (p. ex., emoção, queimaduras, choque, anestesia)
- Pancreatite aguda
- Pancreatite crônica (alguns pacientes)
- Encefalopatia de Wernicke (deficiência de vitamina B₁)
- Algumas lesões do SNC (hemorragia subaracnóidea, estados convulsivos)
- Efeitos de fármacos e substâncias (p. ex., corticosteroides, estrogênios, álcool etílico, fenitoína, tiazídicos, propranolol, hipervitaminose A crônica).

Valores diminuídos

- Distúrbios pancreáticos
 - Tumor, hiperplasia de células das ilhotas pancreáticas
 - Pancreatite
 - Deficiência de glucagon
- Tumores extrapancreáticos
 - Carcinoma das glândulas suprarrenais
 - Carcinoma de estômago
 - Fibrossarcoma
 - Outros
- Doença hepática
 - Doença grave difusa (p. ex., intoxicação, hepatite, cirrose, tumor primário ou metastático)
- Distúrbios endócrinos
 - Hipopituitarismo⁷
 - Doença de Addison
 - Hipotireoidismo
 - Ausência de responsividade da medula suprarrenal
 - DM precoce
- Distúrbios funcionais
 - Pós-gastrectomia
 - Gastroenterostomia
 - Transtornos do sistema nervoso autônomo
- Anomalias pediátricas
 - Prematuridade⁸
 - Lactente de mãe diabética
 - Hipoglicemia cetótica
 - Síndrome de Zetterström
 - Sensibilidade idiopática à leucina
 - Hipoglicemia espontânea em lactentes
- Doenças enzimáticas
 - Doença de von Gierke⁹

- Galactosemia¹⁰
- Intolerância a frutose¹¹
- Defeitos de aminoácidos e ácidos orgânicos¹²
- Acidemia metilmalônica¹³
- Acidemia glutárica, tipo II¹⁴
- Doença da urina em xarope de bordo¹⁵
- Acidemia 3-hidroxi, 3-metilglutárica¹⁶
 - Defeitos no metabolismo dos ácidos graxos¹⁷
- Defeitos da acil CoA desidrogenase¹⁸
- Deficiências de carnitina¹⁹
- Outras
 - Insulina exógena (factícia)
 - Hipoglicemiantes orais (factícia)
 - Sensibilidade à leucina
 - Desnutrição
 - Lesões hipotalâmicas
 - Alcoolismo.

► Limitações

- A maioria das tiras reagentes para glicose e dos glicosímetros quantifica a glicose no sangue total, enquanto a maioria dos laboratórios utiliza plasma ou soro, cuja leitura é 10 a 15% mais alta
- Nas determinações da glicose no sangue total, um hematócrito > 55% provoca resultados diminuídos. Um hematócrito de < 35% produz aumento dos resultados
- As amostras de sangue nas quais o soro não é separado dos eritrócitos apresentam valores de glicose que diminuem em uma taxa de 3 a 5% por hora em temperatura ambiente
- A glicose capilar pós-prandial é $\leq 36 \text{ mg/dℓ}$ do que a glicose venosa no pico de 1 h pós-prandial; em geral, retorna para a diferença em jejum insignificante dentro de 4 h; todavia, em cerca de 15% dos pacientes, pode-se observar ainda uma diferença de $> 20 \text{ mg/dℓ}$
- Um baixo conteúdo de oxigênio (p. ex., sangue venoso, altitudes elevadas de > 3.000 metros) produz valores falsamente elevados
- Exercícios físicos vigorosos, emoções fortes, choque, queimaduras e infecções podem aumentar fisiologicamente a glicose.

► Leitura sugerida

American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations: Executive Summary. *Standards of Medical Care in Diabetes – 2010. Diabetes Care.* 2010;33(suppl 1):S11–S69.
Sacks D, Bruns DE, Goldstein DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2002;48(3):436–472.

Glicose, teste oral de tolerância

► Definição e uso

- O teste oral de tolerância (TOTG) deve ser reservado principalmente para pacientes com níveis plasmáticos de glicose em jejum “limítrofes” (ou seja, faixa em jejum de 110 a 140 mg/dℓ). O TOTG é necessário para o diagnóstico de comprometimento da glicose em jejum e comprometimento da tolerância à glicose
- Em todas as gestantes deve-se efetuar um teste para DM gestacional com uma dose de 50 g com 24 a 28 semanas de gestação; se o resultado for anormal, deve-se efetuar o TOTG para confirmação. O TOTG constitui o padrão-ouro e, na atualidade, é principalmente usado para diagnóstico de DM gestacional (DMG)
- **Valores de referência:** ver Tabelas 2.41 e 2.42.

Tabela 2.41		Esquema de triagem e diagnóstico para DMG.	
Glicose plasmática (mg/dℓ)			
Estado	Teste de triagem (TCG) com 50 g	Teste diagnóstico (TOTG) de 100 g	
Jejum	–	95	
1 h	140	180	
2 h	–	155	
3 h	–	140	

Tabela 2.42		Diagnóstico de DMG usando o TOTG de 75 g.	
Glicose plasmática (mg/dℓ)			
Estado			
Jejum	95		
1 h	180		
2 h	155		

► Interpretação

- Critérios para diagnóstico de DM (homens e mulheres não grávidas) (um dos seguintes critérios):
 - Sintomas de DM mais concentração plasmática/sérica de glicose aleatória de $\geq 200 \text{ mg/dℓ}$. Aleatória refere-se a qualquer momento do dia, sem considerar o intervalo de tempo decorrido desde a última refeição.
 - Glicose plasmática em jejum (GPJ) $\geq 126 \text{ mg/dℓ}$. O jejum é definido como a ausência de ingestão calórica durante pelo menos 8 h
 - 2 h após carga de glicose (GP) $\geq 200 \text{ mg/dℓ}$ durante o TOTG. O teste deve ser realizado com o uso de uma carga de glicose de 75 g
 - Se não houver hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda, esses critérios devem ser confirmados repetindo-se o teste em outro dia. A terceira medida (TOTG) não é recomendada para uso clínico rotineiro
 - Para diagnóstico de DM em homens e mulheres não grávidas, os 2 valores do TOTG devem estar aumentados (ou deve-se obter uma glicose sérica em jejum de $\geq 140 \text{ mg/dℓ}$ em mais de uma ocasião), devendo-se excluir outras causas de intolerância transitória à glicose
- Critérios para o diagnóstico de DMG (qualquer grau de intolerância à glicose com início ou identificação inicial durante a gravidez) com o teste de triagem para DMG:
 - Um nível sérico de glicose em jejum $> 126 \text{ mg/dℓ}$ ou um nível plasmático de glicose aleatório $> 200 \text{ mg/dℓ}$ satisfazem o limiar para o diagnóstico de DM

quando confirmados em 1 dia subsequente, afastando a necessidade de qualquer carga de glicose

◦ Se não houver esse grau de hiperglicemia, a avaliação de DMG em mulheres com características de risco médio ou alto risco deve seguir uma das 2 abordagens

• **ABORDAGEM EM UMA ETAPA:**

- Realizar um teste de tolerância à glicose oral (TOTG) diagnóstico, sem triagem prévia da glicose plasmática/sérica
- Essa abordagem é custo-efetiva em pacientes ou populações de alto risco

• **ABORDAGEM EM DUAS ETAPAS:**

- Efetuar uma triagem inicial com determinação das concentrações plasmáticas ou séricas de glicose dentro de 1 h após uma carga de glicose oral (TCG) de 50 g e realizar um TOTG subsequente nas mulheres que ultrapassaram o valor limiar da glicose no TCG
- A obtenção de um valor de $\geq 140 \text{ mg/dL}$ 1 h após a administração da carga de 50 g indica a necessidade de um TOTG completo de 3 h, com 100 g, realizado em jejum (Tabela 2.41)
- Duas ou mais das concentrações plasmáticas venosas devem alcançar o valor de referência ou ultrapassá-lo para um diagnóstico positivo. O teste deve ser realizado pela manhã, depois de uma noite de jejum de 8 a 14 h e depois de pelo menos 3 dias de dieta não restrita ($\geq 150 \text{ g}$ de carboidratos por dia) e atividade física não limitada. O indivíduo deve permanecer sentado e não deve fumar durante o teste
- Com ambas as abordagens, o diagnóstico de DMG baseia-se no TOTG
- Uma opção consiste na administração de uma carga de glicose de 75 g e uso dos valores limiares da glicose listados para jejum, 1 e 2 h (Tabela 2.42). Entretanto, esse teste não está bem validado como o TOTG de 100 g para detecção de lactentes ou mães de alto risco
- Duas ou mais concentrações plasmáticas venosas devem alcançar o valor de referência ou ultrapassá-lo para um diagnóstico positivo. O teste deve ser realizado pela manhã, depois de uma noite de jejum de 8 a 14 dias e depois de pelo menos 3 dias de dieta não restrita ($> 150 \text{ g}$ de carboidratos por dia) e atividade não limitada. O indivíduo deve permanecer sentado e não deve fumar durante o teste.

► Limitações

- Dieta prévia com menos de 150 g de carboidratos por dia, necessidade de interromper o consumo de álcool etílico e atividade não restrita durante 3 dias antes da realização do teste
- Teste realizado pela manhã, depois de 10 a 16 h e jejum. Nenhuma medicação, fumo de cigarro ou exercício (permanecer sentado) durante o teste
- Não deve ser realizado durante a recuperação de doença aguda, estresse emocional, cirurgia, traumatismo, gravidez, falta de atividade física devido à doença crônica; conseqüentemente, tem valor limitado ou nenhum valor em pacientes hospitalizados
- Determinados fármacos devem ser interrompidos várias semanas antes da realização do teste (p. ex., diuréticos orais, contraceptivos orais e fenitoína). A dose de glicose é consumida dentro de 5 min
- O TOTG não está indicado nas seguintes condições:
 - Hiperglicemia em jejum persistente ($> 140 \text{ mg/dL}$)
 - Normoglicemia em jejum persistente ($< 110 \text{ mg/dL}$)
 - Pacientes com achados clínicos típicos de DM e glicose plasmática aleatória $> 200 \text{ mg/dL}$
 - Diabetes secundário (p. ex., síndromes hiperglicêmicas genéticas, após administração de determinados hormônios)
 - O TOTG nunca deve ser usado para a avaliação da hipoglicemia reativa
 - O TOTG tem valor limitado para o diagnóstico de DM em crianças.

Glicose, urina

► Definição

- A detecção de glicose em uma tira reagente semiquantitativa ou em comprimidos de Clinitest® constitui um método insensível de triagem para DM do tipo 2. A elevada taxa de resultados falso-negativos sugere que a tira reagente para urina não é adequada como teste de triagem. Além disso, nem todos os pacientes com glicosúria apresentam diabetes. A glicosúria pode ser uma consequência de defeitos da função tubular renal, conforme observado na acidose tubular renal do tipo 2 (proximal) e na glicosúria renal familiar, um distúrbio genético associado à perda de sal, poliúria e depleção de volume
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.43.

Tabela 2.43	Valores normais para glicose na urina.
Tipo de amostra	Valor
Urina de 24 h	0,04 a 0,21 g/dia
Aleatória	Em mg/g de creatinina
Homens	
< 40 anos	3 a 181
> 40 anos	19 a 339
Mulheres	
< 40 anos	5 a 203
> 40 anos	8 a 331

► Uso

- Ajudar a avaliar a glicosúria e os defeitos tubulares renais
- Tratamento do DM.

► Interpretação

Valores elevados

- Qualquer causa de aumento do nível de glicemia
- Distúrbios endócrinos (DM, tireotoxicose, gigantismo, acromegalia, síndrome de Cushing)
- Traumatismo significativo
- AVE
- Infarto do miocárdio
- Terapia com esteroides orais
- Queimaduras, infecções
- Feocromocitoma.

Valores diminuídos

- Tratamento com ácido ascórbico, levodopa ou diuréticos mercuriais.

► Limitações

- A exposição prolongada da amostra de urina em temperatura ambiente diminui os resultados da glicose devido à contaminação microbiana e à glicólise
- Densidade > 1,020 e aumento do pH provocam redução da sensibilidade e níveis de glicose falsamente baixos.

Glicose-6-fosfato desidrogenase

► Definição

- A glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) catalisa a etapa inicial na derivação de hexose monofosfato e é crítica na proteção dos eritrócitos contra lesão oxidativa
- A deficiência de G6PD resulta em rigidez e lise dos eritrócitos (hemácias), afetando preferencialmente os eritrócitos senescentes
- **Teste de triagem:** expresso como normal ou deficiente
- **Valores de referência (ensaio quantitativo):** 7,0 a 20,5 unidades/g de Hb.

► Uso

- O ensaio da G6PD é usado quando há suspeita de deficiência de G6PD (ver Deficiência de G6PD, Capítulo 10).

► Interpretação

Valores diminuídos

- Anemia hemolítica
- Todos os indivíduos com favismo (mas nem todas as pessoas com diminuição da G6PD apresentam favismo).

► Limitação

- Esse ensaio não deve ser usado após uma crise hemolítica em afro-americanos portadores da variante A⁻, visto que os reticulócitos (elevados após hemólise aguda) podem ter a enzima em quantidades suficientes para produzir resultados normais errôneos.

Globulina de ligação da tiroxina (TBG)

► Definição

- Essa glicoproteína constitui o principal transportador de T₃ e T₄. Declina com a idade, acompanhando a queda de T₄ e T₃ totais e livres. Essas últimas alterações são acompanhadas de aumento da rT₃ e do índice de rT₃, sugerindo diminuição da conversão periférica de T₄ em T₃, e não alteração no comportamento secretor da própria glândula tireoide
- Com a disponibilidade de exames mais aperfeiçoados para o hormônio tireoideo livre, a pesquisa da TBG raramente é solicitada atualmente para avaliar o estado do hormônio de ligação da tireoide
- **Valores de referência**
 - Homens: 1,2 a 2,5 mg/dℓ
 - Mulheres: 1,4 a 3,0 mg/dℓ

► Uso

- Diagnóstico de excesso de TBG genético ou idiopático
- Algumas vezes utilizada para a detecção de carcinoma da tireoide diferenciado recorrente ou metastático, particularmente do tipo folicular, e nos casos em que o paciente apresentou níveis elevados devido ao carcinoma
- Para diferenciar as concentrações elevadas/diminuídas de T₃ ou T₄ totais, em consequência de alterações da TBG. Mesmo propósito da captação de T₃ por resina e índice de tiroxina livre

► Interpretação

Valores elevados

- Gravidez
- Uso de determinados fármacos e substâncias psicoativas (p. ex., estrogênios, contraceptivos orais, perfenazina, clofibrato, heroína, metadona)
- Tumores produtores de estrogênio
- Na doença sistêmica, o aumento da TBG é precoce
- Porfíria intermitente aguda
- Hepatite aguda ou crônica
- Tireoidite subaguda indolor linfocítica
- Recém-nascidos
- Hereditários
- Idiopáticos
- O aumento da TBG está associado a níveis séricos elevados de T₃ e à diminuição da captação de T₃ por resina; existe uma associação inversa para a TBG diminuída

Valores diminuídos

- Nefrose e outras causas de hipoproteinemia pronunciada, como doença hepática, doença grave (tardia), estresse (a pré-albumina ligadora da tiroxina [TBPA] também está diminuída)
- Deficiência de TBG, genética ou idiopática
- Acromegalia (a TBPA também está diminuída)
- Acidose grave
- Uso de determinados fármacos (p. ex., androgênios, esteroides anabolizantes, glicocorticoides [a TBPA está elevada])
- Tumores produtores de testosterona

- Doença importante, estresse cirúrgico, desnutrição proteica, má absorção em decorrência de várias causas.

► Limitações

- Ligação diminuída da T₃ e da T₄ devido a fármacos (salicilatos, fenitoína, tolbutamida [Orinase[®]], clorpropamida [Diabinese[®]], penicilina, heparina, barbital).

■ Globulina de ligação dos hormônios sexuais

► Definição

- A globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHVG) é uma glicoproteína sintetizada no fígado que se liga à testosterona e 5-di-hidrotestosterona com alta afinidade e ao estradiol com afinidade ligeiramente menor. Tipicamente, a SHBG circula em concentrações mais altas nas mulheres do que nos homens, devido à maior razão entre estrogênios e androgênios nas mulheres. A administração de androgênios tende a estar associada a níveis diminuídos de SHBG
- Como a ocorrência de variações nos níveis da proteína transportadora influencia a concentração de testosterona na circulação, os níveis de SHBG costumam ser medidos como suplementos da determinação da testosterona total. O “índice de androgênio livre” (IAL), calculado como a razão entre testosterona total e SHBG, é um indicador útil do estado anormal dos androgênios em condições como o hirsutismo
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.44.

Tabela 2.44	Valores de referência da globulina de ligação dos hormônios sexuais.	
Grupo	95% centrais (nmol/l)	Mediana (nmol/l)
Homens	13 a 71	32
Mulheres (não grávidas)	18 a 114	51

► Uso

- Diagnóstico e acompanhamento de mulheres com sinais ou sintomas de excesso de androgênio (p. ex., síndrome dos ovários policísticos e hirsutismo idiopático)
- Como auxiliar no monitoramento da terapia com esteroides sexuais e antiandrogênios
- Como auxiliar no diagnóstico dos distúrbios da puberdade
- Como auxiliar no diagnóstico e acompanhamento da anorexia nervosa.

► Interpretação

Valores elevados

- Hipertireoidismo
- Cirrose hepática
- Gravidez
- Fármacos: estrogênios (p. ex., determinados contraceptivos orais), fenitoína (indução das enzimas hepáticas)
- Uso de dexametasona no tratamento de mulheres com hirsutismo hiperandrogênico.

Valores diminuídos

- Hirsutismo
- Acne vulgar
- Síndrome dos ovários policísticos (SOP)
- Hipotireoidismo
- Acromegalia
- Doença de Cushing
- Hiperprolactinemia.

■ Glucagon

► Definição

- Hormônio polipeptídico secretado pelas células alfa das ilhotas do pâncreas
- Estimula a produção de glicose no fígado e a oxidação de ácidos graxos
- **Valores de referência** (por idade):
 - Recém-nascido (1 a 3 dias): 0 a 1.750 pg/mℓ
 - Criança (4 a 14 anos): 0 a 148 pg/mℓ
 - Adulto: 20 a 100 pg/mℓ.

► Interpretação

Valores elevados

- Glucagonoma
- DM
- Insuficiência renal crônica
- Hiperlipoproteinemia tipos III e IV
- Estresse intenso, infecções, traumatismo, queimaduras, cirurgia e hipoglicemia aguda.

Valores diminuídos

- Fibrose cística
- Pancreatite crônica.

■ Glucagon, teste de estimulação do

► Definição e uso

- Não há elevação do glucagon após estimulação com arginina na deficiência de glucagon, como fibrose cística e pancreatite crônica
- Esse teste raramente é útil na prática clínica
- Após uma noite de jejum, administra-se uma infusão IV de 0,5 g de arginina/kg (não > 30 g) durante 30 min. Amostras de jejum devem ser coletadas aos 15, 30, 45 e 60 min
- **Valores de referência:** concentração máxima de glucagon em 30 min: 100 a 1.500 pg/mL.

► Limitações

- A arginina também estimula a insulina
- Observa-se uma resposta exagerada no diabetes, na insuficiência renal crônica e na insuficiência hepática.

Gonadotropina coriônica humana

► Definição

- Esse hormônio glicoproteico, também conhecido como β-hCG e gonadotropina coriônica, é produzido pela placenta, com semelhança estrutural aos hormônios hipofisários FSH, TSH e LH.
- O teste da hCG é amplamente usado para a detecção de gravidez. É também usado como marcador tumoral para o coriocarcinoma e alguns tumores de células germinativas
- **Valores de referência:** ≥ 5,0 mUI/L (geralmente indicador de gravidez; Tabela 2.45).

Tabela 2.45		Faixas representativas da gonadotropina coriônica humana (hCG) durante a gravidez normal.
Idade gestacional aproximada (semanas pós-concepção)	Faixa aproximada de hCG (mUI/mL)	
0,2 a 1	5 a 50	
1 a 2	50 a 500	
2 a 3	100 a 5.000	
3 a 4	500 a 10.000	
4 a 5	1.000 a 50.000	
5 a 6	10.000 a 100.000	
6 a 8	15.000 a 200.000	
8 a 12	10.000 a 100.000	

► Uso

- Diagnóstico de gravidez
- Investigação de suspeita de gravidez ectópica
- Monitoramento de pacientes com fertilização *in vitro*.

► Interpretação

Valores elevados

- Gravidez normal
- Interrupção recente de gravidez
- Doença trofoblástica gestacional
- Coriocarcinoma e alguns tumores de células germinativas
- Mola hidatiforme.

Valores diminuídos

- Ameaça de aborto; microaborto
- Gravidez ectópica.

► Limitações

- Podem ser observadas elevações falsas (hCG fantasma) em pacientes que apresentam anticorpos antianimais ou heterófilos humanos
- Pacientes que foram expostas a antígenos animais, seja no ambiente ou como parte de tratamento ou procedimento de imagem, podem apresentar anticorpos antianimais circulantes. Esses anticorpos podem interferir nos reagentes do ensaio, produzindo resultados não confiáveis.

Grelina

► Definição e uso

- A grelina é um peptídeo de 28 aminoácidos que atua como ligante natural do receptor secretagogo do hormônio do crescimento. Com base em sua estrutura, trata-se de um membro da família motilina de peptídeos. Quando administrada periféricamente ou no SNC, a grelina estimula a secreção de hormônio do crescimento, aumenta a ingestão de alimento e produz ganho de peso
- A grelina, que é produzida pelo estômago, aumenta durante períodos de jejum ou tem condições associadas a um balanço energético negativo, como inanição ou anorexia. Em contrapartida, os níveis de grelina estão baixos após o consumo de alimentos ou na vigência de hiperglicemia, bem como na obesidade. Evidências crescentes indicam que a grelina é essencial na regulação neuro-hormonal da ingestão de alimento e homeostasia energética
- **Valores de referência** (níveis plasmáticos em jejum): aproximadamente 550 a 650 pg/mL.

► Interpretação

Valores elevados

- Jejum
- Caquexia e anorexia.

Valores diminuídos

- Após o consumo de alimentos.

► Limitações

- Esse teste não está rotineiramente disponível em muitos laboratórios de análises clínicas.

Haptoglobina

► Definição

- A haptoglobina é uma glicoproteína sintetizada principalmente no fígado. Sequestra a Hb livre liberada dos eritrócitos (hemácias) lisados, que é transportada pelos macrófagos até o fígado, onde o heme é degradado a bilirrubina. A mesma função é desempenhada pela hemopexina e, em particular, pela albumina. A haptoglobina também é um reagente de fase aguda
- **Valores de referência:** 36 a 195 mg/dℓ.

► Uso

- Teste mais sensível para destruição dos eritrócitos; ausente quando a taxa de destruição é o dobro do normal
- Indicador de hemólise crônica (p. ex., esferocitose hereditária, deficiência de PK, doença falciforme, talassemia major, AP não tratada)
- No diagnóstico da reação transfusional, ao comparar as concentrações em amostras pré e pós-transfusão. Na reação pós-transfusional, o nível sérico de haptoglobina diminui em 6 a 8 h; dentro de 24 h, é de < 40 mg/dℓ ou < 40% do nível pré-transfusional
- Em estudos de paternidade, pode ajudar ao determinar os fenótipos da haptoglobina
- Avaliar distúrbios conhecidos ou suspeitos envolvendo um processo inflamatório difuso ou destruição tecidual, conforme indicado pelos níveis elevados.

► Interpretação

Valores elevados

- Condições associadas a aumento da VHS e da α-2 globulina (infecções, inflamação, traumatismo, necrose tecidual, hepatite, escorbuto, amiloidose, síndrome nefrótica, neoplasias disseminadas como linfomas e leucemias, doenças do colágeno, como febre reumática, AR e dermatomiosite). Consequentemente, essas condições podem mascarar a hemólise concomitante
- 1/3 dos pacientes com doença biliar obstrutiva
- Terapia com esteroides ou androgênios
- Anemia aplásica (níveis normais a muito elevados)
- DM
- Tabagismo
- Envelhecimento
- Defeitos da membrana eritrocitária ou metabólicos (deficiência de G6PD, esferocitose hereditária, hemoglobinúria paroxística noturna).

Valores diminuídos

- Hemoglobinemia (relacionada com a duração e a gravidade da hemólise) devido a:
 - Hemólise intravascular (p. ex., esferocitose hereditária com hemólise acentuada, deficiência de PK, anemia hemolítica autoimune, algumas reações transfusionais)
 - Hemólise extravascular (p. ex., hemorragia retroperitoneal volumosa)
 - Hemólise intramedular (p. ex., talassemia, anemias megaloblásticas, anemias sideroblásticas)
 - Ausência genética em 1% da população branca e em 4 a 10% dos negros norte-americanos
 - Doença hepática parenquimatosa (particularmente cirrose)
 - Perda de proteína pelos rins, trato GI e pele
 - Lactância, gravidez
 - Desnutrição.

► Limitações

- Níveis baixos de haptoglobina são normais nos primeiros 3 a 6 meses de vida. A haptoglobina é um reagente de fase aguda, que aumenta na presença de inflamação ou necrose tecidual
- São conhecidos três fenótipos principais de haptoglobina: HP 1 a 1; 2 a 1; e 2.2. A HP 1 a 1 circula como monômero, e a HP 2 a 1 e 2.2, como polímeros
- São observadas variações interlaboratoriais significativas em amostras de soro de indivíduos saudáveis.

Hematócrito

► Definição e uso

- O hematócrito (Ht) é a razão entre eritrócitos (hemácias) centrifugados e plasma, refletindo o volume constituído pelos eritrócitos
- Pode ser efetuado manualmente após centrifugação ou calculado em contadores automáticos como produto do VCM e da contagem de eritrócitos. Expresso como porcentagem
- **Valores de referência** (adultos): 37 a 47% para mulheres e 42 a 52% para homens.

► Interpretação

- As anormalidades do Ht acompanham as da Hb.

► Limitações

- Podem ocorrer erros em pacientes com policitemia vera, bem como naqueles com contagens muito altas de leucócitos, devido a aumento do creme leucocitário, aglutinação dos eritrócitos e plaquetas grandes. Esses erros são mais pronunciados nos métodos manuais
- Erros em ambas as metodologias também podem ocorrer em pacientes com pressão osmótica do plasma anormal. Esses erros são minimizados com as máquinas de geração atual
- Além disso, podem ocorrer erros técnicos na preparação do sangue, podendo resultar em valores falsos (ver Hemoglobina, a seguir). No sangue mantido em temperatura ambiente por mais de 6 h, o Ht e o VCM estão elevados, devido ao intumescimento dos eritrócitos, enquanto as contagens e os índices eritrocitários permanecem estáveis por 24 h.

Hemoglobina

► Definição

- A hemoglobina (Hb) é a proteína respiratória dos eritrócitos (hemácias), constituída por heme (3,8%) e globina (96,2%). Existem mais de 800 variantes, devido a mutações na molécula de globina
- **Valores de referência** (adultos): 12 a 16 g/dℓ nas mulheres, e 14 a 18 g/dℓ nos homens.

► Uso

- A Hb é de grande utilidade na detecção de anemias ou eritrocitose.

► Interpretação

Valores diminuídos

- A Hb está reduzida em todas as anemias, na maioria dos casos como consequência de outra doença subjacente ou deficiência (ferro, folato, vitamina B₁₂).

Valores elevados

- A Hb apresenta-se mais elevada como resposta fisiológica à altitude elevada, devido à baixa pressão de oxigênio, ou na doença pulmonar ou cardíaca avançada
- Em algumas neoplasias mieloproliferativas, em especial a policitemia vera (ver Capítulo 10), é encontrada elevação inapropriada da Hb.

► Limitações

- Surgem erros em consequência de técnica incorreta de punção venosa, podendo resultar em hemoconcentração
- Erros de diluição durante a preparação da amostra para métodos manuais ou o aumento da turvação da amostra devido a eritrócitos inapropriadamente lisados durante o processamento por contadores automáticos afetam a acurácia dos resultados
- Leucocitose pronunciada, hiperlipidemia, desidratação e níveis plasmáticos elevados de proteínas produzem resultados errôneos e podem ser sinalizados por contadores automáticos.

Hemoglobina corpuscular média

► Definição e uso

- A hemoglobina corpuscular média (HCM) é a concentração de Hb por contagem de eritrócitos (hemácias)
- Tem valor limitado na classificação das anemias
- **Valores de referência:** 27 a 34 pg por eritrócito.

► Interpretação

Valores aumentados

- Anemias macrocíticas e lactentes, bem como recém-nascidos.

Valores diminuídos

- Anemias microcíticas e normocíticas.

Hemoglobina glicada (hemoglobina glicosilada, HbA1c)

► Definição

- A glicose combina-se com a Hb continuamente e quase de modo irreversível durante o tempo de sobrevivência dos eritrócitos (120 dias). Consequentemente, a Hb glicosilada (GHb) será proporcional ao nível plasmático médio de glicose nas 6 a 12 semanas precedentes
- Pode ser expressa como Hb A1c ou como total de A1b, A1a ou A1c
- Os valores podem não ser comparáveis com o uso de diferentes metodologias e até mesmo com diferentes laboratórios usando a mesma metodologia
- **Valores de referência** (recomendações da ADA, de 2010):
 - < 5,6%
 - Risco aumentado de 5,7 a 6,4% para DM
 - > 6,5% faixa diabética
- A interpretação dos níveis de Hb A_{1c} não é intuitivamente evidente para muitos pacientes com DM que estão acostumados a raciocinar em termos de níveis de glicemia. A American Diabetes Association (ADA) exigiu que os laboratórios expressassem os resultados da Hgb A_{1c} como glicemia média estimada (GMe). A ADA acredita que a GMe será de compreensão mais fácil para os pacientes, levando a uma melhora no tratamento do DM
- A fórmula recomendada para calcular a GMe é a seguinte:

$$\text{GMe (mg/dℓ)} = 28,7 \times \text{Hemoglobina A1c} - 46,7$$

► Uso

- Monitoramento da aderência e do controle a longo prazo do nível glicêmico em pacientes com diabetes
- Índice de controle diabético (relação direta entre controle inadequado e desenvolvimento de complicações)
- Previsão de desenvolvimento e progressão de complicações microvasculares diabéticas
- Possivelmente para diagnóstico de DM. A sua utilidade ainda precisa ser determinada.

► Interpretação

- O teste da A1C deve ser realizado pelo menos 2 vezes por ano em pacientes que estão preenchendo as metas de tratamento (ou que apresentam controle estável da glicemia)
- O teste da A1C deve ser realizado trimestralmente em pacientes cujo tratamento foi modificado ou que não estejam preenchendo as metas glicêmicas
- Foi constatado que a redução da A1C abaixo ou em torno de 7% reduz as complicações microvasculares e neuropáticas do diabetes tipo 1 e tipo 2. Consequentemente, para a prevenção da doença microvascular, a meta da A1c para homens e mulheres não grávidas em geral é de < 7%
- Não há necessidade de preparação dietética nem jejum
- Um aumento quase certamente significa a existência de DM na ausência de outros fatores (ver adiante) (> 3 DP acima da média tem S/S = 99%/48%), porém a obtenção de um valor normal não exclui um comprometimento da tolerância à glicose. Valores abaixo da média normal não são observados no DM não tratado

- Pode aumentar dentro de 1 semana após a elevação do nível de glicemia, devido à interrupção da terapia, mas não pode declinar por um período de 2 a 4 semanas após a diminuição do nível de glicemia quando o tratamento é retomado
- O nível médio de glicemia nos primeiros 30 dias (dias 0 a 30) antes da obtenção de amostra para GHb contribui com cerca de 50% para o valor final da GHb, enquanto 90 a 120 dias contribuem apenas com cerca de 10%. O tempo levado para alcançar um novo estado de equilíbrio dinâmico é de cerca de 30 a 35 dias
- Quando o nível de glicemia em jejum é $< 110 \text{ mg/dL}$, a Hb A_{1c} está normal em $> 96\%$ dos casos
- Quando o nível de glicemia em jejum é de 110 a 125 mg/dL, a Hb A_{1c} está normal em $> 80\%$ dos casos
- Quando o nível de glicemia em jejum é de $> 126 \text{ mg/dL}$, a Hb A_{1c} está normal em $> 60\%$ dos casos
- Um aumento de 1% na GHb está relacionado com uma elevação de cerca de 30 mg/dL na glicose
- Quando a Hb A_{1c} anual média é $< 1,1$ vez o LSN, as complicações renais e retinianas são raras; entretanto, ocorrem complicações em $> 70\%$ dos casos quando a Hb A_{1c} é $> 1,7$ vez o LSN.

Valores elevados

- Hb fetal acima do normal ou 0,5% (p. ex., persistência heterozigota ou homozigota da Hb F, transfusão fetomaterna durante a gravidez)
- Insuficiência renal crônica com ou sem hemodiálise
- Anemia ferropriva
- Esplenectomia
- Aumento dos níveis séricos de triglicerídios
- Consumo de álcool
- Intoxicação por chumbo e opiáceos
- Tratamento com salicilatos.

Valores diminuídos

- Redução da sobrevivência dos eritrócitos (p. ex., anemias hemolíticas, perda de sangue)
- Após transfusões
- Gravidez
- Ingestão de grandes quantidades ($> 1 \text{ g/dia}$) de vitamina C ou de vitamina E
- Hemoglobinopatias (p. ex., esferócitos), que produzem aumento ou diminuição variáveis, dependendo do método de ensaio.

Hemograma completo

► Definição

- O hemograma completo é um relatório numérico de todos os elementos figurados, bem como uma descrição de algumas de suas principais características. A maioria dos laboratórios usa contadores automáticos. O hemograma completo inclui as contagens de eritrócitos (hemácias), leucócitos e plaquetas, Hb, Ht (volume eritrocitário), volume plaquetário médio e outros parâmetros (descritos nos testes individuais)
- O hemograma completo pode ser solicitado como simples contagem dos elementos figurados do sangue e de índices eritrocitários, ou como teste incluindo a contagem diferencial dos leucócitos.

► Uso

- O hemograma completo é solicitado para rastreamento, sempre que houver suspeita de anormalidades em eritrócitos, leucócitos ou plaquetas
- Novos aparelhos conseguem separar os reticulócitos e as plaquetas em populações jovens e maduras, o que ajuda a detectar a regeneração da medula óssea. Os contadores automáticos sinalizam anormalidades nos eritrócitos, leucócitos e plaquetas, levando ao exame do esfregaço de sangue periférico.

► Limitação

- É necessária uma coleta apropriada da amostra para um relato confiável e acurado do hemograma completo. Ocorrem resultados enganosos quando as amostras contêm coágulos, quando o sangue não é adequadamente misturado, ou na presença de eritrócitos aglutinados. Dificuldades específicas são descritas em cada linhagem.

Heparina, ensaios para trombocitopenia induzida por

► Definição

- A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) refere-se à trombocitopenia que se desenvolve durante ou após a administração de heparina. Existem vários ensaios utilizados, porém nenhum deles é totalmente satisfatório
- Existem 2 grupos de ensaios:
 - Imunológicos – 2 ensaios disponíveis:
 - Ensaio rápido de heparina/FP4 PIFA: o ensaio tem alto valor preditivo negativo, porém baixa especificidade. Sempre que for positivo, o ensaio exige confirmação
 - ELISA: utilizam anticorpos IgG específicos; esses ensaios têm alto valor preditivo negativo e positivo
 - Funcionais: ensaio de liberação da serotonina, que constitui o padrão ouro para o diagnóstico de TIH. Um ensaio funcional alternativo consiste na agregação plaquetária padronizada para uso da heparina como agente de agregação. Esse método é trabalhoso e tem pouca sensibilidade

• Valores normais

- PIFA: negativo quando não existem anticorpos contra a heparina/fator plaquetário 4
- ELISA: negativo com densidade óptica $< 0,4$
- Ensaio de liberação da serotonina (depende da própria metodologia do laboratório): negativo ou positivo.

► Uso

- Deve-se efetuar um ensaio para TIH sempre que houver suspeita clínica.

► Limitações

- O ensaio PIFA, apesar de sua realização fácil, tem baixa especificidade quando positivo; conseqüentemente, exige confirmação por um dos outros 2 ensaios descritos. Depende também do técnico para sua interpretação
- O ELISA é trabalhoso e exige técnicos experientes e bem treinados para a sua execução acurada

- A liberação de serotonina exige o uso de materiais radioativos. É realizada apenas em alguns laboratórios especializados.

Hiato aniônico

► Definição

- O hiato aniônico (HA) é uma aproximação aritmética da diferença entre ânions (23) e cátions (11) séricos medidos rotineiramente = 12 mmol/ℓ
- Os íons não medidos incluem proteínas (principalmente albumina) = 15 mmol/ℓ; ácidos orgânicos = 5 mmol/ℓ; fosfatos = 2 mmol/ℓ; sulfatos = 1 mmol/ℓ. Total = 23 mmol/ℓ
- Os cátions não medidos incluem o cálcio = 5 mmol/ℓ; o potássio = 4,5 mmol/ℓ; o magnésio = 1,5 mmol/ℓ. Total = 11 mmol/ℓ
- Calculado como $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$; **valores normais típicos** = 8 a 16 mmol/ℓ; **se o K+ for incluído, o valor normal** = 10 a 20 mmol/ℓ; o intervalo de referência varia de modo considerável, dependendo da instrumentação e entre indivíduos. O aumento do HA reflete a quantidade de ácidos orgânicos (p. ex., ácido láctico, cetoácidos) e fixos presentes
- O HA surgiu inicialmente como medida de controle de qualidade.

► Uso

- Identificar a causa de uma acidose metabólica
- Suplementar o controle de qualidade do laboratório, juntamente com seus componentes.

► Interpretação

Valores elevados

- Orgânicos (p. ex., acidose láctica, cetoacidose)
- Inorgânicos (p. ex., administração de fosfato, sulfato)
- Proteína (p. ex., hiperalbuminemia, transitória)
- Exógenos (p. ex., salicilato, formato, para-aldeído, nitrato, penicilina, carbenicilina)
- Não totalmente identificados (p. ex., coma hiperglicêmico hiperosmolar não cetótico, uremia, intoxicação por etilenoglicol, metanol)
- Artificial
 - Nível sérico falsamente elevado de sódio
 - Nível sérico falsamente diminuído de cloreto ou de bicarbonato
- Quando o HA for > 12 a 14 mmol/ℓ, a cetoacidose diabética constitui a causa mais comum, a acidose urêmica é a segunda causa comum, e, por fim, a ingestão de substâncias (p. ex., salicilatos, álcool metílico, etilenoglicol, álcool etílico) é a terceira causa mais comum; a acidose láctica sempre deve ser considerada quando essas 3 causas forem excluídas. Em crianças pequenas, é preciso excluir erros inatos do metabolismo.

Valores diminuídos

- Hipoalbuminemia (causa mais comum), hipocalcemia, hipomagnesemia
- Artificial
- “Hiperclorêmia” na intoxicação por brometo (se a determinação do cloreto for feita por método colorimétrico)
- Elevação falsa nos níveis séricos de cloreto ou de HCO_3^-
- Redução falsa nos níveis de sódio (p. ex., hiperlipidemia, hiperviscosidade)
 - Aumento dos cátions não medidos
 - Hiperpotassemia, hipercalcemia, hipermagnesemia
- Aumento das proteínas no mieloma múltiplo, nas paraproteinemias e nas gamopatias policlonais (essas proteínas anormais têm cargas elétricas positivas e reduzem o HA)
- Aumento do lítio, trometamina
 - Um HA > 30 mmol/ℓ quase sempre indica acidose orgânica, mesmo na presença de uremia
 - Um HA de 20 a 29 mmol/ℓ ocorre na ausência de acidose orgânica identificada em 25% dos pacientes
 - O HA raramente é > 23 mmol/ℓ na insuficiência renal crônica
- Alterações simultâneas dos íons podem anular-se entre si, de modo que o HA permanece inalterado (p. ex., elevação do Cl e diminuição do HCO_3^-). A alteração do HA deve ser igual à alteração do HCO_3^- , caso contrário, existe um distúrbio acidobásico misto, e não simples.

Hiato osmolal

► Definição

- O hiato osmolal é um conceito matemático semelhante ao HA, que é utilizado para detectar alterações na concentração de solutos osmoticamente ativos, mais do que alterações iônicas
- O hiato osmolal é calculado pela subtração da osmolalidade calculada da osmolalidade medida
- **Valores de referência:** < 10 mOsm/kg.

► Uso

- O hiato osmolal tem sido utilizado para estimar o álcool sanguíneo. A osmolalidade sérica aumenta 22 mOsm/kg para cada 100 mg/dℓ de etanol; consequentemente, álcool sanguíneo estimado (mg/dℓ) = hiato osmolal × 100 ÷ 22.

► Interpretação

Valores elevados

- Diminuição do conteúdo de água sérica
 - Hiperlipidemia (o soro aparece lipêmico)
 - Hiperproteinemia (proteína total > 10 g/dℓ)
- Substâncias de baixo peso molecular adicionais no soro (a osmolalidade medida é de > 300 mOsm/kg de água)
- Etanol; um hiato osmolal especialmente grande com nível de etanol baixo ou apenas moderadamente elevado deve levantar a possibilidade de outra toxina de baixo peso molecular (p. ex., metanol)

- Metanol
- Álcool isopropílico
- Manitol (pode-se utilizar o hiato osmolal para detectar o acúmulo de manitol infundido no soro)
- Etilenoglicol, acetona, cetoacidose e para-aldeído resultam em hiato osmolal relativamente pequeno, mesmo com níveis letais
- Pacientes em estado grave, particularmente aqueles em estado de choque, com acidose (láctica, diabética, alcoólica) e insuficiência renal.

► Limitações

- Erro analítico do laboratório
 - Um erro randômico cometido em todas as medições pode acrescentar ou subtrair ≤ 15 mOsm/kg
 - Uso de tubos de coleta de sangue incorretos.

Hibridização genômica comparativa de arranjos (aCGH) (análise genômica de microarranjos)

► Definição

- Essa tecnologia utiliza sondas que cobrem todo o genoma, com capacidade de detectar anormalidades cromossômicas até 10 vezes menores do que aquelas detectáveis por análise cromossômica convencional.

► Uso

- Detecção de anormalidades cromossômicas (alterações na quantidade de cópias; por exemplo, deleção, duplicação) até 10 vezes menores do que às que podem ser detectadas por análise cromossômica convencional
- Detecção de anormalidades que podem constituir a causa de atraso do desenvolvimento, autismo e anomalias congênitas. Alguns laboratórios estão oferecendo a aCGH para diagnóstico pré-natal
- Arranjos apropriados para câncer estão em fase inicial de desenvolvimento.

► Interpretação

- **Normal:** 2 cópias para todas as sequências testadas em células diploides
- **Anormal:** quantidade de cópias inferior ou superior a 2.

► Limitações

- A aCGH é *incapaz* de detectar rearranjos equilibrados, que podem desempenhar um papel na interrupção repetida da gravidez e do câncer
- A interpretação dos resultados nem sempre é direta; alguns desequilíbrios detectados podem não ter importância clínica. Bancos de dados variantes estão em desenvolvimento.

Homocisteína

► Definição

- A homocisteína (Hcy) total é um aminoácido que contém tiol, produzido pela desmetilação intracelular da metionina em cisteína. A tHcy elevada tem propriedades aterogênicas e protrombóticas primárias. As elevações da homocisteína plasmática podem resultar de defeitos genéticos, deficiências nutricionais de vitamina B₆ (piridoxina), vitamina B₁₂ e ácido fólico, de algumas condições clínicas crônicas, como insuficiência renal crônica, e determinados fármacos. A forma mais comum de hiper-homocisteinemia genética resulta da produção de uma variante termolábil da metilenotetraidrofolato redutase (MTHFR). A homozigotidade para essa forma de MTHFR constitui uma causa relativamente comum de Hcy total (tHcy) elevada na população geral
- Níveis acentuadamente elevados de tHcy são encontrados em pacientes com homocistinúria (hiper-homocisteinemia), um distúrbio genético raro de enzimas envolvidas no metabolismo da homocisteína. Esses pacientes exibem tromboembolia arterial e venosa, arteriosclerose precoce grave, retardo mental, osteoporose e anormalidades oculares. Níveis moderadamente elevados de tHcy estão associados a defeitos genéticos menos graves. A hiper-homocisteinemia moderada é um fator de risco independente para tromboembolia venosa e arterial, porém menos pronunciado do que os outros fatores de risco bem estabelecidos. Em consequência, não se recomenda a triagem populacional para o nível total de Hcy
- **Valores de referência:** 5,0 a 15 $\mu\text{mol}/\ell$.

► Uso

- Os níveis elevados de tHcy podem ser usados para excluir ou confirmar deficiências de vitamina B₁₂ ou de folato
- Os níveis elevados de tHcy também têm sido usados como fator de risco independente de doença coronariana ou doença vascular cerebral.

► Interpretação

- A hiper-homocistinemia tem sido classificada da seguinte maneira:
 - Moderada: 15 a 30 $\mu\text{mol}/\ell$
 - Intermediária: 30 a 100 $\mu\text{mol}/\ell$
 - Grave: > 100 $\mu\text{mol}/\ell$.

Valores elevados

- Vitamina B₁₂, vitamina B₆ ou deficiência de folato
- Hipotireoidismo
- Insuficiência renal crônica
- Coronariopatia.

Valores diminuídos

- Síndrome de Down
- Gravidez
- Hipertireoidismo
- Diabetes precoce.

► Limitações

- O plasma (ou soro) deve ser separado imediatamente na coleta para evitar a síntese contínua de Hcy pelos eritrócitos (hemácias)

- As amostras precisam ser imediatamente conservadas em gelo e o soro centrifugado também imediatamente, antes da formação de um coágulo completo, para prevenir resultados errôneos devido à presença de fibrina
- Certos fármacos, como anticonvulsivantes, metotrexato ou óxido nítrico, podem interferir no ensaio
- O tabagismo e o consumo de café aumentam os níveis de tHcy
- A variabilidade intrapessoal é de aproximadamente 8%; pode alcançar até 25% em pacientes com hiper-homocistinemia
- Em geral, uma única medida da tHcy é considerada adequada.

► **Leitura sugerida**

Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 1991;324:1149–1155.

Kluijtmans LA, Young IS, Boreham Ca, et al. Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. *Blood.* 2003;101:2483–2488.

Refsum H, Smith AD, Ueland PM, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem.* 2004;50:3–32.

Hormônio adrenocorticotrófico

► **Definição**

- O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), também conhecido como adrenocorticotropina e corticotropina, é um hormônio polipeptídico que é encontrado principalmente como uma cadeia de 39 aminoácidos, com massa molecular de aproximadamente 4.500 dáltons. É produzido pela adeno-hipófise
- Sua função biológica consiste em estimular a secreção de cortisol pelo córtex das suprarrenais. Por sua vez, a secreção de ACTH é controlada pelo hormônio hipotalâmico, CRF, e por retroalimentação negativa do cortisol
- **Valor de referência:** < 46 pg/mℓ.

► **Uso**

- Diagnóstico de doença de Addison, HSRC e síndrome de Cushing

► **Interpretação**

Valores elevados

- Doença de Addison
- HSRC
- Doença de Cushing dependente da hipófise
- Tumores produtores de ACTH ectópico
- Síndrome de Nelson

Valores diminuídos

- Insuficiência adrenocortical secundária
- Carcinoma suprarrenal
- Adenoma
- Hipopituitarismo

► **Limitações**

- Os níveis plasmáticos de ACTH exibem variação diurna significativa. Normalmente, o ACTH atinge seu nível mais alto pela manhã (6 a 8 h) e seu valor mínimo, à noite (18 a 23 h). Os níveis de cortisol são frequentemente determinados ao mesmo tempo que o ACTH
- Como o ACTH é liberado em salvas, seus níveis sanguíneos podem variar de minuto a minuto
- O ACTH é instável no sangue, e o processamento correto da amostra é importante
- Os RIA comerciais são, em sua maioria, insensíveis e inespecíficos, medindo o ACTH intacto, bem como precursores e fragmentos. Os IRMA altamente sensíveis medem apenas o ACTH intacto
- Os RIA são recomendados para pesquisa de tumores produtores de ACTH ectópico, visto que alguns dos tumores secretam precursores e fragmentos de ACTH. Os IRMA são mais sensíveis do que os RIA e mostram-se úteis para pesquisa de distúrbios do sistema hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal
- Pacientes em uso de glicocorticoides podem apresentar níveis suprimidos de ACTH, com nível elevado aparente de cortisol
- Gravidez, menstruação e estresse aumentam a secreção.

Hormônio antidiurético

► **Definição**

- O hormônio antidiurético (HAD), também conhecido como vasopressina ou arginina-vasopressina, é um hormônio secretado pela neuro-hipófise
- O HAD regula a permeabilidade dos dutos coletores renais à água e a capacidade de concentração da urina pela reabsorção aumentada de água, que é mediada pelos canais de água transcelulares (aquaporinas)
- **Valores de referência:** < 1,5 pg/mℓ (Tabela 2.46 para efeitos da osmolalidade plasmática sobre os níveis de HAD).

► **Uso**

- Diagnóstico e diagnóstico diferencial de DI e poliúria psicogênica
- Diagnóstico de SIHAD
- Diagnóstico diferencial das hiponatremias.

Tabela 2.46	Influências da osmolalidade plasmática sobre os níveis de HAD.
Valores em mOsm/kg	Valores em pg/mℓ
270 a 280	< 1,5
280 a 285	< 2,5
285 a 290	1 a 5
290 a 295	2 a 7
295 a 300	4 a 12

► Interpretação

Valores elevados

- DI nefrogênico (parcial ou completo): nível elevado de HAD e osmolalidade baixa
- Polidipsia psicogênica primária
- SIHAD com níveis inapropriadamente aumentados para o grau de osmolalidade plasmática (ou seja, HAD normal em relação com a osmolalidade)
- Síndrome de HAD ectópico
- Certos fármacos (p. ex., clorpropamida, fenotiazina, carbamazepina).

Valores diminuídos

- DI central (parcial ou completo): níveis diminuídos para o nível de osmolalidade plasmática
- Polidipsia psicogênica
- Síndrome nefrótica.

► Limitações

- Ocorre maior secreção de HAD à noite, na posição ortostática, na vigência de dor, estresse ou exercício e com aumento da osmolalidade plasmática
- Ocorre menor secreção em decúbito, na vigência de hipo-osmolalidade, expansão do volume e hipertensão
- A amostra de plasma não deve ser mantida em temperatura ambiente.

Hormônio do crescimento

► Definição

- O hormônio do crescimento (GH) é um polipeptídeo (191 aminoácidos) que se origina na adeno-hipófise. Seus efeitos metabólicos são principalmente anabólicos. O GH promove a conversão das proteínas e garante uma ampla gama de mecanismos para a síntese de proteínas. Aumenta também o transporte da glicose e facilita o acúmulo de reservas de glicogênio
- O teste é usado no diagnóstico e no tratamento de várias formas de secreção inapropriada de hormônio do crescimento
- **Valores de referência:**
 - 0 a 7 anos: 1 a 13,6 ng/mL
 - 7 a 11 anos: 1 a 16,4 ng/mL
 - 11 a 15 anos: 1 a 14,4 ng/mL
 - 15 a 19 anos: 1 a 13,4 ng/mL
 - Homem adulto: 0 a 4 ng/mL
 - Mulher adulta: 0 a 18 ng/mL.

► Interpretação

Valores elevados

- Gigantismo hipofisário
- Acromegalia
- Nanismo de Laron (receptor de GH defeituoso)
- Secreção ectópica de GH (neoplasias de estômago e pulmão)
- Desnutrição
- Insuficiência renal
- Cirrose
- Estresse, exercício, jejum prolongado
- Diabetes melito não controlado
- Anorexia nervosa.

Valores diminuídos

- Nanismo hipofisário
- Hipopituitarismo
- Hiperfunção adrenocortical.

► Limitações

- Os níveis de amostras randômicas fornecem pouca informação diagnóstica
- Os níveis de GH variam durante o dia, tornando difícil definir um valor de referência ou interpretar o estado de um indivíduo com base em uma única determinação
- Períodos de sono e vigília, exercício, estresse, hipoglicemia, estrogênios, corticosteroides, L-dopa e fatores que influenciam a taxa de secreção do hormônio do crescimento
- Em virtude de sua semelhança com a prolactina e o lactogênio placentário, os primeiros imunoenaios para GH frequentemente forneciam valores falsamente altos em gestantes e durante a lactação.

Hormônio liberador de corticotropina

► Definição

- O hormônio liberador de corticotropina (CRH) é um fator hipotalâmico peptídico, de 41 aminoácidos, que aumenta a liberação de ACTH pelas células da hipófise. O CRH é sintetizado por neurônios na divisão parvocelular dos núcleos paraventriculares do hipotálamo. Os axônios dos núcleos projetam-se na eminência mediana, onde o CRH é secretado no sangue porta hipofisário. O ACTH liberado pelo CRH estimula a secreção de cortisol e de outros esteroides suprarrenais, como DHEA, e, transitoriamente, aldosterona
- O CRH circula no plasma humano por uma proteína de ligação de alta afinidade, que reduz a sua bioatividade e aumenta a sua depuração
- Além de ser produzido pelo hipotálamo, o CRH também é sintetizado em tecidos periféricos, como os linfócitos T, e é altamente expresso na placenta. O CRH

na placenta atua como marcador, que determina a duração da gestação e o momento do parto

- Outros nomes: corticoliberina, fator de liberação da corticotropina (CRF)
- **Valores de referência:** até 10 pg/mL.

► Uso

- A contribuição do CRH hipotalâmico para as concentrações de CRH plasmáticas periféricas é pequena; a maior parte do CRH plasmático provém, presumivelmente, de fontes não hipotalâmicas
- Todavia, em determinadas circunstâncias, como na hipoglicemia induzida por insulina ou durante uma cirurgia de grande porte, elevações discretas da concentração plasmática de CRH refletem sua liberação hipotalâmica.

► Interpretação

Valores elevados

- Síndrome de Cushing
- Tumores ectópicos produtores de ACTH
- 3º trimestre de gravidez.

Valores diminuídos

- Doença de Alzheimer
- Deficiência hipotalâmica autossômica recessiva de corticotropina.

► Limitações

- O paciente deve permanecer em jejum durante 10 a 12 h e não deve fazer uso de qualquer corticosteroide, ACTH ou medicações contendo estrogênio, se possível, durante pelo menos 48 h antes da coleta da amostra. É preferível uma amostra coletada pela manhã
- Ocorre elevação rápida dos níveis circulantes de CRH no início do parto
- As concentrações plasmáticas de CRH não se correlacionam com as concentrações plasmáticas de ACTH ou as concentrações séricas de cortisol, nem com alteração da função do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (p. ex., na insuficiência renal suprarrenal primária ou síndrome de Cushing, ou durante a hipoglicemia induzida por insulina ou administração de metirapona). Alguns pesquisadores relataram uma correlação entre o nível plasmático de CRH e o ACTH plasmático ou cortisol sérico durante a gravidez, porém outros não o fizeram.

Hormônio liberador de corticotropina, teste de estimulação com

► Definição

- O hormônio liberador de corticotropina (CRH) é um peptídeo de 41 aminoácidos, secretado pelo núcleo paraventricular do hipotálamo, em resposta ao estresse. Atua sobre o lobo anterior da hipófise, liberando ACTH. Existe uma considerável homologia de sequência do CRH entre espécies; em consequência, tanto o CRH ovino quanto o CRH humano podem ser usados no teste
- Também conhecido como CRH após teste com dexametasona em baixa dose
- **Valores de referência:**
 - Teste de estimulação com CRH:
 - A maioria dos pacientes com a doença de Cushing responde com elevações do ACTH e do cortisol dentro de 45 min após administração de CRH. Entretanto, os critérios para interpretação têm variado em diferentes centros
 - As concentrações plasmáticas basais de ACTH aumentam de 35 a 900% (em média, 400%) nos indivíduos normais e alcançam um pico de 10 a 120 pg/mL, 10 a 30 min após a injeção de CRH; as concentrações séricas de cortisol aumentam de 20 a 600% (média de 250%), para 13 a 36 µg/dL (média de 25 µg/dL), alcançando um pico dentro de 30 a 60 min após a injeção de CRH
 - CRH após teste com dexametasona em baixa dose:
 - Um nível de cortisol de 1,4 µg/L é praticamente 100% específico e 100% diagnóstico para síndrome de Cushing.

► Uso

- Objetivos
 - Para avaliar a causa da síndrome de Cushing dependente de ACTH (com ou sem análogos da vasopressina)
 - Para discriminar entre pseudosíndrome de Cushing e síndrome de Cushing
 - Para discriminar entre insuficiência suprarrenal primária e central
- Teste de estimulação com CRH: o paciente permanece em jejum por 4 h ou mais; em seguida, estabelece-se um acesso intravenoso e injeta-se CRH ovino sintético (1 µg por kg de peso corporal ou uma dose total de 100 µg) na forma de injeção intravenosa direta. Amostras de sangue para determinação do ACTH e do cortisol são coletadas 15 (ou 5) e 0 min antes e a intervalos frequentes 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 e 120 min após a injeção de CRH. Entretanto, na síndrome de Cushing, se apenas a resposta do ACTH plasmático for medida, as amostras de -5, -0, 15 e 30 min são suficientes; se for medida apenas a resposta do cortisol sérico, as amostras de -15, 0, 45 e 60 min são suficientes. Normalmente, ambos os hormônios devem ser medidos, visto que os critérios para uma resposta positiva podem incluir elevações na concentração plasmática de ACTH ou na concentração sérica de cortisol
- Teste do CRH após administração de dexametasona em baixa dose: o paciente toma 0,5 mg de dexametasona a cada 6 h, durante 2 dias (total de 8 doses); 2 h após a administração da última dose de dexametasona, administra-se 1 µg/kg de CRH IV. Efetua-se uma coleta de sangue para determinação do cortisol plasmático dentro de 15 min após a injeção de CRH.

► Interpretação

- Resposta normal ou exagerada: doença de Cushing hipofisária
- Ausência de resposta: tumor secretor de ACTH ectópico.

► Limitações

- As respostas ao CRH mostram-se variáveis entre indivíduos e de um momento para outro no mesmo indivíduo
- O incremento no nível plasmático de ACTH é igual pela manhã e à tarde; entretanto, o valor máximo é maior pela manhã nos indivíduos normais, quando a concentração plasmática basal de ACTH é maior. Por outro lado, o nível sérico máximo de cortisol é semelhante em ambos os momentos do dia, porém o incremento é menor pela manhã, quando o nível basal é mais alto. Nos pacientes com síndrome de Cushing, nos quais não existe ritmo circadiano normal de secreção de ACTH, o teste com CRH pode ser realizado a qualquer hora do dia, com resultados semelhantes
- A resposta ao CRH depende da etiologia do hipoadrenalismo
 - Pacientes com deficiência hipofisária primária de ACTH (insuficiência suprarrenal secundária) apresentam respostas diminuídas do ACTH plasmático e do

cortisol sérico ao CRH

- Pacientes com doença hipotalâmica (ou seja, deficiência de CRH) habitualmente exibem respostas exageradas e prolongadas do ACTH plasmático; as respostas do cortisol plasmático são subnormais
- O teste de estimulação com CRH é mais confiável do que o teste de estimulação do ACTH na detecção de supressão hipofisária-suprarrenal em prematuros cujas mães receberam um ciclo curto de dexametasona antes do parto para acelerar o desenvolvimento dos pulmões fetais.

Hormônio liberador de tireotropina, teste de estimulação com

► Definição

- O hormônio liberador de tireotropina (TRH) é um hormônio produzido no hipotálamo, que estimula a liberação de TSH da hipófise. Em seguida, o TSH estimula a produção e a liberação de T_3 e T_4 pela glândula tireoide. Conseqüentemente, o teste de estimulação com TRH pode avaliar o estado da função tireoide. Entretanto o TRH também estimula a liberação de hormônio do crescimento (GH) e de prolactina
- São coletadas 3 amostras de sangue para a determinação do TSH sérico: 1 imediatamente após a injeção de TRH e 2 em 15 e 30 min após a administração de TRH. O TRH é administrado por via IV (200 a 500 μg)
- Ver a Figura 2.2.

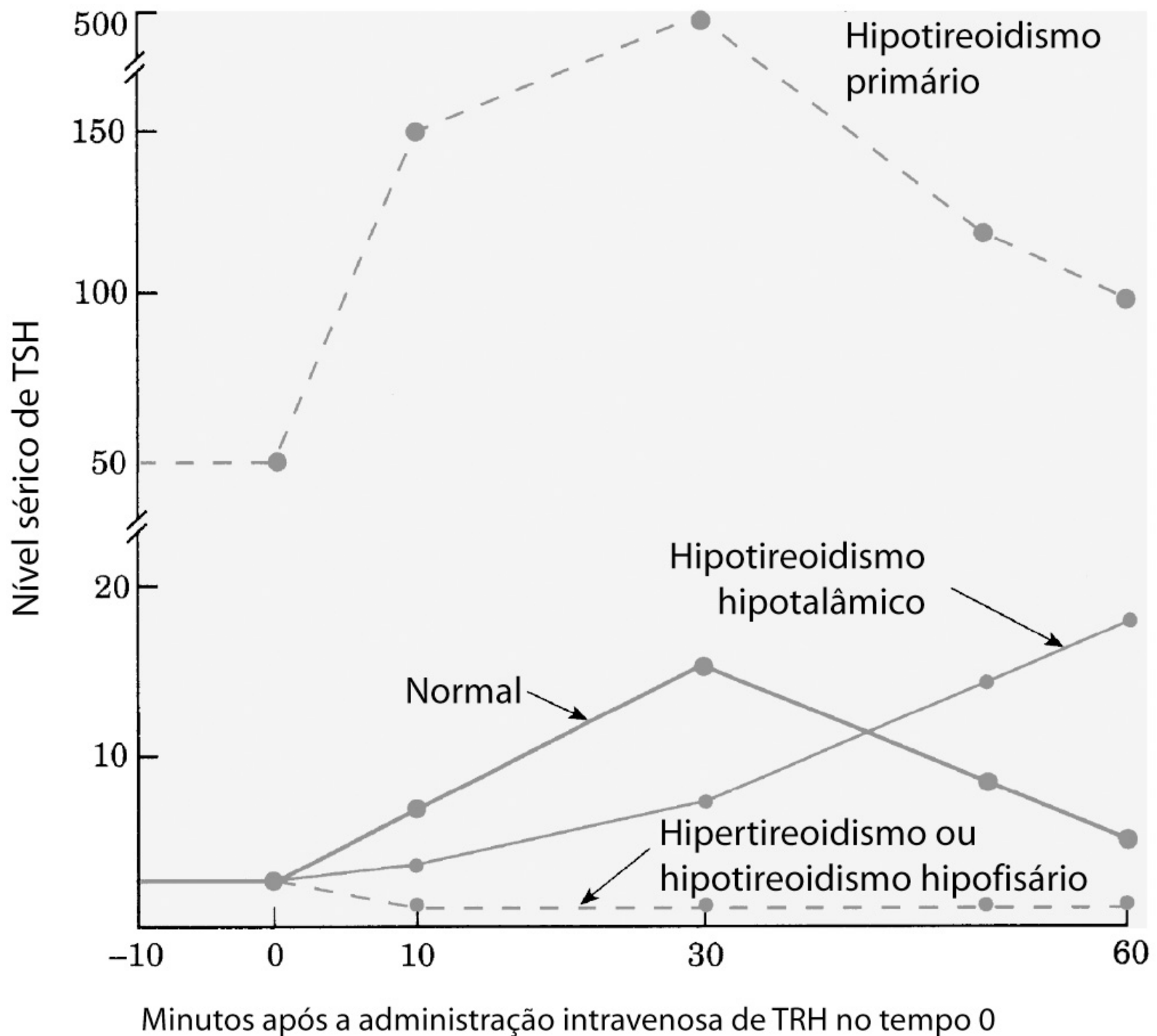


Figura 2.2 Curvas de amostras da resposta do hormônio tireoestimulante (TSH) sérico à administração de hormônio liberador da tireotropina (TRH) em várias condições.

► Uso

- Raramente solicitado na prática clínica para o diagnóstico das doenças das tireoide. As determinações dos níveis séricos de TSH e de T_3 e T_4 fornecem informações para avaliar a função da tireoide na maioria das situações clínicas. Entretanto, quando o diagnóstico permanece incerto, o teste de estimulação com TRH pode ser útil
- Pode ser particularmente útil na toxicose por T_3 em que os resultados de outros testes são normais, ou em pacientes com suspeita clínica de hipertireoidismo, com níveis séricos limítrofes de T_3 . O teste de estimulação com TRH mostra-se superior ao teste de supressão da T_3 da RAIU. A obtenção de uma resposta anormal do TSH à administração de TRH não estabelece definitivamente o diagnóstico de hipertireoidismo (visto que a produção autônoma de quantidades normais ou ligeiramente aumentadas de hormônios tireoideos provoca supressão hipofisária). O teste com TRH pode permanecer anormal, mesmo após terapia bem-sucedida da doença de Graves
- Ajuda a diferenciar 2 formas de hipertireoidismo induzido por tireotropina (seja ou não devido a um tumor)
- Ajuda a diferenciar o hipotireoidismo hipotalâmico do hipofisário.

► Interpretação

- Normalmente, ocorre elevação significativa do nível sérico de TSH a partir de um valor basal de 2 a 3 $\mu\text{U}/\text{mL}$, com normalização subsequente dentro de 120 min. A resposta é habitualmente maior nas mulheres do que nos homens. Uma resposta atenuada indica hipertireoidismo, embora possa ocorrer em outras condições (p. ex., uremia, síndrome de Cushing, inanição, níveis elevados de glicocorticoides, depressão, alguns pacientes idosos). Substituído, em grande parte, por dosagens sensíveis do TSH
 - Hipertireoidismo: excluído por um aumento normal de > 2 a 3 $\mu\text{U}/\text{mL}$ após a administração de TRH
 - Hipotireoidismo primário: elevação exagerada prolongada de um nível de TSH já aumentado
 - Hipotireoidismo secundário (hipofisário): nenhuma elevação do nível diminuído do TSH
 - Hipotireoidismo hipotalâmico: baixos níveis séricos de T_3 , T_4 e TSH, resposta ao TRH que pode ser exagerada ou normal ou (mais tipicamente) com atraso do pico de 45 a 60 min
- TSH de alta sensibilidade $< 0,1 \text{ mU}/\text{mL}$ elimina a necessidade de TRH, exceto para tumor secretor de TSH e resistência ao hormônio tireoide (caso em que o

TSH e a tiroxina estão elevados)

- A interpretação tem de ser baseada em exames clínicos que excluam a hipófise como local da doença
- A ausência de resposta indica terapia adequada em pacientes que recebem hormônios tireóideos para redução do tamanho de nódulos da tireoide e bócios, bem como durante o tratamento a longo prazo do carcinoma da tireoide
- Em pacientes com a forma eutireóidea da doença de Graves que apresentam apenas exoftalmia (unilateral ou bilateral), o teste de estimulação com TRH pode ser algumas vezes normal. Pode ser necessário um teste de supressão de T₃
- Pacientes idosos com ou sem sinais e sintomas de hipertireoidismo podem apresentar níveis séricos de T₄ e T₃ dentro da faixa normal superior
- Síndrome do paciente eutireóideo – a resposta varia. Alguns pacientes respondem normalmente, enquanto muitos exibem uma resposta abaixo do normal.

► Limitações

- Contraindicado durante a gravidez
- Não se deve administrar T₄ ou T₃ nas 3 semanas que antecedem o teste
- O TRH pode causar espasmo da musculatura lisa; deve ser usado com cautela em pacientes com asma e cardiopatia isquêmica
- A resposta do TSH ao TRH é modificada por agentes antitireóideos, corticosteroides, estrogênios, doses altas de salicilatos e levodopa.

Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH, somatocrinina)

► Definição e uso

- Peptídeo de 44 aminoácidos, secretado pelo hipotálamo, que estimula a liberação de hormônio do crescimento pela hipófise
- Útil para diferenciar um tumor hipofisário da hipersecreção ectópica de GHRH
- **Valor de referência:** < 50 pg/mℓ.

► Interpretação

Valores elevados

- 1% dos casos de acromegalia causada por GHRH pelo hipotálamo ou secreção ectópica por neoplasias (p. ex., ilhotas pancreáticas, carcinoide de timo ou brônquios, tumores neuroendócrinos).

Valores normais

- A maioria dos casos de acromegalia é causada por tumores hipofisários.

Hormônio luteinizante

Ver Hormônios foliculoestimulante e luteinizante, soro.

Hormônio tireoestimulante

► Definição

- Esse hormônio glicoproteico de 28 a 30 kDa é composto por subunidades alfa e beta. É secretado pela adeno-hipófise
- O hormônio tireoestimulante (TSH) controla a biossíntese e a liberação dos hormônios da tireoide, T₄ e T₃
- **Valores de referência:** 0,5 a 6,3 μUI/mℓ, dependendo da idade e do sexo (Tabela 2.47).

Tabela 2.47		Valores de referência do TSH, de acordo com a idade e com o sexo.	
TSH (μUI/mℓ)			
Idade	Sexo masculino	Sexo feminino	
0 a 1 mês	0,5 a 6,5	0,5 a 6,5 (iguais aos valores masculinos)	
1 a 11 meses	0,8 a 6,3	0,8 a 6,3 (iguais aos valores masculinos)	
1 ano	0,7 a 6,0	0,7 a 5,9	
6 anos	0,7 a 5,4	0,6 a 5,1	
11 anos	0,6 a 4,9	0,5 a 4,4	
16 anos	0,5 a 4,4	0,5 a 3,9	
18 anos	0,28 a 3,89	0,28 a 3,89 (iguais aos valores masculinos)	

► Uso

- Medida sensível da função da tireoide
- Avaliação do verdadeiro estado metabólico.
- Triagem para eutireoidismo
 - A obtenção de níveis normais no paciente ambulatorial estável que não está fazendo uso de fármacos que interferem exclui excesso ou deficiência de hormônios da tireoide
 - O TSH é recomendado como teste inicial, em lugar da T₄
 - Não se recomenda o rastreamento de indivíduos assintomáticos sem suspeita da doença da tireoide, nem para pacientes hospitalizados com doença clínica aguda ou transtorno psiquiátrico
- Triagem inicial e diagnóstico de hipertireoidismo (níveis diminuídos a indetectáveis, exceto no raro adenoma hipofisário secretor de TSH) e hipotireoidismo
- Particularmente útil no hipotireoidismo inicial ou subclínico, antes de o paciente desenvolver achados clínicos, bócio ou anormalidades de outros testes da tireoide
 - Distinção entre hipotireoidismo primário (níveis elevados) e hipotireoidismo central (hipofisário ou hipotalâmico) (níveis diminuídos)
 - Monitoramento da terapia de reposição adequada com hormônio tireoideano no hipotireoidismo primário, embora a T₄ possa estar discretamente aumentada (até 6 a 8 semanas antes da normalização do TSH). O TSH sérico suprimido para níveis normais constitui a melhor maneira de monitorar a dosagem de hormônio tireóideo para o tratamento do hipotireoidismo
 - Monitoramento da terapia adequada com hormônio tireóideo na supressão do carcinoma de tireoide (deve ocorrer supressão para < 0,1 μUI/mℓ) ou de bócio ou nódulos (supressão para níveis subnormais) com ensaios de 3ª ou de 4ª geração

- Substituição do teste de estimulação do TRH no hipertireoidismo, visto que a maioria dos pacientes com níveis eutireóides de TSH apresenta uma resposta normal do TSH, enquanto pacientes com níveis indetectáveis de TSH quase nunca respondem à estimulação do TRH.

► Interpretação

Valores elevados

- Hipotireoidismo primário não tratado. O aumento é proporcional ao grau de hipofunção, variando de 3 vezes o normal, em casos leves, até 100 vezes o normal no mixedema grave. Uma única determinação é habitualmente suficiente para estabelecer o diagnóstico
- Pacientes com hipotireoidismo que recebem terapia de reposição insuficiente com hormônio tireóideo
- Pacientes com tireoidite de Hashimoto, incluindo aqueles com hipotireoidismo clínico e cerca de 1/3 dos pacientes clinicamente eutireóides
- Uso de vários fármacos, tais como anfetaminas (abuso), agentes iodados (p. ex., ácido iopanoico, ipodato, amiodarona) e antagonistas da dopamina (p. ex., metoclopramida, domperidona, clorpromazina, haloperidol)
- Outras condições (o teste não é clinicamente útil)
 - Bócio com deficiência de iodeto ou bócio induzido por iodeto ou tratamento com lítio
 - Irradiação externa do pescoço
 - Pós-tireoidectomia subtotal
 - Período neonatal; aumento observado nos primeiros 2 a 3 dias de vida, devido à salva pós-natal de TSH
 - Tireotoxicose devido a adenoma hipofisário de tireotrofos ou resistência da hipófise ao hormônio tireóideo
 - Síndrome do paciente eutireóideo, fase de recuperação
 - Anticorpos anti-TSH.

Valores diminuídos

- Bócio multinodular tóxico
- Adenoma da tireoide de funcionamento autônomo
- Ofthalmoplatia da doença de Graves eutireóidea, doença de Graves tratada
- Tireoidite
- Fonte extratireóidea de hormônio tireóideo
- Factícios
- Reposição excessiva de hormônio tireóideo no tratamento do hipotireoidismo
- Hipotireoidismo hipofisário secundário ou hipotalâmico (p. ex., tumor, infiltrados)
- Pacientes eutireóides (alguns pacientes)
- Transtorno psiquiátrico agudo
- Desidratação grave
- Efeito de fármacos, particularmente em altas doses (utilizar FT₄ para avaliação)
 - Glicocorticoides, dopamina, agonistas da dopamina (bromocriptina), levodopa, terapia de reposição com T₄, apomorfina e pirodoxina; T₄ normal ou baixa
 - Fármacos antitireóides para tireotoxicose, particularmente no início do tratamento; T₄ normal ou baixa
- Interferência no ensaio (p. ex., anticorpos anti-IgG murina, doença autoimune)
- 1º trimestre de gravidez
- Deficiência isolada (muito rara).

► Limitações

- TSH pode estar normal nas seguintes condições:
 - Hipotireoidismo central. Se não houver doença hipotalâmica ou hipofisária, o TSH normal exclui a possibilidade de hipotireoidismo primário
 - Correção rápida e recente de hipertireoidismo ou hipotireoidismo
 - Gravidez
 - Terapia com fenitoína
- O TSH pode não ser útil na avaliação do estado da tireoide em pacientes doentes hospitalizados
 - Cerca de 3 meses de tratamento para hipotireoidismo ou hipertireoidismo; FT₄ é o teste de escolha
 - É necessário um intervalo de tempo de 6 a 8 semanas para a normalização do TSH após o início da terapia de reposição com hormônio tireóideo
- A dopamina ou a administração de altas doses de glicocorticoides pode causar valores normais falsos no hipotireoidismo primário e podem suprimir o TSH na doença não tireóidea
- Fator reumatoide, anticorpos antimurinos humanos, anticorpos heterófilos e autoanticorpos contra o hormônio tireóideo podem produzir resultados espúrios, particularmente em pacientes com distúrbios autoimunes (≤ 10%)
- A amiodarona pode interferir na determinação do TSH
 - O TSH não é afetado pela variação nas proteínas de ligação dos hormônios da tireoide
 - O TSH exibe um ritmo diurno, com picos entre 2 e 4 h da manhã e valores mínimos às 17 a 18 h, com variações ultradianas.

Hormônios foliculoestimulante e luteinizante, soro

► Definição

- Essas glicoproteínas são produzidas pela adeno-hipófise, reguladas pelo hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH) do hipotálamo e retroalimentadas por hormônios esteroides gonádicos
- O hormônio foliculoestimulante (FSH) estimula o crescimento folicular e também estimula os túbulos seminíferos e o crescimento testicular
- O hormônio luteinizante (LH) estimula a ovulação e a produção de estrogênio e progesterona. O LH controla a produção de testosterona pelas células de Leydig
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.48.

Tabela 2.48

Valores de referência do FSH e LH humanos.

FSH

	Homens (mUI/mL)	Mulheres (mUI/mL)			
		Meio da fase folicular	Pico do meio do ciclo	Meio da fase lútea	Pós-menopausa
Quantidade	65	29	26	27	50
Média	5,88	6,43	12,27	3,45	60,76
Faixa	1,27 a 19,26	3,85 a 8,78	4,54 a 22,51	1,79 a 5,12	16,74 a 113,59
LH					
	Homens (mUI/mL)	Mulheres (mUI/mL)			
		Meio da fase folicular	Pico do meio do ciclo	Meio da fase lútea	Pós-menopausa
Quantidade	50	29	26	27	50
Média	3,75	5,88	52,84	4,84	30,55
Faixa	1,24 a 8,62	2,12 a 10,89	19,18 a 103,03	1,20 a 12,86	10,87 a 58,64

► Uso

- Diagnóstico de distúrbios gonádicos, hipofisários, hipotalâmicos
- Diagnóstico e tratamento da infertilidade.

► Interpretação

Valores elevados

- Hipogonadismo primário (anorquia, insuficiência testicular, menopausa)
- Tumores hipofisários secretores de gonadotropinas
- Puberdade precoce (secundária à lesão do SNC ou idiopática)
- Síndrome de feminização testicular completa
- Fase lútea do ciclo menstrual.

Valores diminuídos

- Hipogonadismo secundário
- Síndrome de Kallman (deficiência isolada autossômica ou ligada ao X herdada de GnRH; ocorre em ambos os sexos); observada em cerca de 5% dos pacientes com amenorreia primária. Provoca falha tanto na função gametogênica quanto na produção de esteroides sexuais (LH e FSH estão “normais” ou indetectáveis, porém aumentam em resposta à estimulação prolongada do GnRH)
- Deficiência hipofisária de LH ou FSH
- Deficiência de gonadotropina.

► Limitações

- Devido à natureza episódica, circadiana e cíclica de sua secreção, as avaliações clínicas exigem a determinação em múltiplas amostras seriadas misturadas.

Identificação de portador de doença genética

► Definição

- Teste parental realizado para avaliar o estado de portador de uma anormalidade genética específica
- Tipicamente realizado com DNA em amostra de sangue para testar mutações específicas, porém o teste também pode incluir outras modalidades, como teste enzimático e eletroforese em gel.

► Uso

- Pesquisa de portador para doença autossômica recessiva (pode ser direcionado para grupos étnicos específicos). Exemplos:
 - FC: teste de DNA para mutações comuns
 - Atrofia muscular espinal: teste de DNA para mutação comum
 - Anemia falciforme: existência de afoiçamento; confirmada por eletroforese da Hb
 - Doença de Tay-Sachs: atividade enzimática
 - α e β -talassemia: diminuição do volume corpuscular médio; confirmada por eletroforese da Hb
- Teste de portador para doença ligada ao X. Exemplo:
 - X frágil (teste de DNA para pré-mutação); atualmente não oferecido para a população geral.

► Limitações

- A pesquisa de mutações comuns não elimina a possibilidade de um indivíduo ser portador de mutação rara não incluída no painel de triagem. Consequentemente, mesmo se o teste for negativo, ainda existe um risco residual de estado portador. O risco residual depende de muitos fatores, incluindo prevalência da doença, etnia do paciente, história familiar e quantidade de mutações incluídas na triagem.

IgG:albumina, razão, LCS

► Definição

- Os dois exames laboratoriais complementares mais solicitados para a esclerose múltipla são índice do LCS e banda oligoclonal. O índice de LCS é a razão entre IgG e albumina no LCS em comparação com a razão observada no soro. Consequentemente, o índice de LCS constitui um indicador da quantidade relativa de IgG do LCS em comparação com o soro, e qualquer aumento do índice reflete a produção de IgG no SNC
- A taxa de síntese de IgG é uma manipulação matemática dos dados do índice de LCS e também pode ser usada como marcador de doenças inflamatórias do SNC. O índice independe da atividade do processo de desmielinização
- **Valores de referência:**
 - IgG, LCS: 0,0 a 6,0 mg/dℓ
 - Albumina, LCS: 0 a 35 mg/dℓ
 - Razão IgG:albumina, LCS: 0,09 a 0,25

► Uso

- Diagnóstico de indivíduos com esclerose múltipla.

► Interpretação

Valores elevados

- Esclerose múltipla
- Valores normais altos podem indicar doenças degenerativas, como atrofia cerebral ou cerebelar, esclerose amiotrófica ou tumor cerebral.

► Limitações

- O índice de LCS pode estar elevado em outras doenças desmielinizantes inflamatórias, como neurosífilis, polirradiculoneuropatia inflamatória aguda e pan-encefalite esclerosante subaguda
- A banda oligoclonal no LCS é um pouco mais sensível (85%) do que o índice de LCS. Foi relatado que o uso combinado do índice de LCS e da banda oligoclonal aumentam a sensibilidade para > 90%
- Podem ocorrer níveis normais na obstrução incompleta do canal medular
- A elevação isolada da albumina pode resultar de lesão no plexo coriário ou bloqueio no fluxo do LCS
- A determinação da proteína básica da mielina no LCS pode ser útil no diagnóstico da esclerose múltipla e de outros processos desmielinizantes ativos.

Imunoglobulina A

► Definição

- A imunoglobulina A (IGA) compreende a maior parte da imunoglobulina nas secreções das mucosas, incluindo secreções nasais e pulmonares; saliva e líquido intestinal; lágrimas e secreções do trato geniturinário. A IgA é importante na prevenção da fixação ou penetração de microrganismos na superfície corporal, bem como na proteção contra infecções respiratórias, GI e GU. A IgA não pode atravessar a placenta. Pode ser produzida por lactentes, e a sua secreção tende a ser tipicamente baixa
- A IgA é o segundo tipo mais frequente de imunoglobulina monoclonal identificada no mieloma múltiplo
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.49.

Tabela 2.49	Valores de referência da IgA de acordo com a idade.
Idade	Valores de referência (mg/dL)
0 a 30 dias	1 a 7
1 mês	1 a 53
2 meses	3 a 47
3 meses	5 a 46
4 meses	4 a 72
5 meses	8 a 83
6 meses	8 a 67
7 a 8 meses	11 a 89
9 a 11 meses	16 a 83
1 ano	14 a 105
2 anos	14 a 122
3 anos	22 a 157
4 anos	25 a 152
5 a 7 anos	33 a 200
8 a 9 anos	45 a 234
10 a 17 anos	68 a 378
≥ 18 anos	82 a 453

► Uso

- Detecção ou monitoramento de gamopatas monoclonais e imunodeficiências
- Auxílio no diagnóstico do mieloma múltiplo.
- Monitoramento da terapia para o mieloma múltiplo
- Avaliação de pacientes com suspeita de deficiência de IgA antes de transfusão
- Avaliação da anafilaxia associada à transfusão de sangue e hemoderivados (pode ocorrer desenvolvimento de anticorpos anti-IgA em pacientes com baixos níveis de IgA, possivelmente resultando em anafilaxia por ocasião da transfusão de sangue doado).

► Interpretação

Valores elevados

- Policlonal
 - Cirrose hepática
 - Infecções crônicas
 - Doenças inflamatórias crônicas
 - Doença intestinal inflamatória
 - AR com títulos elevados de FR
 - LES (alguns pacientes)
 - Doença de tecido conjuntivo mista
 - Sarcoidose (alguns pacientes)
 - Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Monoclonal:

- Mieloma de IgA (componente M)
- Plasmocitoma hereditário
- Doença da cadeia pesada alfa
- GMSI
- Linfoma
- Leucemia linfocítica crônica.

Valores diminuídos

- Indivíduos normais (1:700)
- Telangiectasia hereditária (80% dos pacientes)
- Disgamaglobulinemia tipo III
- Má absorção (alguns pacientes)
- LES (ocasionalmente)
- Cirrose hepática (ocasionalmente)
- Doença de Still (ocasionalmente)
- Otite média recorrente (ocasionalmente)
- Mieloma não IgA
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Imunodeficiência adquirida
- Carcinoma gástrico.

► Limitações

- Os métodos imunoquímicos não diferenciam os níveis policlonais dos monoclonais. A eletroforese das proteínas séricas e a imunofixação precisam ser realizadas para a quantificação das proteínas M.

Imunoglobulina D

► Definição

- A imunoglobulina D (IgD) é encontrada principalmente na superfície das células B e ajuda a regular a função celular B. A IgD provavelmente atua como receptor de antígeno precoce das células B; entretanto, a função da IgD circulante é, em grande parte, desconhecida. A IgD ativa alguns linfócitos
- **Valores de referência:** $\leq 15,3 \text{ mg/dℓ}$.

► Uso

- Diagnóstico de mielomas IgD raros (acentuadamente elevada).

► Interpretação

Valores elevados

- Monoclonal
 - Mieloma múltiplo de IgD
 - GMSI
- Policlonal
 - Infecção crônica (moderadamente)
 - Doença autoimune
 - Hepatite viral aguda
 - DPOC
 - Após transplante de medula óssea alogênica.

Valores diminuídos

- Deficiências hereditárias
- Imunodeficiência adquirida
- Mieloma não IgD
- Lactância, primeira infância.

Imunoglobulina E

► Definição

- A imunoglobulina E (IgE) medeia as reações alérgicas e de hipersensibilidade. Existe uma superposição significativa da IgE total entre indivíduos alérgicos e não alérgicos. A quantificação da IgE total não é útil como triagem isolada de doença alérgica
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.50.

Tabela 2.50	Valores de referência da IgE de acordo com a idade.
Idade (anos)	Valor (kU/ℓ)
0 a 2	< 53
2	< 93
3	< 120
4	< 160
5	< 192
6	< 224

7	< 248
8	< 260
9	< 304
10	< 328
18	< 127

► Uso

- Para teste de alergia; os anticorpos IgE e os testes cutâneos são essencialmente intercambiáveis
- Indica várias doenças parasitárias
- Diagnóstico de mieloma E
- Diagnóstico de aspergilose broncopulmonar; o achado de nível sérico normal de IgE exclui esse diagnóstico.

► Interpretação

Valores elevados

- Doenças atópicas
 - Asma exógena em cerca de 60% dos pacientes
 - Febre do feno em cerca de 30% dos pacientes
 - Eczema atópico
- Influenciados pelo tipo de alergênio, duração da estimulação, existência de sinais e sintomas, tratamento de hipossensibilização
- Doenças parasitárias (p. ex., ascaridíase, larva *migrans* visceral, ancilostomíase, esquistossomose, infestação por *Echinococcus*)
- Mieloma IgE monoclonal.

Valores diminuídos

- Deficiências hereditárias
- Imunodeficiência adquirida
- Ataxia-telangiectasia
- Mieloma não IgE.

Valores normais

- Asma.

► Limitações

- A presença de níveis séricos normais de IgE não elimina a possibilidade de doença alérgica.

Imunoglobulina G

► Definição

- A imunoglobulina G (IgG) ativa o complemento e combate as infecções. A IgG representa 70 a 80% das imunoglobulinas séricas totais no adulto normal. São identificadas 4 subclasses (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4). A IgG1 predomina, constituindo 65% da IgG total
- A IgG de origem materna proporciona imunidade passiva ao recém-nascido. É transportada através da placenta
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.51.

Tabela 2.51	Valores de referência da IgG de acordo com a idade.
Idade	Faixa (mg/dℓ)
0 a 30 dias	611 a 1.542
1 mês	241 a 870
2 meses	198 a 577
3 meses	169 a 558
4 meses	188 a 536
5 meses	165 a 781
6 meses	206 a 676
7 a 8 meses	208 a 868
9 a 11 meses	282 a 1.026
1 ano	331 a 1.164
2 anos	407 a 1.009
3 anos	423 a 1.090
4 anos	444 a 1.187
5 a 7 anos	608 a 1.229
8 a 9 anos	584 a 1.509
≥ 10 anos	768 a 1.632

► Uso

- Diagnóstico de mieloma IgG
- Diagnóstico de imunodeficiências de IgG hereditárias e adquiridas
- Diagnóstico sorológico de doenças infecciosas e imunidade.

► Interpretação

Valores elevados

- Monoclonal
 - Mieloma múltiplo
 - Plasmocitoma hereditário
 - GMSI
 - Linfoma
 - LLC
- Policlonal
 - Sarcoidose
 - Doença hepática crônica (p. ex., cirrose)
 - Doenças autoimunes
 - Doenças parasitárias
 - Infecção crônica
 - Doenças por contraceptivos intrauterinos.

Valores diminuídos

- Síndromes com perda de proteína
- Gravidez
- Mieloma não IgG
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Estados de imunodeficiência primária
- Combinada com diminuição de outras imunoglobulinas:
 - Agamaglobulinemia
 - Adquirida
 - Primária
 - Secundária (p. ex., mieloma múltiplo, leucemia, síndrome nefrótica, enteropatia perdedora de proteína)
 - Congênita
 - Aplasia tímica hereditária
 - Disgamaglobulinemia tipo I (diminuição de IgG e IgA e elevação da IgM)
 - Disgamaglobulinemia tipo II (ausência de IgA e IgM e níveis normais de IgG)
 - Lactância, primeira infância.

Imunoglobulina M

► Definição

- A imunoglobulina M (IgM) é o primeiro anticorpo a aparecer em resposta a um antígeno. A IgM pode ser produzida pelo feto e não consegue atravessar a placenta
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.52.

Tabela 2.52	Valores de referência da IgM de acordo com a idade.
Idade	Valores de referência (mg/dℓ)
0 a 30 dias	0 a 24
1 mês	19 a 83
2 meses	16 a 100
3 meses	23 a 85
4 meses	26 a 96
5 meses	31 a 103
6 meses	33 a 97
7 a 8 meses	32 a 120
9 a 11 meses	39 a 142
1 ano	41 a 164
2 anos	46 a 160
3 anos	45 a 190
4 anos	41 a 186
5 a 7 anos	46 a 197
8 a 9 anos	49 a 230
≥ 10 anos	60 a 263

► Uso

- Diagnóstico de imunodeficiência de IgM hereditárias e adquiridas
- Diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström
- Diagnóstico sorológico mais precoce de doença infecciosa.

► Interpretação

Valores elevados

- Policlonal:
 - Doença hepática
 - Infecções crônicas

- Secundária à síndrome nefrítica
- Síndrome de hiperIgM
- Monoclonal:
 - Macroglobulinemia de Waldenström
 - Linfoma
 - LLC
 - Mieloma múltiplo (raro)
 - Síndrome de Schnitzler
 - Anticorpo IgM (crioaglutinina)
 - GMSI.

Valores diminuídos

- Síndromes com perda de proteína
- Mieloma não IgM
- Lactância, primeira infância
- Ver provas de função dos neutrófilos (mais adiante).

Imunoglobulinas, cadeias leves livres, soro

► Definição

- Os plasmócitos não produzem moléculas completas de imunoglobulina. Na verdade, produzem componentes das cadeias pesadas e leves separadamente e, em seguida, montam essas cadeias antes de sua secreção na corrente sanguínea. Como os plasmócitos produzem, em geral, uma quantidade ligeiramente maior de componentes de cadeias leves, existe habitualmente alguma sobra de cadeias leves que são secretadas no sangue sem estarem ligadas a uma cadeia pesada. São conhecidas como cadeias leves livres (CLL) séricas. Normalmente, são encontrados apenas níveis muito baixos de cadeias leves livres no sangue (soro)
- Os ensaios Freelite[®], para cadeias leves kappa livre e lambda livre, são extremamente sensíveis para fins de diagnóstico e monitoramento de pacientes com mieloma múltiplo e distúrbios plasmocitários correlatos. Os ensaios Freelite[®] das cadeias leves kappa livre e lambda livre no soro, são realizados em amostras de soro, e não de urina, com sensibilidade aumentada em comparação com os atuais ensaios com eletroforese
- Estudos recentes demonstram que os ensaios Freelite[®] para cadeias leves kappa e lambda livres no soro:
 - Detectam até 82% dos casos de mieloma não secretor
 - Detectam e monitoram pacientes com amiloidose AL, incluindo aqueles que não apresentam proteína monoclonal por imunofixação (IFE)
 - Detectam e avaliam a resposta ao tratamento em > 95% dos pacientes com mieloma múltiplo de cadeia leve e Ig intacta
 - Detectam até 96% dos pacientes com mieloma de imunoglobulina intacta
 - Proporcionam um marcador mais precoce de resposta terapêutica ou resistência, em comparação com os ensaios de imunoglobulina total/pico IgM
 - Avaliam o risco de progressão para mieloma em pacientes com gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI)
 - Em combinação com a eletroforese das proteínas séricas ou IFE isoladamente, proporcionam uma taxa de detecção ideal para todas as paraproteínas
- **Valores de referência:**
 - Kappa livre: 3,30 a 19,40 mg/ℓ
 - Lambda livre: 5,71 a 26,30 mg/ℓ
 - Razão kappa:lambda: 0,26 a 1,65

► Uso

- Diagnóstico e monitoramento da evolução de pacientes com mieloma não secretor e mieloma oligossecretor (< 1 g/dℓ de proteína monoclonal no soro e < 200 mg/dia de proteína monoclonal na urina)
- Diagnóstico e monitoramento da evolução de pacientes com mieloma de cadeias leves, bem como amiloidose sistêmica primária, nos quais o distúrbio plasmocitário clonal subjacente poderia ser difícil de ser detectado e monitorado
- Previsão do risco de progressão de GMSI
- Previsão do risco de progressão de plasmocitoma ósseo solitário
- Diagnóstico, monitoramento durante e após o tratamento e, talvez, prognóstico de pacientes com mieloma múltiplo e imunoglobulina intacta.

► Interpretação

- Ver Tabela 2.53.

Tabela 2.53		Interpretação dos ensaios para cadeias leves livres no soro.	
Kappa	Lambda	Razão K/L	Interpretação
N	N	N	Soro normal
B	B	N	Supressão da MO sem gamopatia monoclonal
B	B	E	Gamopatia monoclonal
B	B	B	Gamopatia monoclonal
B	N	N	Soro normal
B	N	B	Gamopatia monoclonal
B	E	B	Gamopatia monoclonal
N	B	E	Gamopatia monoclonal
N	B	N	Soro normal
N	N	E	Gamopatia monoclonal
N	N	B	Gamopatia monoclonal
N	E	N	Elevação de Ig policlonal ou comprometimento renal
N	E	B	Gamopatia monoclonal
E	B	E	Gamopatia monoclonal
E	N	E	Gamopatia monoclonal

E	N	N	Elevação de Ig policlonal ou comprometimento renal
E	E	N	Elevação de Ig policlonal ou comprometimento renal
E	E	E	Gamopatia monoclonal com comprometimento renal
E	E	B	Gamopatia monoclonal com comprometimento renal

Valores elevados (ver Limitações)

- Mieloma múltiplo
- Neoplasias linfocíticas
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Amiloidose
- Doença de depósito de cadeias leves
- Doenças do tecido conjuntivo, como LES
- Comprometimento renal (comum)
- Produção excessiva de cadeias leves livres (CLL) policlonais de condições inflamatórias (comuns)
- Gamopatias biclonais de tipos diferentes de CLL (raras).

Valores diminuídos

- Comprometimento da função medular.

► Limitações

- Podem ocorrer níveis elevados de CLL kappa e lambda devido à hipergamaglobulinemia policlonal ou ao comprometimento da depuração renal. É preciso demonstrar uma elevação específica das CLL (p. ex., razão de CLL kappa/lambda) para fins diagnósticos.

► Leitura sugerida

Bradwell AR. Serum free light chain analysis. 3rd ed. Birmingham, UK: The Binding Site Ltd; 2005:13–21.

Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free κ and free λ immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem*. 2002;48:1437–1444.

Imunossupressores

► Definição

- A ciclosporina A é um polipeptídeo cíclico contendo 11 aminoácidos. É produzida pelo fungo *Tolypocladium inflatum*
- O sirolimo é um antibiótico trieno macrocíclico, que é produzido pela fermentação do *Streptomyces hygroscopicus*. O sirolimo foi descoberto a partir de uma amostra de solo coletada em Rapa Nui, também conhecido como Ilha de Páscoa. Do ponto de vista estrutural, o sirolimo assemelha-se ao tacrolimo e fixa-se à mesma proteína de ligação intracelular ou imunofilina, conhecida como FKBP-12
- O tacrolimo é um antibiótico macrolídeo produzido pelo *Streptomyces tsukubaensis*
- Outros nomes: ciclosporina (Sandimmune®, Neoral®); sirolimo (rapamicina, Rapamune®), tacrolimo (FK-506, Prograf®)
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.54.

Tabela 2.54 Valores de referência dos imunossupressores após transplante.		
Fármaco	Tipo de transplante	Concentração terapêutica (ng/mL) 12 h após a administração da dose
Ciclosporina A	Renal	100 a 200
	Cardíaco	150 a 250
	Hepático	100 a 400
	Medula óssea	100 a 300
		Toxicidade com > 400
Sirolimo		4 a 20 (concentração mínima)
	Renal	4 a 12
	Hepático	12 a 20
Tacrolimo		5 a 20 (nível mínimo dentro de 12 h)
	Renal e hepático	
	0 a 2 meses após o transplante	10,0 a 15,0
	3 meses e mais	5,0 a 10,0
	Cardíaco	
	0 a 2 meses após o transplante	10,0 a 18,0
	3 meses e mais	8,0 a 15,0
	Toxicidade com \geq 26	

► Uso

- A ciclosporina é um fármaco que suprime o sistema imune, que é usada para prevenir a rejeição de órgãos e transplante de medula óssea. É utilizada em combinação com outros imunossupressores ou corticosteroides.
- Apesar de o sirolimo ter sido originalmente desenvolvido como agente antifúngico, foi constatado posteriormente que ele tem propriedades imunossupressoras e antiproliferativas
- O tacrolimo é um fármaco imunossupressor que é comprovadamente efetivo no tratamento da rejeição após transplante. O tacrolimo tem sido usado para terapia dos seguintes distúrbios: AR do adulto, como único agente ou em combinação com metotrexato; miosite refratária do adulto; esclerose sistêmica; doença de Crohn; hepatite crônica autoimune; enteropatia autoimune pediátrica; uveíte; síndrome nefrótica resistente a esteroides; e psoríase em placas crônica recalcitrante (grave) e dermatite atópica (administrado na forma de pomada).

► Limitações

- Teste realizado em amostras de sangue total

- Amostras coaguladas são inaceitáveis
- Amostras congeladas são inaceitáveis
- Teste realizado por imunoenensaio ou tecnologia de CL/EMn (EM múltipla)
 - Imunoenensaio (p. ex., MEIA, EMIT, FPIA, RIA): o FPIA demonstra mais reatividade cruzada com metabólitos da ciclosporina do que a EMIT. Consequentemente, a concentração com a EMIT pode ser 70% daquela com o FPIA. Observe que a reatividade cruzada dos imunoenensaos pode mudar com o passar do tempo, razão pelo qual é preciso consultar a bula do fabricante para informações atualizadas
 - As concentrações com CL/EM são geralmente mais baixas do que as do imunoenensaio, devido à reatividade cruzada do imunoenensaio com metabólitos
 - Limite de quantificação
 - Ciclosporina: 50 ng/mL
 - Sirolimo/tacrolimo: 1,0 ng/mL.

Índice de anisocitose

► Definição

- O índice de anisocitose (RDW) é um coeficiente de variação da distribuição do volume eritrocitário individual
- **Valores de referência:** 12,1 a 14 fℓ.

► Uso

- A elevação do RDW é útil para direcionar a atenção para a anisocitose, uma característica de várias anemias.

► Interpretação

- O RDW é muito útil para diferenciar a anemia ferropriva (RDW alto, VCM normal a baixo) do traço β-talassêmico (RDW normal, VCM baixo)
- O aumento do RDW também é útil para identificar a ocorrência de fragmentação dos eritrócitos, aglutinação ou populações de células dimórficas.

► Limitações

- Uma contagem muito elevada de leucócitos, numerosas plaquetas grandes e a autoaglutinação resultam em valores falsamente elevados do RDW.

Inibidor do ativador do plasminogênio 1

► Definição

- Esse inibidor do ativador do plasminogênio tecidual é sintetizado nas células endoteliais, nas plaquetas e no fígado
- **Valores de referência:** 0,0 a 22,0 UI/mL.

► Uso

- Esse teste é utilizado em raros casos de tendência à trombose, quando não se identifica nenhuma outra causa.

► Interpretação

Valores diminuídos

- É difícil determinar valores diminuídos, visto que a faixa normal pode ser tão baixa quanto 0,0
- Casos com tendência aumentada à fibrinólise (sangramento, rápida dissolução de coágulos hemostáticos).

Valores elevados

- Podem resultar em tendência à trombose arterial ou venosa
- Adquiridos: durante episódios trombóticos agudos; gravidez; sepse
- Congênitos: foram descritas elevações congênitas raras.

► Limitações

- Trata-se de um ensaio biológico de difícil execução reproduzível
- O inibidor exibe variações diurnas, com níveis mais elevados pela manhã (a amostra de sangue deve ser coletada em jejum, entre as 8 e 12 h).

Inibinas A e B, soro

► Definição

- Hormônios polipeptídicos que pertencem à família do fator transformador do crescimento; esses hormônios são secretados pelas células da granular do ovário e células de Sertoli do testículo. Inibem a produção hipofisária de FSH. São secretados pela placenta durante a gravidez
- As inibinas são heterodímeros e, portanto, exibem 2 formas: alfabeta A (inibina A) e alfabeta B (inibina B)
- **Valores de referência:** ver Tabelas 2.55 e 2.56.

Tabela 2.55	Valores de referência para inibina A.
Idade/fase	Inibina A (dímero) (pg/mL)
<i>Mulheres com ciclos normais</i>	<i>Mulheres com ciclos normais</i>
Início da fase folicular (-14 a -10)	1,8 a 1,73
Meio da fase folicular (-9 a -4)	3,5 a 31,7
Final da fase folicular (-3 a -1)	9,8 a 90,3
Metade do ciclo (dia 0)	16,9 a 91,8
Fase lútea inicial (1 a 3)	16,1 a 97,5
Meio da fase lútea (4 a 11)	3,9 a 87,7
Fase lútea final (12 a 14)	2,7 a 47,1
Níveis máximos IVF	354,2 a 1.690,0
SOPC-ovulatória	5,7 a 16,0

Pós-menopausa	< 7,9
Homens normais	< 2,1

Tabela 2.56		Valores de referência para a inibina B de acordo com o sexo e a idade.
Homens	Mulheres	
< 3 anos: nenhuma faixa estabelecida	< 3 anos: nenhuma faixa estabelecida	
3 a 9 anos: < 162 pg/mL	3 a 9 anos: < 30 pg/mL	
10 a 13 anos: 42 a 339 pg/mL	10 a 13 anos: < 93 pg/mL	
14 a 17 anos: 68 a 300 pg/mL	14 a 17 anos: < 140 pg/mL	
≥ 18 anos: < 305 pg/mL	Pré-menopausa: < 255 pg/mL	
	Pós-menopausa: < 30 pg/mL	

► Uso

- Mulheres
 - A inibina A é produzida principalmente pelo corpo lúteo
 - Indetectável antes da puberdade
 - Níveis muito baixos na pós-menopausa, devido à ausência de secreções foliculares
 - Durante a gravidez, é secretada pela placenta. A inibina A atinge seu máximo em 8 a 10 semanas, declina até 20 semanas e, a seguir, aumenta de modo gradual até o parto
 - A inibina B é produzida pelas células da granular dos pequenos folículos antrais em desenvolvimento
 - Alcança um pico no início da puberdade; posteriormente, mantém níveis constantes.
 - Declina gradualmente depois dos 40 anos de idade. No início da menopausa, a inibina B na fase folicular declina, enquanto a inibina A e o estradiol ainda estão dentro da faixa normal
 - Pode indicar baixa reserva ovariana em mulheres perimenopausa e na transição para a menopausa; útil para a reprodução assistida. A sua determinação é feita nos dias 3 a 5 do ciclo menstrual
 - Depois da menopausa, as inibinas A e B declinam para níveis muito baixos
 - São também usadas como marcador sérico para detecção de gravidez de síndrome de Down
 - Podem ser úteis para triagem para pré-eclâmpsia
- Homens
 - A inibina B é predominante nos homens e sustenta a espermatogênese por retroalimentação negativa do FSH
 - A inibina A não é significativa nos homens (valores normais < 480 pg/mL); os níveis permanecem bastante constantes
 - Podem estar diminuídas na infertilidade masculina.

► Interpretação

Valores elevados

- Inibina A: elevada durante a gravidez normal
- Pré-eclâmpsia, síndrome de Down e alguns tipos de câncer.

Valores diminuídos

- Envelhecimento ovariano.

► Limitações

- Principalmente limitadas à triagem para síndrome de Down (inibina A) no 2º trimestre de gravidez e detecção e monitoramento de tumores de células da granular do ovário.

Insulina

► Definição

- Esse hormônio peptídico é processado enzimaticamente a partir da proinsulina nos grânulos secretores das ilhotas beta do pâncreas. Aproximadamente 50% são removidos do sangue durante a passagem inicial pelo fígado. Sua meia-vida é de 4 a 9 min
- A secreção é regulada principalmente pelos níveis de glicemia; conseqüentemente, a insulina deve ser sempre medida com determinação concomitante do nível de glicemia. A deficiência de insulina constitui o fator crucial na patogenia do DM do tipo 1
- **Valores de referência:** 6 a 27 $\mu\text{UI/mL}$.

► Uso

- Diagnóstico de insulinoma
- Diagnóstico de hipoglicemia em jejum
- Não é clinicamente útil para diagnóstico de DM.

► Interpretação

Valores elevados

- Insulinoma. Nível sanguíneo de insulina em jejum de > 50 $\mu\text{U/mL}$ quando os níveis de glicemia estão baixos ou normais. A administração de tolbutamida ou de leucina provoca rápida elevação dos níveis sanguíneos de insulina para valores muito altos em alguns minutos, com rápida normalização
- Hipoglicemia factícia na presença de glicemia normal
- Síndrome autoimune de insulina
- DM leve não tratado em indivíduos obesos. O nível sanguíneo em jejum frequentemente está aumentado
- Cirrose devido à depuração insuficiente do sangue
- Acromegalia (particularmente com doença ativa) após a ingestão de glicose

- Hipoglicemia reativa após a ingestão de glicose, particularmente com curva de tolerância à glicose de tipo diabético.

Valores diminuídos

- DM tipo 1
- Hipopituitarismo
- DM grave associado à cetose e à perda de peso, podendo resultar em ausência de insulina. Nos casos menos graves, a insulina frequentemente está presente, porém apenas com concentrações mais baixas de glicose.

► Limitações

- Os valores da insulina estão normais nas seguintes condições:
 - Hipoglicemia associada a tumores não pancreáticos
 - Hipoglicemia idiopática da infância, exceto após a administração de leucina
- Com frequência, são encontrados anticorpos anti-insulina circulantes em pacientes que foram tratados com formas não humanas de insulina. Quando presentes, esses anticorpos podem interferir no ensaio
- Para indivíduos que apresentam sobrepeso significativo, os níveis de insulina em jejum normalmente estão um pouco mais altos do que aqueles de adultos com peso normal
- Os anticorpos heterófilos no soro humano podem reagir com as imunoglobulinas incluídas nos componentes do ensaio, causando interferência nos imunoenaios *in vitro*. Amostras de pacientes rotineiramente expostos a animais ou produtos séricos de animais podem exibir esse tipo de interferência, produzindo potencialmente um resultado anormal.

Insulina, teste de tolerância à

► Definição

- Administra-se insulina, 0,1 unidade/kg de peso corporal IV. Deve-se utilizar uma dose menor se houver suspeita de hipopituitarismo. Deve-se ter glicose IV à disposição para evitar qualquer reação grave
- Obtém-se uma amostra de sangue para dosagem dos níveis séricos de glicose e cortisol (e do hormônio do crescimento [GH], quando indicado) imediatamente antes da injeção de insulina e, a seguir, dentro de 30 e 45 min. Todos os pacientes, nos quais ocorre hipoglicemia adequada, definida como um nível de 35 mg/dℓ ou menos, devem apresentar algumas manifestações de hipoglicemia, seja descarga simpática ou privação de glicose do SNC, como simplesmente adormecer.

► Uso

- Avaliação das síndromes de resistência extrema à insulina
- Classificação geral de sensibilidade à insulina
- Avaliação da deficiência de GH.

► Interpretação

- Normalmente, o nível de glicemia cai para 50% dos valores de jejum em 20 a 30 min e retorna aos níveis de jejum em 90 a 120 min
- Níveis de glicemia que caem < 25% e que retornam rapidamente aos valores de jejum representam aumento da tolerância à insulina.

Valores elevados

- Hipotireoidismo
- Acromegalia
- Síndrome de Cushing (uma resposta máxima do cortisol < 18 a 20 µg/dℓ e uma alteração < 7 µg/dℓ em relação ao valor basal indicam deficiência de glicocorticoides)
- DM (alguns pacientes, particularmente idosos, obesos).

Valores diminuídos

- Sensibilidade aumentada à insulina (queda excessiva do nível de glicemia)
 - Não responsividade hipoglicêmica (ausência de resposta de glicogenólise)
 - Tumor de células das ilhotas do pâncreas
 - Insuficiência adrenocortical
 - Insuficiência adrenocortical secundária ao hipopituitarismo
 - Hipotireoidismo
 - Doença de von Gierke (alguns pacientes)
 - Inanição (depleção do glicogênio hepático).

► Limitações

- Em mulheres pré-menopausa, o teste pode ser realizado em qualquer fase do ciclo menstrual, visto que não há efeitos do ciclo sobre a resposta do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal à hipoglicemia induzida pela insulina
- Quase todos os pacientes exibem algum grau de sudorese. Se o paciente não tiver sudorese, a adequação do estímulo de estresse deve permanecer suspeita, independentemente da concentração sérica de glicose
- A maioria dos pacientes também apresenta precórdio hiperativo (porém sem taquicardia ou hipotensão, visto que estão em decúbito dorsal) e sensação de fome, sonolência, desinteresse ou ansiedade. Essa última é comum e, algumas vezes, intensa, constituindo uma experiência desagradável para muitos pacientes
- Os pacientes com insuficiência suprarrenal primária ou secundária ou com DM de longa duração apresentam uma resposta compensatória comprometida à hipoglicemia
- Os critérios para a resposta normal do cortisol sérico variaram de 18 a cerca de 22 µg/dℓ em diversos estudos. O ideal é que os valores de referência sejam determinados localmente, o que raramente é feito na prática. Se o cortisol sérico alcançar esse nível, não é importante o fato de a hipoglicemia ser adequada. Por outro lado, a incapacidade de alcançar esse valor indica uma resposta inadequada apenas se o nível sérico de glicose cair para 35 mg/dℓ ou menos. Se isso não for obtido, significa que o estímulo foi inadequado, devendo o teste ser repetido. O importante é a concentração sérica de cortisol alcançada, e não o aumento.

Insulina:peptídio C, razão

► Definição

- A insulina e o peptídio C são secretados na veia porta em quantidades equimolares, porém com razão sérica = 1:5 a 1:15, devido à remoção de cerca de 50% da

insulina do sangue durante a passagem inicial pelo fígado. Meia-vida do peptídeo C = cerca de 30 min

- **Valor de referência:** razão molar insulina:peptídeo C em jejum = 1,0.

► Uso

- Para diferenciar o insulinoma da hipoglicemia factícia em consequência do uso de insulina.

► Interpretação

- **< 1,0 em unidades de molaridade (ou > 47,17 µg/ng em unidades convencionais)**
 - Aumento da secreção de insulina endógena (p. ex., insulinoma, administração de sulfonilureia)
 - Insuficiência renal
- **> 1,0 em unidades de molaridade (ou < 47,17 µg/ng em unidades convencionais)**
 - Administração exógena de insulina
 - Cirrose.

► Limitações

- Existem diferenças étnicas na razão insulina:peptídeo C tanto em jejum quanto em condições estimuladas pela glicose em gestantes jovens normais e não diabéticas. Em comparação com brancas e hispânicas, as mulheres afro-americanas apresentam índices sugestivos de menor produção de insulina e maior resistência à insulina (ou seja, concentração mais baixa de peptídeo C, razão I:C mais baixa e elevação da insulina e razão I/G).

Lactato desidrogenase, isoenzimas da

► Definição

- A LDH é uma enzima citoplasmática tetramérica. As designações mais habituais das isoenzimas são LDH-1 (H[4]), LDH-2 (H[3]M), LDH-3(H[2]M[2]), LDH-4 (HM[3]) e LDH-5 (M[4])
- A especificidade tecidual deriva do fato de que ocorre síntese tecidual específica de subunidades de acordo com razões bem definidas. Mais notavelmente, as células do músculo cardíaco sintetizam preferencialmente subunidades H, enquanto as células hepáticas sintetizam quase exclusivamente subunidades M. O músculo esquelético também sintetiza, em grande parte, subunidades M, de modo que a LDH(5) é uma forma tanto hepática quanto muscular esquelética de LDH. As frações LDH-1 e LDH-5 são as mais frequentemente usadas para indicar patologia cardíaca ou hepática, respectivamente.
- Os padrões isoenzimáticos da LDH não podem ser interpretados sem o conhecimento da história clínica. Ver Tabela 2.57.

Órgão	Atividade da LDH				
	LDH-1	LDH-2	LDH-3	LDH-4	LDH-5
Coração	60	30	5	3	2
Fígado	0,2	0,8	1	4	94
Rins	28	34	21	11	6
Cérebro	28	32	19	16	5
Músculo esquelético	3	4	8	9	76
Pulmões	10	18	28	23	21
Baço	5	15	31	31	18
Eritrócitos	40	30	15	10	5
Pele	0	0	4	17	79

► Uso

- A LDH mostra-se útil na investigação de inúmeras doenças que acometem o coração, o fígado, o músculo, os rins, os pulmões e o sangue, bem como na diferenciação da LDH sintetizada pelo coração das fontes hepáticas e outras fontes de LD
- As isoenzimas são usadas por muitos médicos no diagnóstico de infarto do miocárdio em combinação com CK total e CK-MB
- Investigação de causas inexplicáveis de elevação da LDH
- Detecção de macro-LDH.

► Interpretação

Ver Tabela 2.58

- Ocorrem macroenzimas, isto é, complexos de alto peso molecular, com a LDH, bem como com a CK e outras enzimas. As isoenzimas da LDH podem formar complexos com a IgA ou a IgG. Essas macroenzimas da LDH caracterizam-se por uma posição anormal nas bandas isoenzimáticas, alargamento ou motilidade anormal de uma banda e elevação inexplicável da LDH sérica total. Alguns desses pacientes apresentam resultados anormais do AAN e complexos de IgG. Outros exibem anormalidades das cadeias leves, porém não em quantidades úteis para estabelecer um diagnóstico. Foi constatado que o tratamento com estreptoquinase produz um complexo de LDH-estreptoquinase, que foi visualizado como banda na origem da eletroforese
- Um aumento da LDH total com distribuição normal das isoenzimas pode ser observado no infarto do miocárdio, na doença cardíaca arterioesclerótica com insuficiência cardíaca crônica e várias combinações de doenças agudas e crônicas (podendo representar uma reação de estresse geral)
- Cerca de 50% dos pacientes com tumores malignos exibem padrões alterados da LDH. Com frequência, essa alteração é inespecífica e carece de valor diagnóstico. Os tumores sólidos, particularmente aqueles de origem nas células germinativas, podem aumentar a LDH-1
- Na anemia megaloblástica, na hemólise, no infarto cortical renal e em alguns pacientes com câncer, o padrão das isoenzimas pode simular o do infarto do miocárdio, porém o intervalo de tempo transcorrido para alcançar o pico e o aumento ajudam a diferenciar essas condições.
- Uma banda isoenzimática catódica à LDH-5 foi denominada LDH-6. Não se trata de um complexo de imunoglobulina. Tem sido observada em indivíduos com doença hepática, e acredita-se que indica um prognóstico grave.

Condição	Isoenzima(s) de LDH elevada(s)
IAM	LDH-1 mais do que a LDH-2
Infarto cortical renal agudo	LDH-1 mais do que a LDH-2
AP	LDH-1

Crise falciforme	LDH-1 e LDH-2
Queimadura elétrica e térmica, traumatismo	LDH-5
Gestante com feto eritroblástico	LDH-4 e v5
IAM com congestão hepática aguda	LDH-1 e LDH-5
Hepatite em fase inicial	LDH-5 (pode tornar-se normal, mesmo quando a ALT está ainda aumentando)
Linfoma maligno	LDH-3 e LDH-4 (a LDH-2 também pode aumentar) (reflete o efeito da quimioterapia)
Leucemia granulocítica crônica ativa	LDH-3 aumentada em > 90% dos casos, porém normal durante a remissão
Carcinoma de próstata	5; 5:1 razão > 1
Dermatomiosite	5
LES	3 e 4
Distúrbios do colágeno	2, 3 e 4
Embolia e infarto pulmonares	2, 3 e 4
Embolia pulmonar com <i>cor pulmonale</i> agudo causando congestão hepática aguda	3 e 5
Insuficiência cardíaca congestiva	2, 3 e 4
Infecções virais	2, 3 e 4
Várias neoplasias	2, 3 e 4
Atividade física vigorosa	4 e 5
Carcinomatose das leptomeninges	5
Carcinomatose das leptomeninges	5

► Limitações

- Não se pode aceitar uma amostra hemolisada, visto que os eritrócitos (hemácias) contêm muito mais LDH do que o soro. As causas podem incluir transporte pelo tubo pneumático, mistura vigorosa ou punção venosa traumática. Os tubos não devem conter bolhas de ar a fim de evitar qualquer hemólise mínima
- A atividade da LDH constitui um dos indicadores mais sensíveis de hemólise *in vitro*
- A hemólise provoca elevação anormal de LDH-1, de modo que é preciso evitar rigorosamente qualquer hemólise *ex vivo*
- Congelamento ou conservação prolongada a 4°C (> 12 h) provoca perda da LDH-5
- Elevações das formas intermediárias (LDH-2 a LDH4) da LDH raramente são usadas para definir a origem tecidual, e esses relatos em grande parte não têm base científica
- Embora elevações da LDH sérica também sejam observadas após IM, o teste foi substituído pela determinação das troponinas.

Lactato, sangue

► Definição

- O lactato sanguíneo, também conhecido como ácido 2-hidroxiopropanoico, ácido láctico ou L-lactato, é um produto final da glicólise anaeróbica, como alternativa do piruvato que entra no ciclo de Krebs, possibilitando o metabolismo da glicose. Os principais locais de produção consistem no músculo esquelético, no cérebro e nos eritrócitos. O lactato é metabolizado pelo fígado
- **Valores de referência:** 0,3 a 2,4 mmol/ℓ
- **Valor crítico:** > 5 mmol/ℓ.

► Uso

- Monitoramento da acidose metabólica, acidose láctica.

► Interpretação

Valores elevados

- Hipoperfusão: ICC, choque
- Diminuição no conteúdo de oxigênio: hipoxemia, anemia grave, intoxicação por monóxido de carbono
- Sepses
- CAD
- Fármacos e toxinas (p. ex., solução de lactato de Ringer, biguanidas, terapia retroviral, isoniazida, paracetamol, etanol, etilenoglicol e outros)
- Exercício físico vigoroso
- Crises convulsivas
- Insuficiência hepática
- Insuficiência renal
- Acidose de D-lactato (devido à síndrome do intestino curto ou a outras síndromes disabsortivas)
- Erros inatos do metabolismo (p. ex., deficiência de piruvato desidrogenase, doença de armazenamento do glicogênio).

► Limitações

- Nenhuma identificação limitada
- Interferência metodológica (p. ex., ácido ascórbico)
- A coleta correta da amostra e as técnicas de processamento apropriadas são críticas para a obtenção de resultados confiáveis. O uso de torniquete ou o fechar do punho aumentam o lactato
- Esse teste não determina o D-lactato, uma causa incomum e frequentemente não diagnosticada de acidose láctica.

Lecitina:esfingomielina, razão

► Definição

- A razão lecitina:esfingomiéline (L:E) baseia-se na observação de que existe um fluxo de secreções pulmonares dos pulmões para o líquido amniótico, e isso modifica a composição fosfolipídica do líquido amniótico, possibilitando, assim, a avaliação indireta da maturidade dos pulmões fetais
- As concentrações de L e de E no líquido amniótico são aproximadamente iguais até 32 a 33 semanas de gestação, quando a concentração de L começa então a aumentar de modo significativo, enquanto a concentração de E permanece aproximadamente igual
- A determinação da E serve como comparação constante para o controle das elevações relativas de L, visto que o volume de líquido amniótico não pode ser clinicamente medido de modo acurado
- Essa técnica envolve CCD após extração com solvente orgânico. Trata-se de um teste de execução e interpretação difíceis. A presença de sangue ou de mecônio pode interferir na interpretação do teste
- Empiricamente, o risco de síndrome de angústia respiratória (SAR) é extremamente baixo quando a razão L:E é superior a 2,0
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.59.

Tabela 2.59		Valores da razão L:E e maturidade pulmonar.
Razão L:E	(Valores em alguns laboratórios)	Maturidade pulmonar
< 1	< 2,0	Pulmões muito imaturos (até 30 semanas de gestação); espera-se a ocorrência de SAR grave; a maturidade pulmonar pode exigir muitas semanas; não se deve obter outra amostra antes de 2 semanas
1,0 a 1,49		Pulmões imaturos; espera-se a ocorrência de SAR moderada a grave; pode ocorrer maturidade pulmonar em 2 semanas; obtenção de nova amostra em 1 semana
1,5 a 1,9	2,0 a 3,0	Pulmões no limiar da maturidade (dentro de 14 dias); pode ocorrer SAR leve a moderada. O teste deve ser repetido em 1 semana
≥ 2	> 3,0	Pulmões maduros (35 semanas de gestação); baixa incidência de SAR, mesmo na ausência de fosfatidilglicerol. S/E = 80 a 85%
Lecitina abundante com traços ou ausência de esfingomiéline		Pós-pulmões maduros

► Uso

- Teste bioquímico tradicional para medir a maturidade dos pulmões fetais.

► Interpretação

- Aumentada nos pulmões fetais maduros (ver Limitações e Tabela 2.59 para razão de valor elevado)
- Diminuída nos pulmões fetais imaturos.

► Limitações

- Teste de difícil execução oferecido por poucos laboratórios
- Não oferece nenhuma vantagem em relação à polarização por fluorescência
- Sensibilidade de > 95%, especificidade de 70%
- A contaminação com sangue e mecônio pode afetar o resultado
- Exceções definidas para previsão de maturidade pulmonar com razão L:E > 2,0
 - Filho de mulher diabética (uma razão L:E > 2,0 tem sido frequentemente observada em casos em que houve desenvolvimento de SAR)
 - Eritroblastose fetal
- Possíveis exceções
 - Retardo do crescimento intrauterino (RCIU)
 - Toxemia da gravidez
 - Hidropisia fetal
 - Doença placentária
 - Descolamento prematuro da placenta
 - Teste da espuma (agitar).

Leptina

► Definição

- O nível sérico de leptina está associado ao apetite e gasto energético em indivíduos saudáveis. A leptina é produzida principalmente pelas células adiposas, bem como pela placenta e, provavelmente, no estômago. As concentrações séricas de leptina exibem uma alta correlação com o conteúdo corporal de gordura. Esses processos são estimulados pela insulina, pelos glicocorticóides e pelo fator de necrose tumoral alfa, outro produto dos adipócitos. Essas observações sugerem que a leptina fornece um sinal ao cérebro sobre a quantidade de gordura armazenada

• Valores de referência:

- Homens: 0,5 a 12,7 ng/mL
- Mulheres: 3,9 a 30,0 ng/mL.

► Uso

- Biomarcador para o metabolismo da gordura corporal.

► Interpretação

Valores elevados

- Obesidade
- Gestantes.

Valores diminuídos

- Jejum
- Dieta muito pobre em calorias.

► Limitações

- As concentrações séricas de leptina aumentam com a obesidade progressiva. As concentrações são mais altas nas mulheres do que nos homens, para qualquer medida de obesidade, e diminuem com a idade em ambos os sexos
- As gestantes têm concentrações séricas mais altas de leptina do que as não gestantes
- As concentrações séricas de leptina aumentam durante a infância, sendo as maiores concentrações observadas em crianças que ganham mais peso; concentrações séricas mais altas de leptina estão associadas a um início mais precoce da puberdade
- As concentrações são semelhantes em indivíduos normais e pacientes do mesmo peso com DM do tipo 2
- Existe um ritmo diurno na concentração sérica de leptina, sendo os valores 20 a 40% mais altos no meio da noite, em comparação com o dia. O pico desloca-se paralelamente com mudanças nos horários das refeições
- A produção de leptina é fortemente influenciada pelo estado nutricional. A superalimentação aumenta as concentrações séricas de leptina em quase 40% dentro de 12 h, muito antes da ocorrência de qualquer alteração nas reservas corporais de gordura. Por outro lado, em indivíduos tanto de peso normal quanto obesos, o jejum diminui as concentrações séricas de leptina em 60 a 70% dentro de 48 h.

Leucina aminopeptidase

► Definição

- A leucina aminopeptidase (LAP) é uma enzima proteolítica amplamente distribuída em bactérias, plantas e animais, com alta atividade no duodeno, rim e fígado
- **Valores de referência:** 1,0 a 3,3 U/mℓ.

► Uso

- Como marcador de carcinoma hepático e pancreático
- Como marcador de lesão tubular (renal) precoce no diabetes e como indicador de atividade do LES
- Acompanha paralelamente os níveis séricos de ALP, exceto que:
 - A LAP está habitualmente normal na presença de doença óssea ou síndrome disabsortiva
 - A LAP é um indicador mais sensível de coledocolitíase e de metástases hepáticas em pacientes anictéricos
- Quando os níveis séricos de LAP estão elevados, a LAP não urina quase sempre está aumentada; entretanto, quando a excreção urinária de LAP está aumentada, os níveis séricos de LAP já podem ter se normalizado.

► Interpretação

Valores elevados

- Lesões obstrutivas, expansivas ou infiltrativas do fígado
- LES, em correlação com a atividade da doença
- Várias neoplasias (até mesmo sem metástases hepáticas) (p. ex., tumores de mama, endométrio e células germinativas)
- Pré-eclâmpsia, entre 33 e 39 semanas de gestação.

► Limitações

- O teste da LAP sérica geralmente não é tão sensível nem conveniente quanto o teste de outras enzimas hepáticas para a detecção de alguns problemas hepáticos. A ALT, AST, ALP, LDH e a GGT são mais comumente determinadas para o mesmo propósito. Diferentemente de outras enzimas hepáticas, a LAP pode ser medida na urina
- A atividade elevada da LAP no soro indica habitualmente doenças hepáticas e dos dutos biliares, e essa elevação é menos afetada por lesão do parênquima hepático do que pela participação ativa do trato biliar no processo.

Leucócitos, contagem total e diferencial

► Definição

- As contagens de leucócitos referem-se ao relato numérico do total de leucócitos, bem como à descrição e classificação dos tipos de leucócitos: neutrófilos (incluindo bastões), linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos (Tabela 2.60)
- **Valores de referência** (adultos): 4,3 a 10,3 × 10³ leucócitos/μℓ. São relatados valores diferentes para lactentes e crianças, separados por grupos etários
- Os contadores automáticos fornecem o resultado por porcentagem ou contagens absolutas de cada população de leucócitos. As contagens absolutas são consideradas mais relevantes na avaliação de anormalidades dos leucócitos.

► Uso

- A maioria dos contadores automáticos separam os leucócitos em 5 categorias. Os leucócitos imaturos são marcados como anormais, exigindo o exame direto do esfregaço de sangue periférico. As máquinas recentes efetuam uma contagem diferencial em 6 partes, sendo o 6º parâmetro a “fração imatura”
- As anormalidades são discutidas separadamente para cada população (ver Leucocitose e leucopenia e Reações leucemoides, no Capítulo 10).

► Limitações

- Colorações inadequadamente preparadas (principalmente as preparadas manualmente) podem comprometer a capacidade do técnico de efetuar contagens diferenciais acuradas
- Além disso, visto que na maioria dos laboratórios de análises, o técnico examina apenas 100 células selecionadas de modo aleatório, existe uma tendenciosidade inerente do relato, e leucócitos anormais raros, porém importantes, podem ser omitidos, particularmente em condições de leucopenia. Graças ao advento recente do equipamento automático para a realização das contagens diferenciais, essa tendenciosidade é minimizada.

Leucócitos, inclusões e anormalidades morfológicas dos

► Definição

- Os leucócitos podem apresentar inclusões incomuns (Tabela 2.61) ou outras anormalidades nos grânulos ou na morfologia (Tabela 2.62). Algumas estão associadas a síndromes congênitas, enquanto outras são adquiridas
- Essas anormalidades morfológicas nem sempre estão associadas a anormalidades funcionais.

Tabela 2.60

Valores normais das contagens de leucócitos.

Leucócitos

Porcentagem por 100 leucócitos

Contagem absoluta × 10³ leucócitos/mℓ

Neutrófilos	43 a 72	1,6 a 7,5
Linfócitos	18 a 43	0,9 a 3,4
Linfócitos reativos	0 a 6 (apenas na contagem diferencial manual)	
Monócitos	4 a 12	0,0 a 1,2
Eosinófilos	0 a 8	0,0 a 0,6
Basófilos	0 a 2	0,0 a 0,3

*Observe que os valores normais apresentados na tabela não refletem diferenças relacionadas com a idade ou a raça.

Tabela 2.61	Inclusões de leucócitos no sangue periférico.
Inclusões	Morfologia e condições
Corpúsculos de Howell-Jolly	Remanescentes de cromatina citoplasmáticos; observados na série granulocítica em pacientes esplenectomizados
Bastonetes de Auer	Grânulos azurofílicos lineares; observados em células mieloides imaturas ou monocíticas de leucemias agudas
Corpúsculos de Döhle	Pequenas inclusões ovais no citoplasma periférico de neutrófilos, remanescentes de ribossomos ou retículo endoplasmático; observados em infecções, queimaduras, anemia aplásica e após a administração de agentes tóxicos
Granulação tóxica	Grânulos primários em bastões e neutrófilos; observados em infecções, particularmente com reações leucemoides, condições tóxicas e após terapia com unidades formadoras de colônias de granulócitos
Grânulos da síndrome de Chédiak-Higashi	Grandes granulações grosseiras, de coloração intensa, peroxidase-positivas e fundidas no citoplasma dos granulócitos; características da síndrome de Chédiak-Higashi
Anomalia de May-Hegglin	Inclusões basofílicas e pironinofílicas em neutrófilos, eosinófilos, basófilos e monócitos; acompanhadas por trombocitopenia variável com plaquetas gigantes contendo poucos grânulos; anomalia rara, de herança dominante, sem consequência clínica na maioria dos indivíduos acometidos
Corpúsculos da anomalia de Alder-Reilly	Grânulos azurofílicos densos em todas as linhagens de leucócitos no esfregaço de sangue periférico (inconstantes) e medula óssea (sempre encontrados nos leucócitos e macrófagos); observados nas mucopolissacaridoses genéticas
Anomalia de Jordan (vacuolização familiar de leucócitos)	Existem vacúolos no citoplasma dos granulócitos, monócitos e, às vezes, em linfócitos e plasmócitos; vacúolos com lipídios; distúrbio familiar
Grânulos de Batten (Batten-Spielmeyer-Vogt)	Hipergranulação azurofílica dos leucócitos em pacientes com doença de Batten (tipo autossômico recessivo de idiotia amaurotica juvenil) e familiares
Microrganismos (sobretudo sepse pneumocócica), <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Ehrlichia chaffeensis</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Candida</i> , <i>CMV</i>	Indica habitualmente sepse maciça; frequentemente observada em pacientes esplenectomizados ou imunodeficientes

Tabela 2.62	Anormalidades morfológicas dos leucócitos.
Anormalidades	Morfologia e condição
Anomalia de Pelger-Huet	Os núcleos de > 80% dos granulócitos exibem hipossegmentação (2 lobos em forma de pincenê); hereditária nos heterozigotos para uma mutação autossômica dominante no cromossomo 1q42, sem consequência clínica (os neutrófilos são funcionalmente normais); adquirida (pseudoanomalia de Pelger-Huet) em síndromes mielodisplásicas, neoplasias mieloproliferativas agudas e crônicas, mixedema, transitória em algumas infecções ou com alguns fármacos
Hipersegmentação hereditária dos neutrófilos e hipersegmentação hereditária dos eosinófilos	A maioria dos neutrófilos (ou eosinófilos) apresenta 4 ou mais lobos; condição autossômica dominante rara e inócua; ≥ 5 lobos em > 10% dos heterozigotos e > 30% dos homozigotos
Hipersegmentação adquirida dos neutrófilos	Normalmente, apenas 10 a 20% dos neutrófilos apresentam 4 lobos, e não mais do que 5% têm 5 lobos; são observados aumentos em pacientes com anemias megaloblásticas e doença renal crônica, com ureia sanguínea de > 30 mg/dℓ durante > 3 meses
Bastões e metamielócitos gigantes	Pacientes com anemias megaloblásticas
Neutrofilia gigante hereditária	1 a 2% dos neutrófilos têm ≤ 2 vezes o tamanho normal e contêm 6 a 10 lobos nucleares; anomalia dominante inócua

Lipase

► Definição

- Enzima glicoproteica filtrada pelos glomérulos e totalmente reabsorvida pelos túbulos proximais; o método deve sempre incluir colipase no reagente
- **Valores de referência:** 0 a 50 U/ℓ.

► Uso

- Investigação de distúrbios pancreáticos, habitualmente pancreatite
- Mais específica para a pancreatite do que a amilase sérica; diagnóstico de peritonite, intestino estrangulado ou infartado, cisto pancreático.

► Interpretação

Valores elevados

- Pancreatite aguda
- Úlcera péptica perfurada ou penetrante, particularmente com comprometimento do pâncreas
- Obstrução do duto pancreático por:
 - Cálculo

- Espasmo do esfíncter de Oddi induzido por fármacos (p. ex., codeína, morfina, meperidina, metacolina, colinérgicos), para níveis 2 a 15 vezes o normal
- Obstrução parcial mais estimulação por fármacos
- Pancreatite crônica
- Colecistite aguda
- Obstrução do intestino delgado
- Infarto intestinal
- Insuficiência renal aguda e crônica (aumento de 2 a 3 vezes em 80% dos pacientes e de 5 vezes em 5% dos pacientes)
- Transplante de órgãos (rim, fígado, coração), particularmente com complicações (p. ex., rejeição de órgão, infecção por CMV, toxicidade da ciclosporina)
- Alcoolismo
- CAD
- Após CPRE
- Alguns casos de sangramento intracraniano (mecanismo desconhecido)
- Formas macro no linfoma, cirrose
- Fármacos
 - Pancreatite aguda induzida (ver seção anterior sobre amilase sérica)
 - Efeito colestático (p. ex., indometacina)
 - Interferência metodológica (p. ex., pancreozima [contém lipase], desoxicolato, glicolato, taurocolato [impedem a inativação da enzima], bilirrubina [métodos turbidimétricos])
- Doença hepática crônica (p. ex., cirrose) (habitualmente ≤ 2 vezes o normal).

Valores diminuídos

- Interferência metodológica (p. ex., presença de Hb, quinina, metais pesados, íons cálcio na amostra).

Valores normais

- Caxumba
- Macroamilasemia
- Valores mais baixos em recém-nascidos.

► Limitações

- Determinados fármacos, como colinérgicos e opiáceos, podem elevar a lipase sérica
- A doença renal pode elevar a lipase sérica.

Magnésio

► Definição

- O magnésio (Mg) é principalmente um íon intracelular associado à absorção GI e excreção renal. Pelo menos 65 a 70% do Mg estão no estado ionizado e cerca de 35% do Mg sérico estão ligados às proteínas
- **Valores de referência:** 1,6 a 2,4 mg/dℓ
- **Valores críticos:** < 1,0 e > 4,9 mg/dℓ.

► Uso

- Diagnóstico e monitoramento da hipomagnesemia e hipermagnesemia, particularmente na insuficiência renal ou na presença de distúrbios GI
- Monitoramento de pacientes com pré-eclâmpsia tratadas com sulfato de magnésio, embora, na maioria dos casos, o monitoramento dos sinais clínicos (frequência respiratória e reflexos tendíneos profundos) seja adequado, não havendo necessidade dos níveis sanguíneos de magnésio.

► Interpretação

Valores elevados

- Iatrogênicos (trata-se da causa habitual; mais frequentemente com comprometimento da função renal)
 - Diuréticos (p. ex., furosemida > 80 mg/dia, tiazídicos)
 - Antiácidos ou enemas contendo Mg
 - Uso abusivo de laxativos e catárticos
 - Nutrição parenteral
 - Mg para eclâmpsia ou trabalho de parto prematuro
 - Intoxicação por carbonato de lítio
- Insuficiência renal (quando a TFG aproxima-se de 30 mL/min); na insuficiência renal crônica, a hipermagnesemia está inversamente relacionada com a função renal residual. Raramente observa-se um aumento na presença de função renal normal
- Desidratação com coma diabético antes do tratamento
- Hipotireoidismo
- Doença de Addison e após suprarrenalectomia
- DM controlado em pacientes idosos
- Ingestão acidental de grande quantidade de água do mar.

Valores diminuídos

- Quase sempre na presença de distúrbio GI ou renal; a deficiência crônica de Mg provoca hipocalcemia secundária à diminuição da produção e eficiência do PTH
 - Doença GI
 - Má absorção (p. ex., espru; ressecção do intestino delgado; fistulas biliares e intestinais; irradiação do abdome; doença celíaca e outras causas de esteatorreia; má absorção de Mg familiar)
 - Perda anormal de líquidos GI (colite ulcerativa crônica, doença de Crohn, adenoma viloso, carcinoma de cólon, uso abusivo de laxativos, aspiração prolongada do conteúdo do trato GI, vômitos)

- Doença renal: um nível de > 2 mEq/dia na urina durante a hipomagnesemia indica perda renal excessiva
 - GN crônica
 - Pielonefrite crônica
 - Acidose tubular renal
 - Fase diurética da necrose tubular aguda
 - Diurese pós-obstrutiva
 - Lesão por fármacos
- Diuréticos (p. ex., mercuriais, cloreto de amônio, tiazídicos, furosemida)
- Antibióticos (p. ex., aminoglicosídeos, gentamicina, tobramicina, carbenicilina, ticarcilina, anfotericina B)
- Digitálicos (em 20% dos pacientes em uso de digitálicos)
- Agentes antineoplásicos (p. ex., cisplatina)
- Ciclosporina: perdas tubulares devido a íons ou nutrientes
- Hipercalcemia
- Diurese causada por glicose, ureia ou manitol
- Depleção de fosfato
- Expansão do volume de líquido extracelular
- Perda renal primária de Mg
- Nutricional
 - Administração de líquido parenteral prolongada sem Mg (habitualmente > 3 semanas)
 - Alcoolismo e cirrose alcoólica aguda e crônica
 - Inanição com acidose metabólica
 - Kwashiorkor, desnutrição proteico-calórica
- Endócrinos
 - Hipertireoidismo
 - Aldosteronismo (primário e secundário)
 - Hiperparatireoidismo e outras causas de hipercalcemia
 - Hipoparatireoidismo
 - DM (em ≤ 39% dos pacientes; causados por diurese osmótica)
- Metabólicos
 - Lactação excessiva
 - 3º trimestre de gravidez
 - Tratamento do coma diabético com insulina
- Outros
 - Toxemia da gravidez ou eclâmpsia
 - Tumores líticos do osso
 - Doença de Paget do osso ativa; causada por captação aumentada pelo osso
 - Pancreatite aguda
 - Transfusão de sangue citratado
 - Queimaduras graves
 - Sudorese
 - Sepses
 - Hipotermia
- Com frequência, a deficiência de Mg coexiste com outras anormalidades eletrolíticas; aparentemente, pode causar hipocalcemia e hipopotassemia inexplicáveis, e os níveis sempre devem ser medidos nesses casos. Cerca de 40% dos pacientes apresentam hipopotassemia concomitante
- Cerca de 90% dos pacientes com níveis séricos de Mg altos ou baixos não são clinicamente identificados; conseqüentemente, foi sugerida a inclusão de rotina do Mg nas dosagens dos eletrólitos
- Com frequência, ocorrem sensibilidade e toxicidade aos digitálicos na presença de hipomagnesemia
- O Mg ionizado está diminuído em apenas cerca de 70% dos pacientes em estado crítico com níveis totais diminuídos de Mg
- Como pode ocorrer deficiência com níveis séricos de Mg normais ou limítrofes, um teste na urina de 24 h pode estar indicado devido a distúrbios concomitantes frequentes (ver anteriormente)
- Um nível urinário de 24 h de < 25 mg sugere deficiência de Mg (na ausência de condições ou agentes que promovam a excreção de magnésio). Se for causada por perda renal, o Mg urinário deve ser > 3,65 a 6 mg/dia
- Se o nível for < 2,4 mg/dia, obter uma amostra de urina de 24 h durante a administração por via intravenosa de 75 mg de MgCl. São excretados cerca de 60 a 80% da carga por pacientes com reservas normais de Mg; uma excreção de < 50% sugere depleção não renal de Mg.

► Limitações

- Os níveis séricos de magnésio podem permanecer normais, mesmo quando há depleção das reservas corporais totais de magnésio de até 20%
- Fitato, ácidos graxos e um excesso de fosfato comprometem a absorção do Mg
- A hemólise produz resultados elevados, visto que os níveis de magnésio nos eritrócitos (hemácias) são 2 a 3 vezes mais altos do que os do soro.

► Leitura sugerida

Lum G. Clinical utility of magnesium measurement. *Lab Med.* 2004;35:106.

Magnésio, urina

► Definição

- O Mg é um eletrólito importante, mas que costuma ser desprezado. Com frequência, a deficiência de Mg não é bem documentada pelos níveis séricos do eletrólito. Análises do magnésio urinário têm sido recomendadas antes e depois da administração terapêutica de magnésio para investigar mais detalhadamente a

importância dos baixos níveis séricos aparentes de magnésio

- Níveis anormais de Mg são mais frequentemente observados em condições ou doenças que causam comprometimento ou excesso de excreção renal de Mg ou que provocam comprometimento da absorção intestinal. Os níveis de magnésio podem ser verificados como parte da avaliação da gravidade de problemas renais e/ou diabetes não controlado, e podem ajudar no diagnóstico dos distúrbios GI. Ocorre perda renal de magnésio em receptores de transplante renal tratados com ciclosporina e prednisona. A conservação renal de magnésio é diminuída pela hipercalcúria, por condições de perda de sal e pela SIHAD

• **Valores de referência:**

- Urina de 24 h: 72 a 120 mg/dia
- Urina randômica:
 - Homens: 18 a 110 mg/g de creatinina
 - Mulheres: 14 a 139 mg/g de creatinina.

► **Uso**

- Investigação da inflamação crônica do pâncreas
- Diminuição dos níveis sanguíneos de Mg.

► **Interpretação**

Valores elevados

- Álcool
- Diuréticos
- Síndrome de Bartter
- Corticosteroides
- Terapia com cisplatina
- Aldosterona.

Valores diminuídos

- Aporte insuficiente de magnésio
- Perdas renais adicionais.

► **Limitações**

- O Mg forma complexos insolúveis com constituintes normais da urina, que precipitam uma vez eliminada a urina. Não há necessidade de acidificação
- A concentração na urina depende da dieta
- A depleção de magnésio pode ser uma condição comum encontrada em 26% dos pacientes hospitalizados
- Sabe-se que o gadolínio em altas concentrações interfere na maioria dos testes de metais.

Marcador tumoral-125, soro

► **Limitações**

- O marcador tumoral-125 (CA-125) é uma grande glicoproteína (200 a 1.000 kDa) encontrada na superfície de muitas células de câncer de ovário e em alguns tecidos normais. Trata-se de um produto do gene *MUC16*
- **Valores de referência:** 0 a 35 U/mL.

► **Uso**

- O CA-125 é recomendado, juntamente com a ultrassonografia (US) transvaginal, para a detecção precoce de câncer de ovário em mulheres com síndromes hereditárias, visto que a intervenção precoce pode ser benéfica nessas mulheres. É também recomendado para auxiliar a diferenciar massas pélvicas suspeitas benignas das malignas, particularmente em mulheres pós-menopausa
- Não é sugerido para rastreamento de mulheres assintomáticas
- As determinações podem ser usadas para monitoramento da resposta à quimioterapia.

► **Interpretação**

Valores elevados

- Doença maligna
 - Tumores da tuba uterina (100%), carcinoma de ovário epitelial não mucinoso (85%), adenocarcinoma cervical (83%), adenocarcinoma endometrial (50%) e carcinomas de células escamosas de vulva ou colo do útero (< 15%)
 - Tumores trofoblásticos (45%)
 - Linfoma não Hodgkin (40%) com comprometimento pleuropericárdico ou peritoneal
 - Cânceres de pâncreas, fígado e pulmão
- Condições que afetam o endométrio
 - Gravidez
 - Menstruação, endometriose
- Derrame ou inflamação pleural (p. ex., câncer, ICC)
- Derrame ou inflamação peritoneal (p. ex., doença inflamatória pélvica) e particularmente na peritonite bacteriana, em que a concentração ascítica é maior que a concentração sérica
- Algumas condições não malignas
 - Cirrose, necrose hepática grave (66%)
 - Outras doenças e distúrbios do trato GI, fígado e pâncreas
 - Insuficiência renal
- Indivíduos saudáveis (1%).

Valores diminuídos

- Mulheres pós-menopausa

- Mulheres afro-americanas e asiáticas, nas quais os valores normais são mais baixos.

► Limitações

- Anticorpos antimurinos humanos ou heterófilos
- O nível de CA-125 não está aumentado no adenocarcinoma mucinoso
- Diferentes ensaios não produzem valores equivalentes e não devem ser usados de modo intercambiável
- A maioria dos ensaios comercialmente disponíveis estabelece o limite de referência superior de 35 UI/mL; alguns estudos demonstraram que a detecção de doença pode ser significativamente melhorada ao diminuir o valor de corte
- Uma concentração normal de CA-125 não exclui a possibilidade de tumor
- O CA-125 não é útil para diferenciar massas pélvicas benignas de malignas, mesmo quando as concentrações são elevadas
- Embora o CA-125 possa estar elevado ≤ 12 meses antes de qualquer evidência clínica de doença, não é recomendado para rastreamento de mulheres para carcinoma seroso de ovário, visto que não está aumentado em 20% dos casos por ocasião do diagnóstico e em $< 10\%$ dos casos nos estágios I e II (baixa sensibilidade e especificidade; taxa elevada de resultados falso-positivos)
 - Existe pouco benefício na detecção precoce de cânceres em estágio avançado
- Monitoramento pós-operatório para doença persistente ou recorrente; prognóstico mais reservado se o CA-125 estiver elevado dentro de 3 a 6 semanas após a cirurgia
 - Níveis mais baixos em pacientes sem tumor residual ou com < 2 cm de tumor residual
 - Concentrações de > 35 U/mL detectam a existência de câncer residual em 95% dos pacientes, porém um teste negativo não exclui a possibilidade de doença residual
- Níveis crescentes de CA-125 durante a quimioterapia estão associados à progressão do tumor, e o declínio dos níveis para a normalidade está associado a uma resposta. O CA-125 permanece elevado no carcinoma de ovário seroso estável ou progressivo
- Concentrações crescentes podem preceder uma recidiva clínica em muitos meses e constituem uma indicação para revisão cirúrgica; entretanto, a ausência de valores elevados não indica a ausência de tumor persistente ou recorrente
- Uma concentração mais elevada exibe uma relação aproximada com sobrevida mais precária; um nível de > 35 U/mL é extremamente preditivo de recidiva de tumor
 - Com valores de > 65 U/mL, 90% das mulheres apresentam câncer que acomete o peritônio
 - São também observados níveis mais elevados no cistadenocarcinoma seroso
- As determinações sequenciais são mais úteis do que um único teste, visto que os níveis de CA-125 na doença benigna não exibem alterações significativas enquanto ocorre uma elevação progressiva na doença maligna
- O CA-125 é positivo em 80% dos casos de tumores epiteliais comuns (50% de doença no estágio inicial). Deve-se assinalar que 0,6% das mulheres normais com mais de 50 anos de idade apresentam níveis elevados de CA-125
- O prognóstico pode ser melhor nas seguintes circunstâncias:
 - Declínio de 50% nas concentrações dentro de 5 dias após a cirurgia
 - Em geral, ocorre uma razão de concentração pós-operatória/pré-operatória de 0,1 dentro de 4 semanas
 - Os indivíduos com razão de concentração pós-operatória/pré-operatória de $> 0,1$ a $< 0,5$ podem beneficiar-se da quimioterapia, porém a taxa de recidiva é alta
 - Pacientes com razão de concentração pós-operatória/pré-operatória de $> 0,8$ devem considerar uma terapia alternativa (p. ex., radioterapia, diferentes combinações de quimioterapia).

► Leitura sugerida

Fritsche HA, Bast RC. CA 125 in ovarian cancer: advances and controversy. *Clin Chem*. 1998;44:1379–1380.

■ Marcador tumoral 15-3 (CA 15-3)

► Definição

- Essa glicoproteína é expressa em vários adenocarcinomas, particularmente de mama. Trata-se de uma mucina epitelial polimórfica de alto peso molecular (300 a 450 kDa)
- **Valor de referência:** < 38 U/mL.

► Uso

- Marcador de carcinoma de mama. A aprovação pela FDA restringe-se à detecção da recidiva do carcinoma de mama antes dos sintomas e ao monitoramento da resposta ao tratamento. Uma alteração de $\pm 25\%$ é considerada significativa
- Não aprovado para rastreamento, embora possam ocorrer valores elevados ≤ 9 meses antes de qualquer evidência clínica de doença.

► Interpretação

Valores elevados

- Cerca de 80% dos casos de câncer de mama metastático
- Cânceres de pâncreas, pulmão, ovário, colorretal e hepático com menos especificidade.

► Limitações

- O CA 15-3 não deve ser solicitado para o diagnóstico de câncer de mama
- A sensibilidade clínica é de 0,60, a especificidade é de 0,87 e o VPP é de 0,91
- É considerado equivalente ao antígeno de câncer 27-29, marcador de mucina.

► Leitura sugerida

Duffy MJ, Duggan C, Keane R, et al. High preoperative CA 15-3 concentrations predict adverse outcome in node-negative and node-positive breast cancer: Study of 600 patients with histologically confirmed breast cancer. *Clin Chem*. 2004; 50:559–563.

■ Marcador tumoral 19-9

► Definição

- O marcador tumoral 19-9 (CA 19-9) é um antígeno de grupo sanguíneo Lewis(a) modificado, que tem sido usado como marcador tumoral. Foi constatada a sua elevação no soro de alguns pacientes com tumores GI

- **Valores de referência:** < 35 U/mℓ.

► Uso

- Detecção, diagnóstico e prognóstico do câncer pancreático
- Monitoramento da resposta à terapia (p. ex., a recidiva pós-operatória correlaciona-se com concentrações elevadas)
- Pode ser um adjuvante útil do ACE para diagnóstico e detecção de recidiva precoce de certos cânceres
- Pode indicar o desenvolvimento de colangiocarcinoma em pacientes com colangite esclerosante primária.

► Interpretação

Valores elevados

- Carcinoma de pâncreas (80%)
- Pancreatite – as concentrações são habitualmente de < 75 U/mℓ, porém alcançam valores muito mais altos no câncer pancreático
- Câncer hepatobiliar (22 a 51%)
- Câncer gástrico (42%)
- O câncer de cólon (20%) está associado a um prognóstico muito reservado
- As condições não cancerosas passíveis de elevar o CA 19-9 incluem cirrose, colangite, hepatite, pancreatite e doenças GI não malignas.

Valores diminuídos

- Terapia efetiva ou remoção do tumor.

► Limitações

- Os indivíduos com o antígeno de grupo sanguíneo Le a-b- não sintetizam o CA 19-9 (5 a 10% da população)
- Carece de valor para rastreamento devido a seu VPP de < 1%. Entretanto, níveis de > 1.000 U/mℓ exibem um VPP de 97%
- Os níveis de CA 19-9 em determinada amostra analisada com ensaios de diferentes fabricantes podem variar devido a diferenças nos métodos empregados e na especificidade dos reagentes, e não podem ser usados de modo intercambiável. Se o método de ensaio empregado for mudado no curso do monitoramento de um paciente, devem-se efetuar testes sequenciais adicionais para confirmar os valores basais.

■ Marcador tumoral 27-29 (CA 27-29)

► Definição

- Anticorpo monoclonal contra uma glicoproteína (Muc-1) que está presente na superfície apical das células epiteliais normais
- Marcador tumoral semelhante ao antígeno de câncer 15-3
- **Valores de referência:** < 38,6 U/mℓ.

► Uso

- Como auxiliar no monitoramento de pacientes previamente tratadas para câncer de mama nos estágios II ou III.

► Interpretação

Valores elevados

- 1/3 dos cânceres de mama nos estágios iniciais I e II e 2/3 nos estágios III e IV mais avançados
- Neoplasias malignas associadas: cânceres de cólon, gástrico, hepático, de pulmão, pancreático, de ovário e de próstata
- Condições benignas: distúrbios das mamas, hepáticos e renais; cistos ovarianos.

► Limitações

- Não tem valor preditivo no estágio inicial do câncer de mama e, portanto, não é útil no rastreamento nem no diagnóstico da neoplasia maligna
- A concentração de CA 27-29 em determinada amostra pode variar, devido a diferenças nos métodos de ensaio e na especificidade dos reagentes. Os valores obtidos com diferentes métodos não devem ser usados de modo intercambiável
- Os níveis de CA 27-29 não devem ser interpretados como evidência absoluta da existência ou não de doença maligna. As determinações do CA 27-29 sempre devem ser usadas em associação a outros procedimentos diagnósticos.

■ Maturidade pulmonar fetal (MPF), pesquisa com luz polarizada

► Definição

- Utiliza a luz polarizada para quantificar a ligação competitiva de uma sonda à albumina e surfactante no líquido amniótico
- Trata-se de uma verdadeira medida direta da concentração de surfactante pulmonar
- Reflete a razão entre surfactante e albumina e é medido por analisador automático, como TDx-FLM
- A obtenção de uma razão elevada tem sido correlacionada com a presença de maturidade pulmonar fetal; o limiar para maturidade é de 55 mg de surfactante por grama de albumina
- **Valores de referência:**
 - Pulmões fetais maduros: > 55 mg/g de albumina
 - Valor limítrofe: 35 a 55 mg/g de albumina
 - Pulmões fetais imaturos: < 35 mg/g de albumina.

► Uso

- Teste biofísico para avaliar a maturidade pulmonar fetal.

► Interpretação

- Valor aumentado nos pulmões fetais maduros
- Valor diminuído nos pulmões fetais imaturos.

► Limitações

- O estudo publicado por Fantz e colaboradores (2002) indicou que o ponto de corte ideal é de 45 mg/g de albumina para diferenciar a MPF da SAR para o ensaio com TDx-FLMII. Com esse ponto de corte, a sensibilidade do ensaio é de 100% (82 a 100%), e a sua especificidade, de 84% (78 a 89%). O valor preditivo para o resultado de pulmão fetal imaturo é de 36%, enquanto o valor preditivo para pulmão maduro é de 100%. Um resultado de ≥ 45 mg/g (albumina) indica maturidade, enquanto a obtenção de um resultado de < 45 mg/g indica imaturidade e risco aumentado de SAR
- A contaminação com sangue e mecônio interfere na interpretação, embora o grau e o sentido da interferência não estejam bem definidos
- É preciso ter extrema cautela na avaliação da maturidade pulmonar fetal em casos de gravidez múltipla (p. ex., gêmeos, trigêmeos).

► Leitura sugerida

Fantz CR, Powell C, Karon B, et al. Assessment of the diagnostic accuracy of the TDx-FLM II to predict fetal lung maturity. *Clin Chem.* 2002;48:761–765.

Medula óssea, análise da

► Definição

- A análise da medula óssea refere-se aos exames de *aspirado* e/ou *biopsia* com o objetivo de obter amostras de medula óssea. Em geral, a amostra de medula óssea é obtida da crista ilíaca posterior. O exame está indicado quando são detectadas anormalidades no sangue periférico que exigem uma pesquisa etiológica adicional. O procedimento pode ser realizado à beira do leito ou no consultório
- **Valores de referência:** A razão celularidade:gordura é de 100% ao nascimento e declina em $\sim 10\%$ a cada década de vida; é de 9:1 em crianças pequenas, 2:1 em adultos jovens; 1:1 em adultos de meia-idade; diminui gradualmente para 1:9 no idoso. Tabelas de distribuição diferencial das várias linhagens hematopoéticas podem ser encontradas em livros de hematologia e patologia.

► Uso

- Os aspirados de medula óssea são usados em virtude de sua excelente definição morfológica e maturação de anormalidades celulares, citoquímicas, exames citogenéticos, análises moleculares, citometria de fluxo, cultura e identificação de microrganismos, estudos de microscopia eletrônica e cultura tecidual. Os aspirados podem ser empregados para transplante de medula óssea, em que há necessidade de coletar grandes quantidades de medula (Entretanto, células-tronco concentradas do sangue periférico são atualmente usadas na maioria dos casos para essa finalidade)
- As biopsias de medula óssea são úteis para exame do tecido medular intacto e celularidade global, histoquímica e imuno-histoquímica, bem como para certos testes diagnósticos moleculares. As biopsias são excelentes para avaliação das reservas de ferro, fibrose, granulomas, abscessos, metástases e lesões vasculares
- A medula óssea é examinada para diagnóstico ou acompanhamento de diversas condições que podem afetá-la ou infiltrá-la
 - Diagnóstico de anemia ferropriva (ver Capítulo 10): a coloração da medula óssea para ferro constitui o padrão-ouro; também útil em alguns casos de sobrecarga de ferro
 - Neoplasias que se originam na medula óssea ou que a infiltram: leucemias, neoplasias mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicas, neoplasias plasmocitárias, metástases; amiloidose
 - Estadiamento da doença de Hodgkin ou outros linfomas
 - Tumores e infecções (p. ex., TB) que invadem a medula óssea e resultam em quadro leucoeritoblástico do sangue periférico (anemia mielotísica)
 - Anemia aplásica, agranulocitose, citopenias
 - Anemia inexplicável, esplenomegalia, linfadenopatia
 - Anemias megaloblásticas (raramente necessária)
 - Exposição a fármacos que resultam em lesão da medula óssea
 - Acompanhamento do tratamento de leucemias, linfoma (quando existe infiltração da medula óssea), neoplasias mielodisplásicas e mieloproliferativas
 - Monitoramento da recuperação após transplante de células-tronco e terapia de ablação da medula óssea
 - Doenças infecciosas e febre de etiologia desconhecida (culturas, identificação do microrganismo).

► Limitações

- O aspirado de medula óssea pode ser diluído com sangue periférico e conter uma quantidade demasiado pequena de elementos celulares
- A biopsia da medula óssea pode não ter tecido suficiente para um diagnóstico acurado; a condição subjacente pode resultar em infiltrações focais da medula óssea (p. ex., mielomas), e a patologia pode ser omitida.

Metais pesados

► Definição

- Elementos na tabela periódica que formam cátions, devido à perda de elétrons quando ionizados
- Metais com massa atômica relativa alta e densidade de > 5 g/cm³, incluindo alumínio, arsênico, chumbo (ver Capítulo 15), mercúrio, cádmio, cobre, selênio, tálio e zinco
- **Valores de referência:**
 - Alumínio: < 10 ng/mL (soro)
 - Arsênico: < 13 ng/mL (sangue)
 - Cádmio: < 5 ng/mL (sangue)
 - Cobre: < 10 ng/mL (soro/plasma)
 - Chumbo: < 10 µg/dL (sangue)
 - Mercúrio: < 10 ng/mL de sangue
 - Selênio: 58 a 234 ng/mL de sangue
 - Tálio: < 10 ng/mL de soro
 - Zinco: 0,6 a 1,2 µg/mL de plasma.

► Uso

- Muitos metais pesados são de ocorrência natural no ambiente (solo, ar, água) e no corpo humano
- Dependendo do metal, os metais pesados têm uso disseminado em produtos de consumo, como utensílios para cozinha, cosméticos, produtos farmacêuticos, materiais de embalagem, inseticidas, produtos de madeira, baterias, *chips* de computadores, indústria de semicondutores, militares, barômetros, manômetros, fios, tintas, fungicidas, conservantes, indústria de enlatados, vidros, plásticos, cerâmica, siderúrgicas e indústrias de refinaria e construção.

► Limitações

- Tipicamente, o teste é realizado em sangue total, sem coágulos (Observar as exceções em valores de referência)
- A amostra deve ser coletada usando um procedimento que minimize a contaminação ambiental
- O recipiente da amostra deve ser isento de oligoelementos (p. ex., tubo de EDTA sódico de cor azul)
- Instrumentação de laboratório
 - Absorção atômica
 - Espectrometria de massa com plasma acoplado indutivamente
 - Limite de quantificação (dependente do metal): 1 a 10 ng/ml
 - Pode ser necessário pré-tratamento da amostra.

Metanefrinas, urina

► Definição

- A metanefrina e a normetanefrina são produtos metabólicos da epinefrina e da norepinefrina, os hormônios da medula suprarrenal secretados por feocromocitomas
- Os testes de frações exibem maior sensibilidade diagnóstica do que os ensaios para catecolaminas totais
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.63.

► Uso

- Confirmação dos níveis plasmáticos elevados de catecolaminas
- Diagnóstico de feocromocitoma e paraganglioma
- Diagnóstico e acompanhamento de pacientes com neuroblastoma e tumores relacionados.

► Interpretação

- Ocorrem aumentos na presença de tumores de neurocromatina secretores de catecolaminas, como feocromocitoma, paraganglioma e neuroblastoma.

► Limitações

- O indivíduo não deve consumir nenhuma cafeína antes ou no decorrer da coleta. Os inibidores da MAO devem ser suspensos pelo menos 1 semana antes de iniciar a coleta
- A metilglucamina no meio de contraste radiológico pode produzir resultados falso-negativos
- Resultados falso-positivos podem ser causados por estresse e por fármacos, incluindo anfetaminas e compostos semelhantes à anfetamina, supressores do apetite, bromocriptina, bupiriona, cafeína, carbidopa-levodopa, clonidina, dexametasona, diuréticos, metildopa, gotas nasais, propafenona, antidepressivos tricíclicos e vasodilatadores. Os efeitos de alguns fármacos sobre os resultados dos metabólitos das catecolaminas podem não ser previsíveis.

Tabela 2.63	Valores de referência das metanefrinas urinárias.
Idade	Intervalo de referência (µg/g de creatinina)
Metanefrina	
0 a 3 meses	0 a 700
4 a 6 meses	0 a 650
7 a 11 meses	0 a 650
1 ano	0 a 530
2 a 5 anos	0 a 500
6 a 17 anos	0 a 320
≥ 18 anos	0 a 300
Normetanefrina	
0 a 3 meses	0 a 3.400
4 a 6 meses	0 a 2.200
7 a 11 meses	0 a 1.100
1 ano	0 a 1.300
2 a 5 anos	0 a 610
6 a 17 anos	0 a 450
≥ 18 anos	0 a 400

Metotrexato

► Definição

- Antagonista do ácido fólico
- Outros nomes: Folex®, Mexate®, Trexall®
- **Valores de referência:** O MFT é geralmente realizado para assegurar concentrações plasmáticas/séricas < 1 micromol/l dentro de 48 h após infusão e de < 0,1 micromol/l dentro de 72 h após uma dose.

► Uso

- O metotrexato é um agente antineoplásico usado isoladamente ou em associação a outros antineoplásicos para o tratamento da leucemia e de outras doenças
- Psoríase grave, sarcoidose e granulomatose têm sido tratadas com metotrexato em doses relativamente baixas
- O metotrexato em altas doses (acima de aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal) com resgate de fator citrovorum tem sido usado com resultados favoráveis no tratamento do sarcoma osteogênico, leucemia, linfoma não Hodgkin, câncer de pulmão, carcinoma de cabeça e pescoço e câncer de mama
- A eficácia do metotrexato no tratamento de outros tumores, como câncer de próstata, está sendo pesquisada.

► Interpretação

- Toxicidade potencial: as faixas terapêuticas e tóxicas relatadas dependem da dose e do momento de coleta da amostra após a administração da dose. Consultar o protocolo para avaliar a toxicidade

- 24 h: > 10 micromoles/ℓ
- 48 h: > 1,0 micromol/ℓ
- 72 h: > 0,1 micromol/ℓ
- Consultar os dados de reatividade cruzada encontrados na bula do produto para concentrações aproximadas de fármacos que produzem resultados positivos contra a concentração de corte escolhida. Outras substâncias não listadas na bula do fabricante podem produzir uma resposta positiva
- Os níveis de metotrexato podem estar falsamente elevados em pacientes submetidos à terapia com carboxipeptidase G2, devido à reatividade cruzada com metabólitos do metotrexato.

► Limitações

- Testes com base em imunoenaios (EMIT, FPIA) para soro/plasma
- O soro deve ser coletado em tubos sem gel separador de soro
- As células devem ser separadas o mais rápido possível após a coleta
- Os tubos de coleta heparinizados, com EDTA e fluoreto para plasma são aceitáveis
- Esse ensaio mede os níveis totais de metotrexato (ligado às proteínas e livre) no soro e no plasma
- Sabe-se que a aminopterina e o APA (um metabólito do metotrexato) exibem reação cruzada significativa com o ensaio EMIT e menos com o FPIA
- Deve-se estabelecer novo valor basal do paciente quando se modifica a metodologia
- As amostras permanecem estáveis por até 24 h quando refrigeradas e protegidas da luz.

Microalbumina, urina

► Definição

- A tira reagente para urina é um marcador relativamente insensível de proteinúria, visto que só se torna positiva quando a excreção de proteína ultrapassa 300 a 500 mg/dia. A taxa normal de excreção de albumina é de < 20 mg/dia (15 µg/min); a excreção persistente de albumina entre 30 e 300 mg/dia (20 e 200 µg/min) é denominada microalbuminúria. Uma excreção de albumina de > 300 mg/dia (200 µg/min) é considerada como indicadora de proteinúria franca ou positiva na tira reagente (também denominada macroalbuminúria)
- No DM dos tipos 1 e 2, o achado de microalbuminúria em amostras repetidas coletadas no estado basal pode indicar nefropatia diabética precoce. Em pacientes com ou sem diabetes, trata-se de um marcador de mortalidade cardiovascular. Para uma definição da microalbuminúria, ver a Tabela 2.64.
- A medição da razão albumina:creatinina na urina em uma amostra de urina não programada constitui a estratégia de triagem preferida para microalbuminúria. Esse teste apresenta várias vantagens: não exige coletas pela manhã ou programadas, fornece um resultado quantitativo, que se correlaciona com os valores da urina de 24 h em uma ampla faixa de excreção de proteína, é de execução simples e de custo baixo, e valores repetidos podem ser facilmente obtidos para assegurar a persistência da microalbuminúria, quando presente
- Outro nome: razão albumina:creatinina
- **Valores de referência:**
 - Razão albumina/creatinina (urina randômica): < 30,0 µg/mg de creatinina
 - Excreção de microalbumina (urina de 24 h): 0 a 29,9 mg/dia.

Tabela 2.64	Definição de microalbuminúria pela American Diabetes Association.		
Categoria	Coleta de 24 h	Coleta programada	Coleta aleatória
Normal	< 30 mg/24 h	< 20 µg/min	< 30 µg/mg de creatinina
Microalbuminúria	30 a 300 mg/24 h	20 a 200 µg/min	30 a 300 µg/mg de creatinina
Albuminúria clínica	> 300 mg/24 h	> 200 µg/min	> 300 µg/mg de creatinina

► Uso

- Diagnóstico de disfunção renal
- Recomendada pela American Diabetes Association para rastreamento de microalbuminúria
- Os medicamentos que atuam sobre o sistema renina-angiotensina podem retardar o início da doença renal e cardiovascular, tornando a pesquisa de microalbumina importante na assistência de pacientes diabéticos.

► Interpretação

- A excreção aumentada de albumina (microalbuminúria) é um preditor de desenvolvimento futuro de doença renal clínica em pacientes com hipertensão ou com DM.

► Limitações

- Pode-se observar a ocorrência de microalbuminúria transitoriamente durante a gravidez, após o exercício e com carga de proteína, hiperglicemia, febre e infecções do trato urinário. Há também uma variação de dia para dia, bem como diurna, na excreção de albumina. Consequentemente, é importante basear o tratamento nos resultados de vários testes
- O exercício vigoroso pode causar aumento transitório na excreção de albumina. Os pacientes devem evitar praticar qualquer exercício vigoroso nas 24 h que antecedem o teste
- O momento ideal para a medição da razão albumina:creatinina na urina não está claramente definido. Prefere-se a primeira amostra de urina pela manhã
- A acurácia da razão albumina:creatinina na urina é diminuída se a excreção de creatinina for significativamente diferente do valor esperado; isso é particularmente importante em pacientes com valores limítrofes. A excreção de albumina será subestimada em um homem de corpo musculoso com alta taxa de excreção de creatinina e superestimada em um paciente caquético, cuja massa muscular e excreção de creatinina estão acentuadamente reduzidas.

► Leitura sugerida

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl 1):S79.

Mieloperoxidase, plasma

► Definição

- A mieloperoxidase (MPO) é uma enzima armazenada nos grânulos dos PMN e macrófagos. É liberada no plasma em condições inflamatórias. Acredita-se que indique instabilidade da placa aterosclerótica
- No momento em que este capítulo está sendo redigido, a MPO plasmática é oferecida apenas por uma companhia, PrognostiX, Inc, como imunoensaio ELISA
- **Valor de referência:** < 539 pM em indivíduos saudáveis.

► Uso

- Marcador de inflamação quando presente em níveis elevados no plasma. A MPO pode ser usada para avaliação de pacientes que apresentam dor torácica aguda, juntamente com ECG e biomarcadores cardíacos.

► Interpretação

- Um aumento inicial independente prevê o risco de infarto do miocárdio e eventos cardíacos adversos, e prevê morte súbita nos próximos 1 a 6 meses, mesmo na ausência de sinais de necrose isquêmica ou aumento de outros marcadores inflamatórios, como PCR. A presença de baixos níveis de MPO melhora o valor preditivo negativo das troponinas normais na angina instável
- A concentração plasmática elevada de MPO está associada a um perfil de risco cardiovascular mais avançado; entretanto, a MPO plasmática prevê a mortalidade independente de outros fatores de risco cardiovasculares em pacientes com doença da artéria coronária estável.

► Limitações

- Não foi relatada nenhuma interferência ou reatividade cruzada com outros componentes do sangue pelo PrognostiX.

► Leitura sugerida

Stefanescu A, Braun S, Ndrepepa G, et al. Prognostic value of plasma myeloperoxidase concentration in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J.* 2008;155(2):356–360.

■ Mioglobina

► Definição

- A mioglobina é a principal proteína transportadora de oxigênio dos tecidos musculares encontrada apenas no músculo esquelético e no músculo cardíaco
- Liga-se de modo reversível ao oxigênio, desempenhando um importante papel no metabolismo aeróbico celular
- **Valores de referência** (podem ser amplos): 6 a 90 ng/mL
 - Homens: 28 a 72 ng/mL
 - Mulheres: 25 a 58 ng/mL.

► Uso

- A mioglobina, um biomarcador cardíaco, é o marcador mais precoce de necrose do miocárdio
- Os níveis de mioglobina começam a aumentar dentro de 2 a 3 h após o infarto do miocárdio, alcançam níveis máximos em 8 a 12 h e, em geral, declinam para valores normais dentro de um dia
- Um resultado negativo da mioglobina afasta efetivamente a possibilidade de ataque cardíaco, enquanto a obtenção de um resultado positivo precisa ser confirmada com teste da troponina ou outro biomarcador
- A sensibilidade é de > 95% dentro de 6 h após o aparecimento dos sintomas
- A mioglobina pode preceder a liberação de CK-MB em 2 a 5 h.

► Interpretação

- Dentro de 1 a 3 h em > 85% dos pacientes com IAM, a mioglobina alcança seu máximo em cerca de 8 a 12 h (pode alcançar esse máximo em apenas 1 h) para cerca de 10 vezes o limite superior de referência, com normalização em cerca de 24 a 36 h ou menos; a reperfusão provoca um pico 4 a 6 h mais cedo
- A mioglobina também está elevada nas seguintes condições:
 - Insuficiência renal (níveis elevados de mioglobina na urina indicam risco aumentado de lesão renal)
 - Choque
 - Cirurgia cardíaca aberta
 - Portadores de distrofia muscular progressiva
 - Traumatismo extenso
 - Miocardite
 - Doenças infecciosas agudas.

► Limitações

- O teste da mioglobina não é recomendado como único teste
- Podem ocorrer valores elevados em caso de lesão do músculo esquelético, exercício vigoroso ou consumo excessivo de bebidas alcoólicas
- O teste da mioglobina exibe baixa especificidade para o IAM. A mioglobina pode originar-se do músculo cardíaco ou esquelético, de modo que o aumento da mioglobina sérica não é específico de lesão cardíaca
- Para uma medição acurada, é necessário coletar amostras de sangue a cada 2 a 3 h durante as primeiras horas após a ocorrência de dor torácica (a mioglobina pode ser liberada em múltiplos surtos de curta duração)
- Os valores são habitualmente mais altos em pacientes com uremia e traumatismo muscular em comparação com o IAM.

► Leitura sugerida

Ordway GA, Garry DJ. Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. *J Exp Biol.* 2004;207:3441–3446.

■ Neutrófilos, pesquisa de disfunção

► Definição

- Os distúrbios herdados ou adquiridos que afetam os neutrófilos (e outros leucócitos) podem resultar em função anormal e predisposição a infecções bacterianas recorrentes
- A disfunção adquirida dos neutrófilos pode resultar de distúrbios de imunoglobulinas, complemento ou células T; nesses casos, deve-se caracterizar a doença subjacente antes da realização de testes específicos para disfunção dos neutrófilos.

► Uso

- Essas provas são solicitadas com o propósito de avaliar a disfunção dos neutrófilos em pacientes com infecções bacterianas recorrentes, sobretudo aqueles com história familiar sugestiva de síndrome de disfunção dos neutrófilos. Na pesquisa de disfunção dos neutrófilos são investigadas aderência, locomoção, fagocitose e secreção (Tabela 2.65). São realizados estudos morfológicos paralelamente aos ensaios funcionais
- Devido à raridade dessas condições, apenas algumas são mencionadas a seguir (Tabela 2.65).

Ensaio	Anormal em
Teste do NBT em lâmina: anormal (resultado negativo)	Doença granulomatosa crônica
Quimiotaxia diminuída (e grânulos gigantes)	Síndrome de Chediak-Higashi
Mo-1, quimiotaxia e destruição bacteriana estão acentuadamente reduzidas; podem ser também avaliadas por citometria de fluxo	Deficiência de adesão dos leucócitos
Mieloperoxidase (para neutrófilos) e lisozima (para monócitos)	Deficiência primária de mieloperoxidase (MYD)
Acentuada redução da quimiotaxia e coloração antilactoferrina dos neutrófilos polimorfonucleares	Deficiência de grânulos específicos
Acentuada diminuição da quimiotaxia e destruição bacteriana	Disfunção da actina dos neutrófilos, um distúrbio genético

Nicotina/cotina

► Definição

- A nicotina é um alcaloide higroscópico obtido do tabaco. A cotinina é o principal metabólito da nicotina
- **Valores de referência** (soro):
 - Não fumantes: < 6 ng/mL
 - Fumantes de cigarros: 10 a 50 ng/mL.

► Uso

- Inseticida e fumigante
- Constituinte dos produtos do tabaco
- Constituinte dos produtos para abandono do tabagismo.

► Interpretação

- As concentrações séricas de cotinina podem ser até 10 vezes maiores do que os níveis correspondentes de nicotina em fumantes
- As concentrações de nicotina e de cotinina na urina de fumantes são tipicamente > 1.000 ng/mL.

► Limitações

- Os testes de triagem baseiam-se em imunoenaios
 - Analito-alvo: cotinina
 - Concentração de corte: 500 ng/mL (urina)
 - Reatividade cruzada com 3-hidroxi cotinina
 - Pouca ou nenhuma reatividade cruzada demonstrada com nicotina, ácido nicotínico, niacinamida
- Os testes de confirmação baseiam-se em cromatografia
 - HPLC (CLAE), cromatografia gasosa, CG/EM, CL/EM
 - Medem potencialmente a nicotina e a cotinina no soro ou na urina
 - Limite de quantificação: 1 a 2 ng/mL.

Opiáceos

Ver Opioides.

Opioides

► Definição

- Os opioides são alcaloides naturais e semissintéticos preparados a partir do ópio e compostos sintéticos cujas propriedades farmacológicas, mais do que a sua estrutura, simulam a morfina
- Nomes específicos: heroína, codeína, morfina, oxycodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, buprenorfina, metadona, meperidina, propoxifeno, nalbufina, fentanila, levorfanol, butorfanol, pentazocina, tramadol
- Não existe nenhum teste isolado para triagem/confirmação de todos os opioides listados
- **Valores de referência:** dependem do fármaco e do uso.

► Uso

- Tratamento da dor, habitualmente moderada a intensa
- Sedação pré-operatória
- Analgesia pós-operatória e emergências cirúrgicas e médicas, incluindo infarto do miocárdio, traumatismo, queimaduras, dor ortopédica
- Tratamento da dor crônica associada a câncer
- Agente antitussígeno e antidiarreico
- Destoxificação e terapia de manutenção de adictos de opiáceos.

► Limitações

- Triagem
 - Tipicamente realizada em urina
 - Tecnologia baseada em imunoenaios, realizada em analisadores químicos automáticos
 - EIA (KIMS, CEDIA), EMIT, RIA, FPIA
 - Qualitativo
 - Alvo: morfina, morfina-glicuronídeo
 - Esses ensaios para “opiáceos” *não detectam* os opioides semissintéticos/sintéticos, que incluem buprenorfina, metadona, meperidina, propoxifeno,

- nalbufina, fentanila, levorfanol, butorfanol, pentazocina e tramadol
- Esses ensaios para “opiáceos” exibem reatividade cruzada variável com a oxicodona, oximorfona, hidrocodona e hidromorfona
- Concentração de corte definida
- 300 ng/mL
- 2.000 ng/mL
- Dispõe-se de imunoenaios específicos para compostos sintéticos individuais
 - **Oxicodona:** concentração de corte de 300 ng/mL; dependendo do fabricante, pode exibir reatividade cruzada de aproximadamente 100% com a oximorfona
 - **Metadona:** concentração de corte de 300 ng/mL; dependendo do fabricante, pode exibir reatividade cruzada de aproximadamente 40% com metadol
 - **Buprenorfina:** concentração de corte de 5 ng/mL; tipicamente, não exibe reatividade cruzada com a norbuprenorfina
 - **Propoxifeno:** concentração de corte de 300 ng/mL; dependendo do fabricante, pode exibir reatividade cruzada de aproximadamente 60% com o norpropoxifeno
 - Reatividade cruzada variável com metabólitos dos opioides
- Vários fornecedores oferecem ensaios de tipo semiquantitativo
- Imunoensaio disponível especificamente para o metabólito da heroína, 6-acetilmorfina: concentração de corte de 10 ng/mL; reatividade cruzada de < 1% com morfina, codeína e opioides sintéticos
- Triagem no sangue, soro
 - Tecnologia baseada em imunoenaios (FPIA, ELISA, RIA)
 - Específica de opioides, exceto para “opiáceos” gerais, cuja concentração de corte para morfina é tipicamente de 10 ng/mL
 - Alvo (concentração de corte)
 - Fentanila < 1 ng/mL
 - Metadona 10 a 50 ng/mL; < 5% de reatividade cruzada com metadol
 - Oxicodona 10 a 50 ng/mL; < 5% de reatividade cruzada com oximorfona
 - D-propoxifeno 10 a 50 ng/mL; > 400% de reatividade cruzada com norpropoxifeno
 - Confirmação/quantificação no soro, urina
 - A confirmação de amostras de urina frequentemente inclui hidrólise para clivar a ligação glicuronídeo. Nesse caso, a concentração fornecida é do fármaco total (em comparação com o fármaco livre ou não ligado)
 - Os perfis de confirmação de opioides comuns incluem 6-acetilmorfina, morfina, codeína, oxicodona, oximorfona, hidrocodona e hidromorfona, com limite de quantificação dependente do fármaco, porém com variação de 5 a 25 ng/mL
 - A maioria dos opioides sintéticos requer testes específicos individuais para confirmação e quantificação; para opioides sintéticos potentes em baixa dose, como buprenorfina e fentanila, o limite de quantificação é de ≤ 1 ng/mL
 - Necessidade de preparação da amostra: extração líquido-líquido ou de fase sólida
 - Metodologia dos testes: cromatografia gasosa, HPLC (CLAE), CG/EM, CL/EMn (En múltipla).

Osmolalidade, soro e urina

► Definição

- A osmolalidade refere-se à concentração osmótica de um líquido. A osmolalidade do soro, da urina ou de qualquer outro líquido corporal depende da quantidade de íons ativos ou moléculas em uma solução e fornece informações importantes sobre a capacidade de um indivíduo de manter um estado de equilíbrio hídrico normal. A osmolalidade é medida com um osmômetro pelas técnicas de depressão do ponto de congelamento ou elevação da pressão de vapor, ou pode ser calculada a partir de uma fórmula
- A osmolaridade refere-se à concentração osmótica de uma solução expressa como osmoles de soluto por litro de solução, ou a propriedade da solução que depende da concentração de solutos por unidade de volume total de solvente
- A osmolalidade sérica mede a quantidade de substâncias químicas dissolvidas no sangue. As substâncias químicas que afetam a osmolalidade do soro incluem o sódio, o cloreto, o bicarbonato, as proteínas e a glicose. A osmolalidade sérica é determinada para avaliar o equilíbrio hidreletrolítico. A osmolalidade sérica é controlada, em parte, pelo HAD ou vasopressina. O HAD é produzido pelo hipotálamo e liberado no sangue pela hipófise
- A osmolalidade urinária refere-se à quantidade total de partículas osmoticamente ativas na urina, sem considerar o tamanho ou o peso dessas partículas. Substâncias como glicose, proteínas ou corantes aumentam a densidade da urina. Consequentemente, a osmolalidade da urina constitui uma medida mais acurada da concentração de urina do que a densidade, e a osmolalidade da urina pode ser comparada com a do soro para obter um quadro acurado de equilíbrio hídrico de um paciente
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.66.

Tabela 2.66	Valores de referência para a osmolalidade.	
	Valores de referência (mOsm/kg)	Faixa crítica (mOsm/kg)
Soro ou plasma	279 a 295	< 250, > 295
Urina	500 a 800	Nenhuma

► Uso

- Avaliar o equilíbrio entre a água e as substâncias químicas dissolvidas no sangue
- Determinar a presença de desidratação grave ou de hiperidratação
- Ajudar a estabelecer se o hipotálamo está produzindo normalmente HAD
- Ajudar a determinar a causa de crises convulsivas ou coma. Nos casos graves, um desequilíbrio entre a água e os eletrólitos no organismo pode provocar crises convulsivas ou coma
- Triagem para a ingestão de determinadas substâncias tóxicas, como isopropanol, metanol ou etilenoglicol
- Avaliar a capacidade de concentração dos rins
- Avaliar o equilíbrio hidreletrolítico
- Usada na pesquisa de doença renal, SIHAD e diabetes insípido
- Pode ser usada com o exame de urina quando o paciente recebeu substâncias radiopacas, apresenta glicosúria ou proteinúria
- Avaliação da desidratação e amiloidose. A osmolalidade é conveniente no exame da urina neonatal na presença de proteína ou de glicose.

► Interpretação

Valores elevados

- Hiperglicemia
- CAD (a osmolalidade deve ser determinada rotineiramente em pacientes diabéticos com acentuado desequilíbrio)
- Coma hiperglicêmico não cetótico
- Hipernatremia com desidratação
 - Diarreia, vômitos, febre, hiperventilação, aporte inadequado de água
 - Diabetes insípido – central
 - Diabetes insípido nefrogênico – congênito ou adquirido (p. ex., hipercalcemia, hipopotassemia, doença renal crônica, doença falciforme, efeito de alguns fármacos)
 - Diurese osmótica – hiperglicemia, administração de ureia ou manitol
- Hipernatremia com hidratação normal – devido a distúrbios hipotalâmicos
 - Insensibilidade dos osmorreceptores (hipernatremia essencial) – a sobrecarga de água não leva à normalização da osmolalidade sérica; a clorpropamida pode reduzir o sódio sérico para valores normais
 - Defeito na sede (hipodipsia) – a ingestão forçada de água normaliza a osmolalidade sérica
- Hipernatremia com hiperidratação – iatrogênica ou acidental (p. ex., lactentes que recebem alimentos com altas concentrações de sódio ou aos quais se administra NaHCO_3 para angústia respiratória ou parada cardiopulmonar)
- Ingestão de álcool, que constitui a causa mais comum de estado hiperosmolar e de coma coexistente e estado hiperosmolar.

Valores diminuídos

- Hiponatremia com hipovolemia (sódio urinário habitualmente de $> 20 \text{ mmol}/\ell$)
 - Insuficiência suprarrenal (p. ex., HSRC com perda de sal, hiperplasia suprarrenal congênita, hemorragia nas glândulas suprarrenais, reposição inadequada de corticosteroides, redução gradual inapropriada de esteroides)
 - Perdas renais (p. ex., diurese osmótica; acidose tubular renal proximal; nefropatias com perda de sal, habitualmente doenças tubulointersticiais, como o obstrução do trato GU; pielonefrite; doença cística medular; rins policísticos)
 - Perda do trato GI (p. ex., vômitos, diarreia)
 - Outras perdas (p. ex., queimaduras, peritonite, pancreatite)
- Hiponatremia com volume normal ou hipervolemia (síndromes dilucionais)
 - ICC, cirrose, síndrome nefrótica
 - SIHAD.

► Limitações

- As variações na osmolalidade da urina desempenham um papel central na regulação da osmolalidade plasmática e concentração de Na^+ . Essa resposta é mediada por osmorreceptores no hipotálamo, que influenciam tanto a sede quanto a secreção de HAD
- A relação entre a osmolalidade do soro e da urina e a importância clínica dos valores laboratoriais são apresentadas na Tabela 2.67.

$$(1,86 \times \text{Na sérico}) + (\text{glicose sérica} \div 18) + (\text{ureia} \div 28) + 9 \text{ (em mg/d}\ell\text{)}$$

ou

$$\text{em unidades SI: } = (1,86 \times \text{Na sérico}) + \text{glicose sérica (mmol}/\ell) = \text{ureia (mmol}/\ell) + 9$$

- Expressa de modo mais simples: $\text{Na}^+ + \text{K}^+ + (\text{ureia} \div 28) + (\text{glicose} \div 18)$. Como o K^+ é relativamente pequeno, e a ureia não tem nenhuma influência sobre a distribuição da água, a fórmula pode ser simplificada para $2\text{Na}^+ + (\text{glicose} \div 18)$.

Tabela 2.67	Relação entre a osmolalidade do soro e da urina e a importância clínica dos valores laboratoriais.	
Osmolalidade do soro	Osmolalidade da urina	Importância clínica
Valores normais	Valores normais	
282 a 295 mOsm	500 a 800 mOsm	
Normal ou elevada	Elevada	Déficit de volume de líquido
Diminuída	Diminuída	Excesso de volume de líquido
Normal	Diminuída	Aporte aumentado de líquido ou uso de diuréticos
Elevada ou normal	Diminuída (sem aumento no aporte de líquido)	Incapacidade do rim de concentrar a urina ou ausência de HAD (diabetes insípido)
Diminuída	Elevada	SIHAD

Paracetamol (N-acetil-p-aminofenol; APAP)

► Definição

- Analgésico não opioide, antipirético
- **Valores de referência:** 5 a 20 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ de soro
- **Potencialmente tóxico:** $> 150 \mu\text{g}/\text{m}\ell$, com dosagem dentro de 4 h após a dose.

► Uso

- Analgésico (p. ex., cefaleia e dor de dente)
- Antitérmico.

► Interpretação

- Triagem na urina: indicação de exposição
- Triagem no soro: usada para avaliar intoxicação potencial.

► Limitações

- Triagem

- Soro/urina: colorimétrica ou imunoensaio em analisadores químicos automáticos
- Baseada em:
 - Conversão do APAP livre pela arilacrilamida amidoidrolase em p-aminofenol, que é então oxidado ou que reage com um corante, formando um conjugado colorido, cuja absorbância é medida por espectrofotometria OU
 - Competição entre o APAP marcado com enzima (enzima = glicose-6-fosfato desidrogenase) e o APAP da amostra de soro por locais de ligação de anticorpos específicos. Se houver APAP na amostra, ele se liga ao anticorpo específico, resultando em atividade enzimática. Se não houver, o conjugado farmacoenzima liga-se ao anticorpo, resultando em inibição enzimática. Consequentemente, existe uma relação direta entre a concentração do fármaco na amostra e a atividade da enzima. A atividade enzimática é determinada pela medida da conversão do dinucleotídio de nicotinamida adenina (NAD) em NADH por espectrofotometria em 340 nm.
 - Concentrações elevadas de bilirrubina [$> 50 \mu\text{g}/\text{m}\ell$] podem causar resultados falso-positivos se forem usados imunoensaios
 - Pode-se usar plasma em lugar de soro. Anticoagulantes, como EDTA e heparina, geralmente não interferem no ensaio
 - Não se deve usar sangue total
- Confirmação:
 - Soro/urina – HPLC ou CG/EM
 - O APAP é significativamente conjugado por glicuronidação ou sulfatação
 - Um ensaio que inclui uma etapa de hidrólise fornece os níveis totais de APAP, que não são úteis para avaliação de toxicidade

Paratormônio

► Definição

- O paratormônio (PTH) é o hormônio peptídico secretado pelas células principais das glândulas paratireoides que controla os níveis de cálcio ionizado no sangue e nos líquidos corporais por meio de aumento da 1,25-di-hidroxivitamina D₃ (pelos rins), mobilização do cálcio do osso (devido à atividade aumentada dos osteoclastos), aumento da reabsorção tubular renal de cálcio, redução da depuração renal de cálcio e aumento da absorção intestinal de cálcio
- A meia-vida do PTH é de < 5 min. O cálcio ionizado no sangue inibe a sua secreção. A atividade biológica do hormônio reside nos primeiros 34 aminoácidos terminais. O hormônio intacto tem 84 aminoácidos, porém pode ser rapidamente clivado por proteólise em fragmentos menores e menos ativos
- O ensaio para o PTH intacto suplantou, em grande parte, os testes dos vários fragmentos de PTH. É importante que não haja reação cruzada do ensaio do PTH com o PTH (7 a 84) que carece dos 6 N-terminais, o qual demonstrou ser um antagonista fraco da atividade do PTH, podendo reduzir os níveis séricos e plasmáticos de cálcio
- **Valores de referência:** 12 a 65 pg/mℓ.

► Uso

- Diagnóstico diferencial do hiperparatireoidismo e hipoparatireoidismo
- Muito sensível na detecção da supressão de PTH pela 1,25-di-hidroxivitamina D; conseqüentemente, é utilizado para monitorar o tratamento da insuficiência renal crônica
- O ensaio para PTH intraoperatório, para determinar a remoção de tecido anormalmente secretor, pode substituir o corte congelado de rotina; pode substituir também a exploração tradicional das 4 glândulas e diferenciar a doença de uma única glândula e da doença multiglandular
- Ensaio pré-operatório e 10 a 20 min pós-ressecção; ocorre redução de 50 a 75%, indicando a ressecção bem-sucedida do adenoma das paratireoides.

► Interpretação

Valores elevados

- Hiperparatireoidismo primário e secundário
- Pseudo-hipoparatireoidismo
- Dependência de vitamina D hereditária tipos 1 e 2, deficiência de vitamina D
- Síndrome de Z-E
- Carcinoma medular da tireoide familiar
- NEM tipos I, IIa e IIb.

Valores diminuídos

- Hipoparatireoidismo autoimune
- Sarcoidose
- Hipercalcemia não paratireoide na ausência de insuficiência renal
- Hipertireoidismo
- Hipomagnesemia
- Hipocalcemia neonatal transitória
- Síndrome de DiGeorge.

► Limitações

- O achado de um nível de cálcio persistentemente normal alto, acompanhado de PTH normal alto (de modo alternativo, de um nível normal baixo de cálcio acompanhado de PTH normal baixo) justifica maior investigação; para o PTH, embora o próprio hormônio esteja dentro dos limites normais, pode ainda estar inapropriadamente elevado (ou inapropriadamente baixo) em relação ao nível de cálcio circulante
- Devido a uma elevação noturna pronunciada dos níveis de PTH intacto observada em uma pequena população masculina experimental, foi sugerida a obtenção de uma amostra depois de 10 h da manhã para discriminação ideal entre indivíduos normais e aqueles com hiperparatireoidismo primário leve
- O propofol, um sedativo-hipnótico, pode produzir níveis falsamente baixos de PTH
- Devem-se evitar altas concentrações de hemólise, lipemia e bilirrubina
- O PTH intraoperatório rápido, que declina de $\geq 50\%$ em relação ao valor basal mais alto dentro de 10 min após a ressecção, indica excisão total bem-sucedida.

Peptídeo C

► Definição

- O peptídeo C humano é uma cadeia de 31 aminoácidos, com massa molecular de aproximadamente 3.020 daltons. O peptídeo C, que é metabolicamente inerte, origina-se nas células B do pâncreas como subproduto da clivagem enzimática da proinsulina em insulina. Nesse processo, a insulina e o peptídeo C são clivados

do pró-hormônio e secretados na circulação porta em concentrações equimolares

- Dentro de certos limites, os níveis de peptídeo C podem ser usados como valioso índice da secreção de insulina. Consequentemente, são esperados baixos níveis de peptídeo C quando a secreção de insulina está diminuída, como no diabetes insulino dependente; ou suprimida, como resposta normal à insulina exógena, enquanto níveis elevados de peptídeo C podem resultar de um aumento de atividade das células B, conforme observado nos insulinomas
- **Valores de referência:** 0,9 a 7,1 ng/mL.

► Uso

- Para estimar os níveis de insulina na presença de anticorpos contra a insulina exógena
- Diagnóstico de hipoglicemia factícia, devido à administração sub-reptícia de insulina, na qual ocorrem níveis séricos elevados de insulina com baixos níveis de peptídeo C.

► Interpretação

Valores elevados

- Insulinoma
- DM do tipo 2.

Valores diminuídos

- Administração exógena de insulina (p. ex., hipoglicemia factícia)
- DM do tipo 1.

► Limitações

- Os níveis séricos de peptídeo C correlacionam-se com os níveis de insulina no sangue, exceto quando existem tumores de células das ilhotas e, possivelmente, em pacientes obesos.

Peptídeo natriurético cerebral

► Definição

- Outras designações incluem peptídeo natriurético do tipo B, propeptídeo natriurético do tipo B *N*-terminal e proPNB-NT
- O peptídeo natriurético cerebral (PNB) é um hormônio secretado por miócitos nos ventrículos (ventrículo esquerdo) em resposta à sobrecarga de pressão/estiramento do miócito, com poderosos efeitos diuréticos, natriuréticos e de relaxamento do músculo liso vascular. O coração normalmente produz baixos níveis de uma proteína precursora, o pró-PNB, que é clivado para liberar o hormônio ativo, o PNB; e um fragmento inativo, o pró-PNB-NT
- **Valores de referência:**
 - PNB: < 100 pg/mL
 - proPNB-NT:
 - 0 a 74 anos de idade: ≤ 124 pg/mL
 - 75 anos ou mais de idade: ≤ 449 pg/mL.

► Uso

- Triagem e diagnóstico da ICC: os níveis sanguíneos de PNB e de proPNB-NT podem ser úteis para estabelecer o prognóstico na insuficiência cardíaca, visto que ambos os marcadores estão tipicamente mais elevados em pacientes com desfecho mais sombrio
- Leitura > 480 pg/mL = 51% de probabilidade de eventos cardíacos/não cardíacos nos próximos 6 meses
- Leitura < 230 pg/mL = 2,5% de probabilidade de eventos cardíacos/não cardíacos nos próximos 6 meses
- Leitura > 130 pg/mL = 19% de probabilidade de morte súbita
- Leitura < 130 pg/mL = 1% de probabilidade de morte súbita
- Diagnóstico diferencial de dispneia: leituras < 100 pg/mL excluem a ICC como causa de dispneia; enquanto leituras > 400 pg/mL indicam uma probabilidade de 95% de ICC. Leituras entre 100 e 400 pg/mL exigem maior pesquisa
- Determinação da gravidade da ICC: valores mais altos correlacionam-se com uma classificação crescente das classes I a IV da New York Heart Association. O PNB é prognóstico das classes III e IV
- Diagnóstico de disfunção ventricular esquerda: não se recomenda o teste de rotina para rastreamento de populações de pacientes assintomáticos para disfunção ventricular esquerda. O aumento do PNB na insuficiência cardíaca direita é menor do que na disfunção ventricular esquerda
- Com valores de corte apropriados, o PNB e o proPNB-NT apresentam um valor semelhante de S/E = 70%/70% e VPN = 80%
- Aumentos mais pronunciados indicam resultados adversos mais graves em pacientes com ICC
- Valores aumentados após IAM indicam um prognóstico mais reservado
- Aumento do PNB com arritmias menos acentuadas
- PNB e proPNB-NT podem estar elevados na insuficiência renal, particularmente se houver necessidade de diálise
- Ecocardiograma normal sem sintomas: valor médio = 300 pg/mL.

► Interpretação

Valores elevados

- Insuficiência cardíaca
- Disfunção ventricular esquerda
- Comprometimento renal
- Doença arterial coronária
- Valvopatia cardíaca
- Arritmias
- Traumatismo cranioencefálico
- Anemia (PNB)
- Seps e choque (proPNB-NT).

► Limitações

- A determinação rotineira do PNB ou do proPNB-NT no sangue não se justifica para estabelecer a terapia específica em pacientes com insuficiência cardíaca crônica ou aguda
- A nesiritida (PNB recombinante humano) aumenta o PNB. Os estudos realizados indicam um efeito mínimo sobre o proPNB-NT
- Idade e exercício também aumentam o PNB
- A obesidade diminui o PNB
- A observação de variação intrapessoal (de cerca de 50 e 60%, respectivamente, para o PNB e o proPNB-NT de 1 semana para outra) indica alteração do estado cardíaco.

► Leitura sugerida

Apple FS, Wu HB, Jaffe AS, et al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical Issues for Biomarkers of Heart Failure. *Circulation*. 2007;226:e95–e98.

Steiner J, Guglin M. BNP or NTproBNP? A clinician's perspective. *Int J Cardiol*. 2008;129(1m):5–14.

Tang WH, Francis GS, Morrow DA, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation*. 2007;116(5):e99–109.

Peptídeo relacionado com o paratormônio

► Definição

- O peptídeo relacionado com o paratormônio (PTHrP) é uma proteína secretada por algumas células cancerosas, resultando em hipercalcemia humoral de neoplasias malignas (HHNM). Compartilha os mesmos 13 aminoácidos N-terminais do PTH; entretanto, a parte restante da estrutura é diferente. O PTHrP é maior do que o PTH e contém 139 a 173 aminoácidos, em comparação com os 84 do PTH
- O PTHrP compartilha muitas ações com o PTH, resultando em liberação aumentada de cálcio do osso, excreção renal reduzida de cálcio e diminuição da reabsorção renal de fosfato. Entretanto, o PTHrP não produz a acidose metabólica com hiato aniônico normal, que é comumente observada no hiperparatireoidismo
- Ver as Tabelas 2.68 a 2.70 e as Figuras 2.3 e 2.4
- **Valores de referência:** < 1,3 pmol/ℓ.

► Uso

- O PTHrP é clinicamente útil para diferenciar o hiperparatireoidismo primário da HHNM. Trata-se também de um marcador útil no tratamento de pacientes com hipercalcemia associada a tumores
- O padrão habitual de HHNM consiste em elevação do cálcio ionizado e total, baixo nível de PTH na ausência de outras causas de hipercalcemia (p. ex., excesso de vitamina D, sarcoidose, TB). Se houver dúvida quanto à presença de neoplasia maligna, ou se existirem várias causas possíveis de hipercalcemia, a determinação do PTHrP pode ser útil
- Ocorre HHNM em pacientes com câncer (tipicamente de células escamosas, células transicionais, renal, de ovário) dos quais 5 a 20% não apresentam nenhuma metástase óssea, em comparação com pacientes com metástases ósseas disseminadas (mieloma, linfoma, câncer de mama)
- Ocorre HHNM em cerca de 20% a 35% das pacientes com câncer de mama; em cerca de 10 a 15% dos casos de câncer de pulmão; em cerca de 70% dos casos de mieloma múltiplo e, raramente, no linfoma e na leucemia
- Raramente pode ocorrer hipercalcemia em associação a tumores benignos (p. ex., feocromocitoma, cisto dermoide do ovário) (“hipercalcemia humoral de tumores benignos”)
- Níveis séricos muito elevados de cálcio (p. ex., > 14,5 mg/dℓ) são muito mais sugestivos de HHNM do que o HPT primário; aumento menos pronunciado com tumores renais. Menos de 5% ou até 5% dos pacientes com hipercalcemia apresentam HPT e HHNM simultaneamente.

► Interpretação

Valores elevados

- O aumento do PTHrP sérico (> 2,6 pmol/ℓ) pode estabelecer um diagnóstico positivo na maioria dos casos de HHNM. Entretanto, cerca de 20% dos pacientes com câncer que apresentam hipercalcemia exibem apenas alterações osteolíticas locais, sem elevação do PTHrP
- O PTHrP também está elevado (> 2,6 pmol/ℓ) nas seguintes condições:
 - > 80% dos pacientes hipercalcêmicos com tumores sólidos, com ou sem metástases ósseas
 - Alguns pacientes com hipercalcemia e cânceres hematológicos
 - Cerca de 10% dos cânceres sem hipercalcemia; o PTHrP torna-se normal quando a hipercalcemia é corrigida com o tratamento do câncer
- Pode estar elevado no feocromocitoma não maligno.

Tabela 2.68		Cálcio sérico e PTH em várias condições.	
	Aumento do PTH	Sem aumento do PTH	
Cálcio sérico diminuído*	Hiperparatireoidismo secundário (doença renal crônica)	Hipoparatireoidismo (cirúrgico, autoimunidade, resistência hormonal, deficiência de magnésio)	
Cálcio sérico elevado+	Hiperparatireoidismo primário Hipercalcemia hipocalciúrica familiar, hipercalcemia induzida por lítio, hiperparatireoidismo terciário	HHNM, síndrome de leite-álcali, diuréticos tiazídicos, intoxicação por vitaminas D ou A, doenças granulomatosas (sarcoidose, TB), mieloma múltiplo, tireotoxicose, imobilização	
Cálcio sérico normal	Gravidez, nefrolitíase, hiperparatireoidismo secundário (doença renal crônica)	Normal	

HHNM = hipercalcemia humoral de neoplasias malignas; PTH = paratormônio.
*O PTH pode estar normal ou elevado em pacientes com hipocalcemia, devido à insuficiência renal, pancreatite aguda e deficiência de vitamina D.
+O PTH pode estar normal ou elevado em pacientes com hipercalcemia devido à acromegalia, intoxicação pela vitamina A, NEM tipo IIA, acidose tubular renal e insuficiência renal crônica.

Tabela 2.69		Achados laboratoriais em várias doenças do metabolismo do cálcio e do fósforo.					
Doença	Cálcio sérico ^a	Fósforo sérico	ALP sérica	Cálcio urinário ^b	Fósforo urinário	PTH sérico	1,25-di-hidroxivitamina D sérica
Hiperparatireoidismo primário	E	D (< 3 mg/dℓ em 50%)	Ligeiramente E em 50% (N na ausência de doença óssea)	E em dois terços dos casos	E	E	E
Hipercalcemia humoral de neoplasias malignas	E; frequentemente pronunciado	D em 50%	Frequentemente E	E	E	D	D

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	Ligeiramente E	N ou ligeiramente D	N	D ou N baixo		E ou inapropriadamente N	Proporcional ao PTH
Hipoparatiroidismo	D	E	N	D	D ^c	D	D
Pseudo-hipoparatiroidismo	D	E	N; ocasionalmente D	D	D ^c	N ou E	D
Pseudo-hipoparatiroidismo	N	N	N	N	N	N	
Hiperparatiroidismo secundário (raquitismo renal)	D ou N	E	E ou N	D ou E	D	E	D
Excesso de vitamina D	E	N	D	E	E	D	E
Raquitismo e osteomalacia	D ou N	D ou N	E	D	D		D
Osteoporose	N	N	N	N ou E	N		
Displasia fibrosa poliostótica	N	N	N ou E	N	N		
Doença de Paget	N	N ou E	E	N ou E	E		
Neoplasia metastática para o osso	N ou E	V	N ou E	V	E		
Mieloma múltiplo	N ou E	V	N ou E	N ou E	N ou E		E
Sarcoidose	N ou E	N ou E	N ou E	E	N		
Síndrome de Fanconi ou perda renal de base fixa	D ou N	D	N ou E	E	E		
Histiocitose X (doença de Letterer-Siwe, doença de Hand-Schüller-Christian, granuloma eosinofílico)	N	N	N ou E	N ou E	N		
Hipercalcemia e aporte excessivo de álcali (síndrome de Bumett)	E	E ou N	N	N	N		
Cisto ósseo solitário	N	N	N	N	N		N

D = diminuído(a); E = elevado(a); N = normal; V = variável.
^aCálcio sérico. Podem ser necessárias determinações repetidas para a demonstração de anormalidades. O nível sérico das proteínas totais deve ser sempre conhecido. Ver também a resposta à cortisona.
^bCálcio urinário. O paciente deve ter uma dieta pobre em cálcio (p. ex., Bauer-Aub).
^cVer teste de Ellsworth-Howard.

Tabela 2.70		Comparação do hiperparatiroidismo primário (HPT) e hipercalcemia humoral de neoplasias malignas (HHNM).	
	HHNM		HPT
Etiologia	Carcinoma de células escamosas ou grandes células dos brônquios, hipernefrose do rim, câncer de ovário, cólon, outros		Hiperplasia primária, adenoma, carcinoma das paratireoides
Cálcio sérico	Muito alto: > 14 mg/dℓ em 75% dos pacientes		Moderadamente alto: > 14 mg/dℓ em 25% dos pacientes
	Suprimido pela cortisona em 25 a 50% dos pacientes		Suprimido pela cortisona em 50% dos casos com osteíte fibrosa e em 23% dos casos sem osteíte fibrosa
PTH sérico	Diminuído		Elevado
PTHrP sérico	Elevado		Não elevado
Cloreto sérico	Baixo: < 99 mEq/ℓ		Alto: > 102 mEq/ℓ
Razão cloreto:fósforo sérico	< 30		> 33
Bicarbonato sérico	Aumentado ou normal		Normal ou baixo
pH	Alcalose		Acidose
ALP sérica	Elevada em 50% dos pacientes, mesmo na ausência de doença óssea		Raramente elevada, a não ser que exista alguma doença óssea
Fósforo sérico	Aumentado, normal ou baixo		Normal ou baixo
Cálcio urinário	Frequentemente > 400 mg/24 h		Habitualmente < 400 mg/24 h
1,25-di-hidroxitamina D sérica	Diminuída		Elevada
cAMP urinário	Elevado na HHNM, mas não devido apenas a metástases ósseas		Elevado em 90% dos casos
VHS	Habitualmente elevada		Normal
Anemia	Pode estar presente		Ausente
Albumina sérica	Frequentemente diminuída		Habitualmente normal
Cálculos renais	Ausentes		Comuns
Pancreatite	Rara		Ocorre
Alterações radiográficas nos ossos das mãos	Ausentes		Podem estar presentes

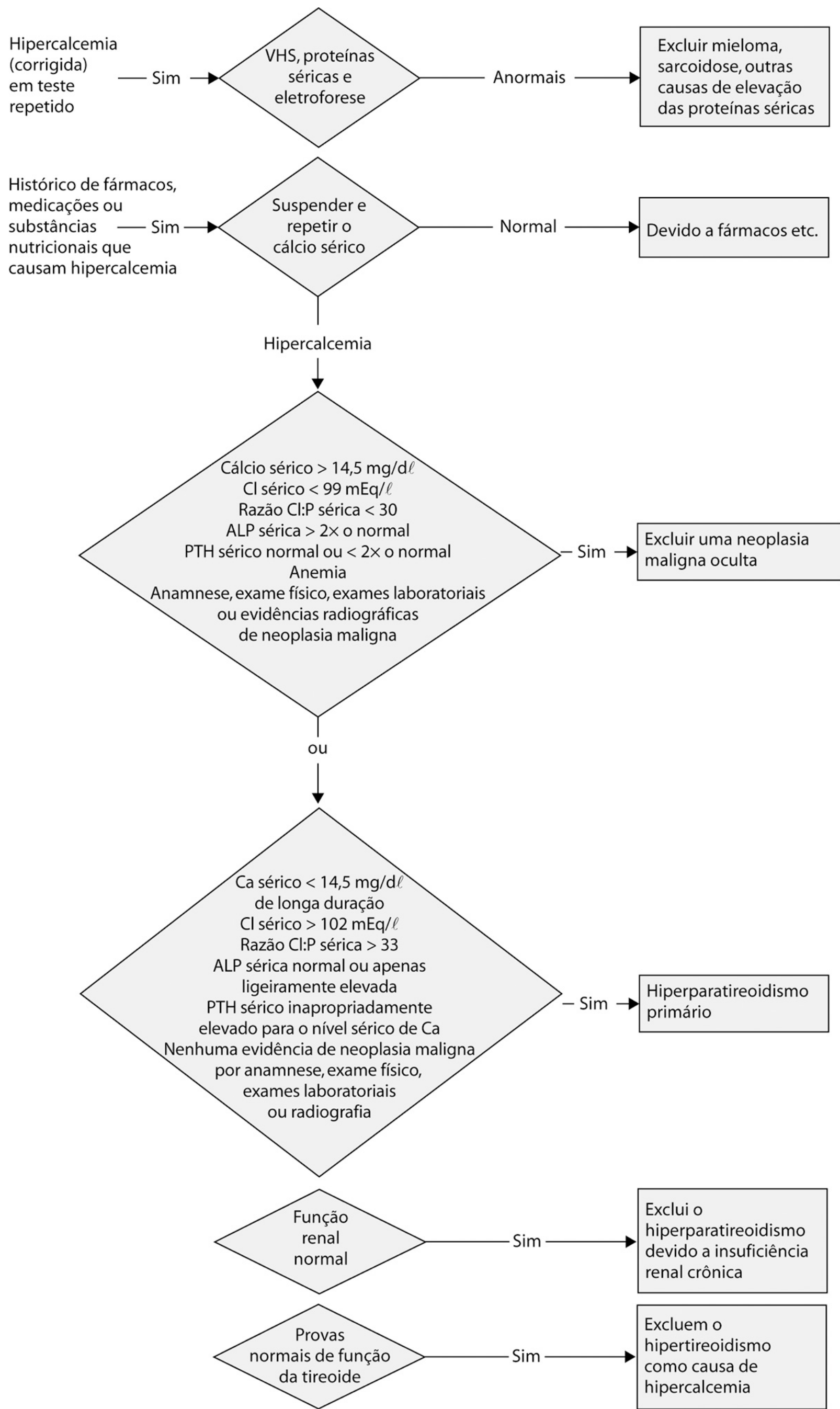


Figura 2.3 Algoritmo para o diagnóstico de hipercalcemia. (VHS = velocidade de hemossedimentação; PTH = paratormônio.) (Dados de ET Wong, Freier EF. The differential diagnosis of hypercalcemia: an algorithm for more effective use of laboratory tests. *JAMA*. 1982; 247:75, e KR Johnson, Howarth AT. Differential laboratory diagnosis of hypercalcemia. *CRC Crit Rev Clin La Sci*. 1984; 21:51.)

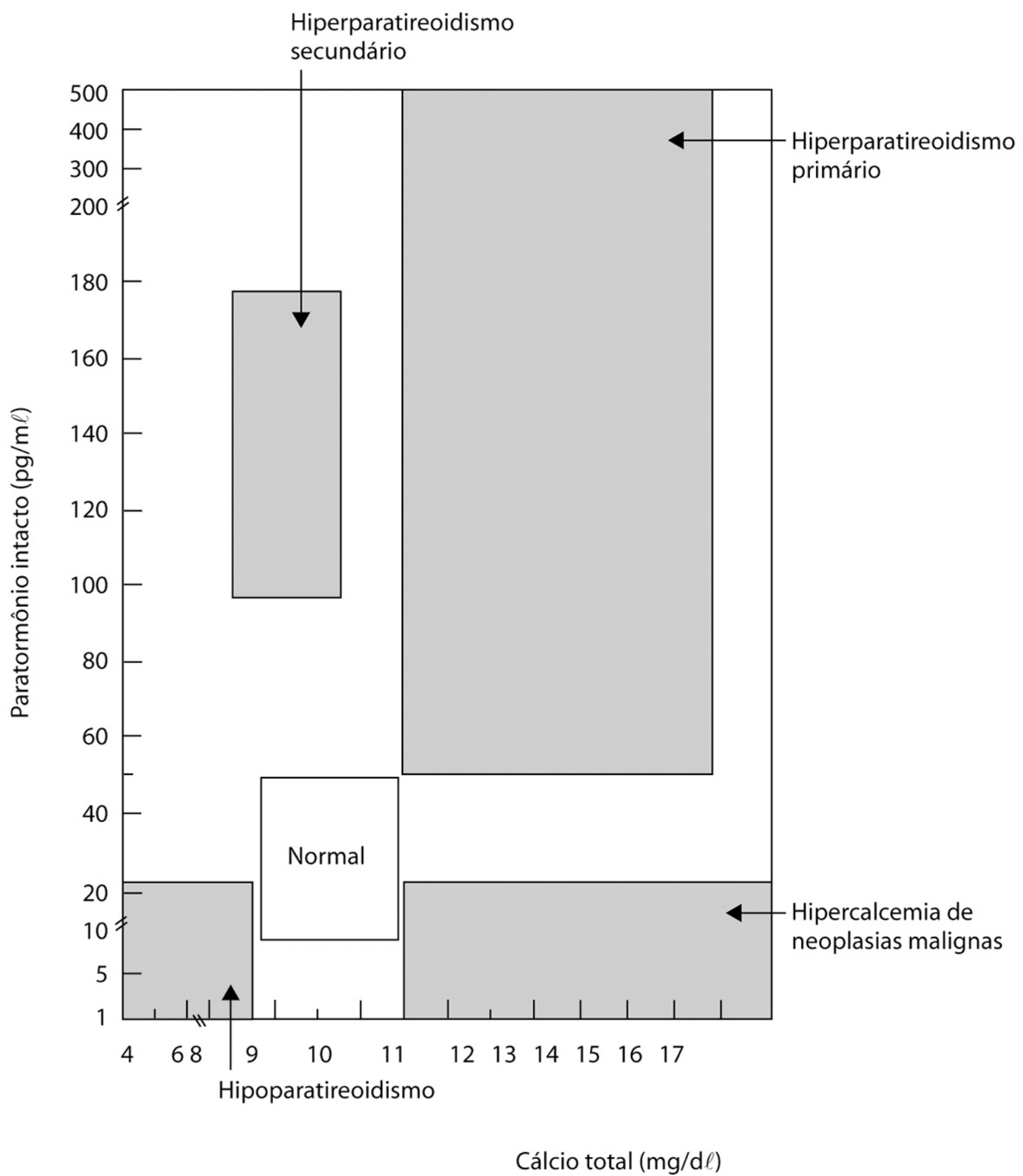


Figura 2.4 Ilustração diagramática da distribuição de pacientes, de acordo com os níveis séricos de cálcio e de PTH. Os valores de alguns pacientes podem estar situados fora dos limites exatos indicados, e pode haver superposição de algumas condições. O ponto de corte exato irá variar ligeiramente de acordo com os ensaios usados, o conjunto de pacientes e os valores de referência normais estabelecidos localmente. (De *Mayo Laboratories Test Catalog*. Rochester, MN: Mayo Medical Laboratories; 1995. Com permissão de Mayo Foundation for Medical Education and Research. Todos os direitos reservados.)

Valores normais

- Indivíduos saudáveis: valores $< 1,0 \text{ pmol/l}$
- Outras causas de hipercalcemia (p. ex., sarcoidose, intoxicação pela vitamina D)
- O PTH intacto normal baixo ou suprimido ($< 20 \text{ pg/mL}$) exclui o hiperparatiroidismo
- O nível sérico de 1,25-di-hidroxivitamina D está habitualmente diminuído ou normal baixo na HHNM, porém está aumentado no PTH.

► Limitações

- A produção de PTHrP pela unidade fetoplacentária pode causar elevação transitória durante a gravidez, particularmente no 3º trimestre
- Ocorre hiperparatiroidismo primário em $\leq 10\%$ dos pacientes com HHNM, bem como naqueles em uso de tiazídicos ou com outras causas de hipercalcemia.

Pesquisa de anormalidades cromossômicas fetais e defeitos do tubo neural

► Definição

- Teste não invasivo que tem por objetivo limitar os procedimentos diagnósticos invasivos que representam um risco para a gravidez.

► Uso

- Foram desenvolvidas modalidades de triagem para detecção da síndrome de Down/trissomia do 21, visto que essa é a anormalidade cromossômica autossômica viável mais comum. Entretanto, a triagem também fornece uma avaliação quanto ao risco específico de trissomia do 18 e defeitos do tubo neural
- Além disso, graças à ultrassonografia precoce, a observação de translucência nucal aumentada do feto pode indicar outras anormalidades cromossômicas, incluindo síndrome de Turner (45,X), trissomia do 13 e triploidia
- A dosagem da AFP no 2º trimestre da gravidez é usada para avaliar o risco de defeitos do tubo neural do feto
- A triagem é oferecida a todas as mulheres, independentemente da idade, para fornecer uma informação mais acurada de risco do que aquela proporcionada apenas pela idade.

► Limitações

- O risco de trissomia do 13 *não* é calculado; entretanto, as gestações com trissomia do 13 estão tipicamente associadas a anormalidades ultrassonográficas detectáveis com exame no segundo trimestre. Por definição, a triagem não é diagnóstica; a maioria das gestações com triagem positiva é cromossomicamente

normal, e algumas gestações afetadas são omitidas.

Pesquisa de sangue oculto, nas fezes

► Definição

- O sangramento oculto refere-se à apresentação inicial de um resultado positivo na pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) e/ou anemia ferropriva, quando não há evidência de perda de sangue visível para o paciente ou o médico. O diagnóstico diferencial para sangramento GI oculto é amplo. Algumas das causas mais comuns são câncer de cólon, esofagite, úlceras pépticas, gastrite, doença intestinal inflamatória, ectasias vasculares, gastropatia hipertensiva porta e ectasias vasculares antrais gástricas. Entretanto, é preciso considerar também causas menos comuns, como câncer gastresofágico, *Hemosuccus pancreaticus* (sangramento para o duto pancreático), hemobilia e infecções. Fontes não GI de perda de sangue, como hemoptise e epistaxe, também podem causar PSOF positiva
- A PSOF é classificada em 2 categorias principais, com base no analito detectado: baseada em guáiaco (PSOFg) e baseada em imunoensaio (FIT). O guáiaco é o mais usado na pesquisa de sangue nas fezes usado para rastreamento de câncer colorretal; detecta a existência de sangue nas fezes por meio da atividade de pseudoperoxidase do heme ou da hemoglobina, enquanto os testes de base imunoquímica reagem com a globina humana
- **Valores de referência:** resultado negativo.

► Uso

- Triagem para carcinomas (particularmente de cólon) e pólipos do trato GI
- Identificação de sangramento GI relacionado com sangramento GI alto (úlceras gástricas)
- Triagem para diverticulite e colite.

► Interpretação

Valores elevados

- Neoplasias malignas GI (cólon)
- Doença diverticular
- Pólipos GI
- Doença intestinal isquêmica
- Lesões inflamatórias (colite ulcerativa, doença de Crohn, shigellose, amebíase)
- Traumatismo, diáteses hemorrágicas
- Vasculite (poliarterite nodosa, púrpura de Henoch, púrpura de Schönlein)
- Amiloidose
- Hérnia de hiato
- Neurofibromatose
- Sarcoma de Kaposi
- Hematobilia.

► Limitações

- Se for utilizado teste com base no guáiaco, o indivíduo deve ser instruído a evitar ácido acetilsalicílico ou outros AINE, vitamina C, carne vermelha, galinha, peixe e alguns vegetais crus, devido a interações da dieta com o teste que podem aumentar a probabilidade de resultados tanto falso-positivos quanto falso-negativos (especificamente, vitamina C)
- Foi constatado que a sensibilidade e a especificidade da PSOFg são altamente variáveis e variam de acordo com a marca ou a variante do teste, a técnica de coleta da amostra, a quantidade de amostras coletadas por teste, a reidratação ou não da amostra de fezes e variações na interpretação, intervalo de triagem e outros fatores
- A PSOFg precisa ser realizada apropriadamente com 3 amostras de fezes obtidas em casa. Uma única amostra de fezes para PSOF após toque retal no consultório não constitui um teste de triagem aceitável e não é recomendada
- O FIT tem várias vantagens tecnológicas em comparação com a PSOFg. O FIT detecta a Hb; conseqüentemente, é mais específico para sangue humano do que os testes com base em guáiaco. Além disso, como a globina é degradada por enzimas digestivas no trato GI superior, o FIT também é mais específico de sangramento GI inferior, melhorando, assim, a sua especificidade para o câncer colorretal. No momento atual, a quantidade ideal de amostras de fezes para FIT ainda não está estabelecida; todavia, 2 amostras podem ser superiores a 1
- Os fármacos que provocam sangramento intestinal (p. ex., ácido acetilsalicílico, corticosteroides e AINE) e os que causam colite (p. ex., metildopa e uma variedade de antibióticos) podem produzir resultados positivos.

► Leitura sugerida

Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:130–160.

Piruvatoquinase eritrocitária

► Definição

- A piruvatoquinase (PK) é uma enzima envolvida na glicólise. Os defeitos genéticos dessa enzima causam a doença conhecida como deficiência de PK. Essa deficiência constitui um dos defeitos enzimáticos mais comuns dos eritrócitos
- O distúrbio manifesta-se clinicamente como anemia hemolítica, e a sintomatologia é menos grave do que indicado pelos índices hematológicos. A gravidade clínica desse distúrbio varia amplamente, desde anemia levemente compensada até anemia grave da infância. A maioria dos indivíduos afetados não necessita de tratamento. Os indivíduos mais gravemente acometidos podem morrer *in utero* de anemia ou podem exigir transfusões sanguíneas ou esplenectomia, porém a maior parte da sintomatologia limita-se ao início da vida e a períodos de estresse fisiológico ou infecção
- **Valores de referência:** 9,0 a 22,0 U/g de Hb.

► Uso

- Avaliação da anemia hemolítica não esferocítica
- Investigação de famílias com deficiência de PK, para determinar o padrão de herança e para aconselhamento genético.

► Interpretação

- Elevada em pacientes com população de eritrócitos mais jovens
- Diminuída na anemia hemolítica não esferocítica congênita.

► Limitações

- Os pacientes que recentemente foram submetidos a transfusões apresentam células normais do doador, que podem mascarar os eritrócitos deficientes em PK
- A maioria dos pacientes com deficiência de PK apresenta 5 a 25% da atividade normal.

■ Plaquetas

► Definição

- As plaquetas são pequenos corpúsculos discoides do sangue, que constituem o principal elemento na obtenção da hemostasia
- São quantificadas por contadores automáticos (raramente por método manual), que também fornecem o volume plaquetário médio (ver adiante). Sua morfologia é estudada no esfregaço de sangue periférico (ver anteriormente)
- Os contadores automáticos sinalizam anormalidades na contagem ou aparência morfológica das plaquetas
- **Valores de referência:** 140 a 440 ($\times 10^{-6}/\ell$). As plaquetas podem ser estimadas no esfregaço de sangue periférico (quantidade de plaquetas/100 \times campo de imersão em óleo $\times 10.000$); para maior acurácia, são contadas as plaquetas em pelo menos 10 campos diferentes.

► Interpretação

Causas de aumento

- Distúrbios clonais da medula óssea, como neoplasias mieloproliferativas
- Aumento reativo nas seguintes situações: após hemorragia aguda, em neoplasias malignas (identifica-se neoplasias maligna em cerca de 50% dos pacientes com trombocitose “inesperada”), após esplenectomia, traumatismo grave, infecções, distúrbios inflamatórios crônicos, reações medicamentosas e muitas outras condições.

Causas de diminuição

- Destruição imune, como PTI, reação a certos fármacos, trombocitopenia aloimune neonatal, anemia aplásica, leucemias, doenças linfoproliferativas, hiperesplenismo, circulação extracorpórea e CID ou TTP/SHU (ver discussões respectivas, no Capítulo 10)
- Após quimioterapia, trombocitopenia pós-transfusional (desenvolve-se depois de 5 a 10 dias)
- Numerosas condições congênitas, que podem estar associadas a baixas contagens de plaquetas (ver Capítulo 10).

► Limitações

- As interferências e limitações nas contagens são mais numerosas com as plaquetas do que com os eritrócitos e leucócitos. Ocorrem erros pré-analíticos quando o sangue não foi bem misturado com anticoagulante por ocasião da coleta; uma vez ativada a coagulação, as plaquetas são consumidas
- As plaquetas não podem ser contadas de modo acurado após a sua conservação a 4°C durante mais de 24 h. Em alguns casos, e por motivos desconhecidos, o EDTA usado para anticoagulação no HC pode provocar agregação das plaquetas, reduzindo a sua quantidade. Nessas situações, o sangue deve ser coletado com anticoagulante diferente, habitualmente citrato de sódio a 3,2%. O satelitismo plaquetário (aderência das plaquetas aos neutrófilos) representa uma situação semelhante, que resulta em baixas contagens
- Outras fontes de erro, particularmente nos contadores automáticos, incluem plaquetas gigantes (que podem ser contadas como eritrócitos), fragmentos de leucócitos, eritrócitos muito pequenos ou fragmentos eritrocitários, interpretados como plaquetas pelos contadores automáticos.

■ Plaquetas, teste de avaliação funcional, *in vitro*

► Definição

- O teste envolve um instrumento (PFA-100) que mede a função plaquetária dependente de alto cisalhamento *in vitro*. Por esse motivo, foi intitulado “tempo de sangramento *in vitro*”. Exige apenas 0,8 mL de sangue, e os resultados são obtidos em poucos minutos. Consequentemente, pode ser usado tanto no laboratório quanto como teste POC
- É vantajoso na prática pediátrica.

► Uso

- Esse teste de avaliação funcional das plaquetas é útil para triagem de:
 - Doença de von Willebrand dos tipos 1 (os resultados podem não ser conclusivos no tipo 1 leve), 2A, 2B, 2M e 3
 - Defeitos funcionais graves das plaquetas
 - Rápida avaliação pré-operatória de pacientes com história de sangramento
 - Útil na detecção do efeito da terapia com DDAVP (acetato de desmopressina)
 - Para detectar uma melhora da hemostasia após transfusão de plaquetas
- É anormal nas condições anteriormente descritas, bem como com o uso de ácido acetilsalicílico ou AINE.

► Limitações

- O teste *in vitro* não detecta anormalidades discretas das plaquetas
- Os resultados *in vitro* têm bom valor preditivo negativo (exclusão) quando a suspeita é baixa ou intermediária de defeito hemostático. Entretanto, se os resultados do teste *in vitro* forem negativos, porém houver forte suspeita clínica de defeito hemostático, recomenda-se a realização de mais definitivos (agregação plaquetária ou painéis do vWF [ver Capítulo 10])
- Se os resultados forem positivos, são recomendados testes adicionais (agregação plaquetária e/ou painéis de vWF) para um diagnóstico definitivo.

■ Plasminogênio

► Definição

- O plasminogênio é o precursor circulante inativo da plasmina, o produto final do sistema fibrinolítico. A terapia com ativadores do plasminogênio resulta na geração de plasmina e trombólise
- **Valores de referência:** 70 a 113%.

► Interpretação

Valores diminuídos

- Congênitos: raros casos relatados; pode resultar em predisposição à trombose
- Adquiridos: CID grave, fibrinólise patológica ou em consequência de terapia trombolítica, cirrose hepática.

Pleura, biopsia com agulha (tórax fechado)

► Definição

- Efetua-se uma biopsia do tecido pleural com agulha quando o médico não consegue estabelecer um diagnóstico por meio de outros exames.

► Uso (ver Capítulo 14, Distúrbios respiratórios, metabólicos e acidobásicos, para informações mais detalhadas sobre derrames pleurais)

- Avaliação de derrame pleural com predomínio de linfócitos
- Diagnóstico de derrame pleural exsudativo que não é diagnosticado após exame citológico (diagnóstico em 40 a 75% dos casos).

► Interpretação

- O exame é positivo para tumor em cerca de 6% dos mesoteliomas malignos e cerca de 60% de outras causas de neoplasias malignas
- O teste é positivo para tuberculose em 2/3 dos casos na 1ª biopsia, com rendimento aumentado na 2ª e 3ª biopsias, conseqüentemente, deve-se repetir a biopsia se houver suspeita clínica. Pode haver coloração álcool-acidorresistente ou podem ser encontrados granulomas em 50 a 80% dos casos, e a cultura do material de biopsia para TP é positiva em $\leq 75\%$ dos casos. A cultura do líquido isoladamente estabelece o diagnóstico de TP em 25% dos casos.

Polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP)

► Definição

- Trata-se de um membro da família da secretina-glucagon; os níveis mais elevados são encontrados no intestino e no sistema nervoso
- Neuropeptídeo que atua como neuromodulador e neurotransmissor
- Trata-se de um potente vasodilatador, que regula a atividade do músculo liso, a secreção das células epiteliais e o fluxo sanguíneo no trato gastrointestinal
- Funciona como neuro-hormônio e mediador parácrino, sendo liberado pelas terminações nervosas e atuando localmente nas células que apresentam receptores
- **Valores de referência:** 0 a 60 pg/ml.

► Uso

- Detecção de tumores secretores de VIP
- Detecção de metástases ocultas
- Avaliação do sucesso do tratamento cirúrgico ou farmacológico.

► Interpretação

Valores elevados

- VIPomas
- Tumores da crista neural em crianças (ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma e neuroblastoma)
- Hiperplasia de células das ilhotas pancreáticas
- Doença hepática
- NEM tipo 1, feocromocitoma
- CMT
- Carcinoma branquiogênico
- Histiocitoma retroperitoneal
- ICC.

► Limitações

- Esse teste não deve ser solicitado para pacientes aos quais foram administrados recentemente radioisótopos, seja para fins terapêuticos ou diagnósticos, por causa da interferência potencial no teste.

Potássio

► Definição

- O potássio (K) é um íon intracelular primário; $< 2\%$ são extracelulares. As concentrações intracelulares elevadas são mantidas pela bomba de Na-K ATPase, que transporta continuamente potássio para dentro da célula contra um gradiente de concentração
- Essa bomba constitui um fator crítico na manutenção e no ajuste dos gradientes iônicos, dos quais dependem a transmissão dos impulsos nervosos e a contratilidade do músculo cardíaco e dos músculos esqueléticos
- Na acidemia, o potássio sai das células; na alcalemia, ocorre entrada de potássio nas células. A hipopotassemia inibe a produção de aldosterona, enquanto a hiperpotassemia a estimula. Os níveis plasmáticos de sódio e de potássio controlam a reabsorção de potássio
- Cada redução de 1 mmol/l no nível sérico de potássio reflete um déficit total de < 200 a 400 mmol; um nível sérico de potássio < 2 mmol/l pode refletir um déficit total > 1.000 mmol
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.71.

Tabela 2.71	Valores de referência para o potássio.	
Idade	Valores de referência (mmol/l)	Faixa crítica (mmol/l)
0 a 4 meses	4,0 a 6,2	$< 2,6 > 7,5$
4 meses a 1 ano	3,7 a 5,6	$< 2,6 > 7,5$
> 1 ano	3,5 a 5,3	$< 3,0 > 6,2$

► Uso

- Avaliação do equilíbrio eletrolítico, arritmias cardíacas, fraqueza muscular, encefalopatia hepática e insuficiência renal
- Diagnóstico e monitoramento da hiperpotassemia e hipopotassemia em diversas condições (p. ex., tratamento do coma diabético, insuficiência renal, perda hidreletrolítica grave, efeito de certos fármacos)
- Diagnóstico de paralisia periódica hiperpotassêmica familiar e paralisia hipopotassêmica.

► Interpretação

Valores elevados

- Retenção de sódio
 - TFG < 3 a 5 mL/min
 - Oligúria causada por qualquer condição (p. ex., insuficiência renal)
 - Insuficiência renal não oligúrica crônica associada à desidratação, à obstrução, ao traumatismo ou ao excesso de potássio
 - Fármacos
 - Toxicidade renal (p. ex., anfotericina B, metilicina, tetraciclina)
 - TFG > 20 mL/min
 - Diminuição da atividade mineralocorticoide (aldosterona)
 - Doença de Addison
 - Hipofunção do sistema renina-angiotensina-aldosterona
 - Hipoaldosteronismo hiporreninêmico com insuficiência renal (TFG, 25 a 75 mL/min)
 - Diversos fármacos (p. ex., AINE, inibidores da ECA, ciclosporina, pentamidina)
 - Produção diminuída de aldosterona
 - Pseudo-hipoaldosteronismo
 - Fármacos antagonistas da aldosterona (p. ex., espironolactona, captopril, heparina)
 - Inibição da secreção tubular de potássio
 - Fármacos (p. ex., espironolactona, triantereno, amilorida)
 - Acidose tubular renal distal de tipo hiperpotassêmico (p. ex., doença falciforme, uropatia obstrutiva)
 - Síndromes resistentes a mineralocorticoides
 - Distúrbios tubulares primários
 - Hereditárias
 - Adquiridas (p. ex., LES, amiloidose, nefropatia falciforme, uropatia obstrutiva, transplante de aloenxerto renal, desvio do cloreto)
- Redistribuição do potássio
 - Paralisia periódica hiperpotassêmica familiar (doença de Gamstorp, adinamia episódica hereditária)
 - Acidose aguda (particularmente acidose metabólica hiperclorêmica; menos com acidose respiratória; pouco com acidose metabólica devido a ácidos orgânicos) (p. ex., cetoacidose diabética, acidose láctica, insuficiência renal aguda, acidose respiratória aguda)
 - Diminuição da insulina
 - Bloqueio beta-adrenérgico
 - Fármacos (p. ex., succinilcolina, excesso acentuado de digitálicos, infusão de arginina)
 - Uso de soluções hipertônicas (p. ex., soro fisiológico, manitol)
 - Hemólise intravascular (p. ex., reação transfusional, anemia hemolítica), rabdomiólise
 - Liberação celular rápida (p. ex., lesão por esmagamento, quimioterapia para leucemia ou linfoma, queimaduras, cirurgia de grande porte)
- Desvio urinário
 - Implantes ureterais no jejuno
 - Em recém-nascidos – desidratação, hemólise (p. ex., cefaloematoma, hemorragia intracraniana, equimoses, exsanguineotransusão), insuficiência renal aguda, HSRC, insuficiência adrenocortical.

Valores diminuídos

- Excreção renal excessiva (em pacientes com hipopotassemia, um nível de potássio urinário de > 25 mmol em 24 h ou > 15 mmol/L indica pelo menos um componente renal)
 - Diurese osmótica da hiperglicemia (p. ex., diabetes não controlado)
 - Nefropatias
 - Acidose tubular renal (proximal e particularmente distal)
 - Síndrome de Bartter
 - Síndrome de Liddle
 - Depleção de magnésio devido a qualquer causa
 - Doença vascular renal, hipertensão maligna, vasculite
 - Tumores secretores de renina
 - Distúrbios endócrinos
 - Hiperaldosteronismo (primário, secundário)
 - Síndrome de Cushing, particularmente causada pela produção de ACTH ectópico
 - HSRC
 - Hipertireoidismo (particularmente em indivíduos asiáticos)
 - Fármacos
 - Diuréticos (p. ex., tiazídicos, ácido etacrínico, furosemida); deve-se efetuar a determinação dos diuréticos se o cloreto urinário for > 40 mmol/L
 - Mineralocorticoides (p. ex., fluorocortisona)
 - Glicocorticoides em altas doses
 - Antibióticos em altas doses (p. ex., penicilina, nafcilina, ampicilina, carbenicilina)
 - Substâncias com efeito mineralocorticoide (p. ex., ácido glicirrízico [alcaçuz], carbenoxolona, gossipol)
 - Fármacos associados à depleção de magnésio (p. ex., aminoglicosídeos, cisplatina, anfotericina B, foscarnete)
 - Leucemia mielógena, monomieloblástica ou linfoblástica aguda
- Causas não renais de perda excessiva de potássio
 - Em pacientes com hipopotassemia, um nível urinário de potássio de < 25 mmol/24 h < 15 mmol/L indica perda extrarrenal
 - GI
 - Vômitos

- Diarreia (p. ex., infecções, má absorção, radiação)
- Fármacos (p. ex., laxativos [fenoltaleína], enemas, terapia para câncer)
- Neoplasias (p. ex., adenoma viloso do cólon, VIPoma pancreático que produz VIP > 200 pg/mℓ, síndrome de Zollinger-Ellison)
- Escarro excessivo (expectoração contínua de toda a saliva em indivíduos neuróticos e para induzir perda de peso em lutadores profissionais)
- Pele
 - Sudorese excessiva
 - FC
 - Queimaduras extensas
 - Feridas que drenam
- Desvios celulares
 - Alcalose respiratória
 - Paralisia periódica clássica
 - Insulina
 - Fármacos (p. ex., broncodilatadores, descongestionantes)
 - Ingestão acidental de compostos baritados
 - Tratamento da anemia megaloblástica grave com vitamina B₁₂ ou ácido fólico
 - Fisiológico (p. ex., atletas altamente treinados)
- Dieta
 - Transtornos alimentares graves (p. ex., anorexia nervosa, bulimia)
 - Deficiência nutricional
- *Delirium tremens*
- Em recém-nascidos – asfixia, alcalose, acidose tubular renal, iatrogênico (glicose e insulina), diuréticos
- Principais causas de hipopotassemia com hipertensão
 - Diuréticos (p. ex., tiazídicos)
 - Aldosteronismo primário
 - Aldosteronismo secundário (doença renovascular, tumores produtores de renina)
 - Síndrome de Cushing
 - Hipertensão maligna
 - Acidose tubular renal.

► Limitações

- Artefatos laboratoriais
 - Hemólise durante a punção venosa, condições associadas à trombocitose ou leucocitose, separação incompleta do soro e coágulo, centrifugação dupla (nova centrifugação) dos tubos de coleta de sangue
 - Braço na posição elevada durante a coleta de sangue
 - Aplicação de betadina
 - Prescrição laboratorial de coleta (tubos com tampa roxa antes dos tubos para bioquímica sérica)
 - Coleta acima de via de acesso IV
 - Mistura vigorosa dos tubos
 - Técnicas de coleta
 - Punção traumática
 - Sistema de tubos pneumáticos: velocidade excessiva, recipientes não protegidos, agitação excessiva
 - Demora no processamento
 - Centrifugação em força G muito alta
 - Exposição aumentada ao calor na centrífuga
 - Resfriamento do sangue total depois de 2 h
 - Uso prolongado do torniquete e fechar a mão no momento da coleta de sangue
- O valor do potássio pode estar elevado em cerca de 15% na hemólise leve (Hb ≤ 50 mg/dℓ) e elevado em cerca de 30 a 50% na hemólise moderada (Hb > 100 mg/dℓ). Conseqüentemente, o estado do potássio pode ser avaliado em pacientes com hemólise discreta, mas não naqueles com hemólise moderada
- Ingestão nutricional excessiva ou rápida infusão de potássio
- Fármacos com alto conteúdo de potássio (p. ex., 1 milhão de unidades de penicilina G potássica contém 1,7 mmol de potássio)
- Transfusão de sangue velho.

Potássio, urina

► Definição

- Os níveis urinários de potássio mostram-se úteis na avaliação de pacientes com hipopotassemia inexplicável, equilíbrio eletrolítico e acidobásico. Se houver hipopotassemia, a excreção urinária ajuda a diferenciar as perdas renais das não renais. Uma excreção < 20 mmol/24 h mostra que a hipopotassemia não deriva de perda renal. Uma perda renal > 50 mmol/ℓ em um paciente hipertenso com hipopotassemia, sem uso de diurético, indica que é sugestiva de aldosteronismo primário ou secundário
- **Valores de referência:**
 - Urina de 24 h:
 - Homens:
 - < 10 anos: 17 a 54 mmol/dia
 - 10 a 14 anos: 22 a 57 mmol/dia
 - > 14 dias: 25 a 125 mmol/dia
 - Mulheres:

- 6 a 10 anos: 8 a 37 mmol/dia
 - 10 a 14 anos: 18 a 58 mmol/dia
 - > 14 anos: 25 a 125 mmol/dia
- Urina, amostra aleatória:
 - Homens: 13 a 116 mol/g de creatinina
 - Mulheres: 8 a 129 mmol/g de creatinina.

► Uso

- Avaliação de pacientes com hipopotassemia inexplicável, equilíbrio eletrolítico e acidobásico.

► Interpretação

Valores elevados

- Desidratação
- Aldosteronismo primário e secundário
- Acidose diabética
- Administração de mercuriais e diuréticos tiazídicos
- Administração de cloreto de amônio
- Acidose tubular renal
- Insuficiência renal crônica
- Inanição
- Síndrome de Cushing.

Valores diminuídos

- Insuficiência renal aguda
- Má absorção
- Estados de deficiência crônica de potássio
- Doença de Addison
- GN grave
- Pielonefrite
- Nefrosclerose.

► Limitações

- Os níveis urinários de potássio podem estar elevados com aumento nutricional (alimentos e/ou produtos medicinais), hiperaldosteronismo, acidose tubular renal, início de alcalose e outros distúrbios
- Com frequência, o nível urinário de cloreto é solicitado juntamente com o sódio e potássio com coleta cronometrada de urina. O hiato aniônico urinário $[Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)]$ ou $[(Na^+ + K^+) - (Cl^-)]$ é útil na avaliação inicial da acidose metabólica hiperclorêmica.

Pré-albumina

► Definição

- Esse tetrâmero proteico de 54 kDa é sintetizado no fígado, no plexo coriáceo, no SNC, na placenta, no intestino, no pâncreas e nas meninges. Contêm 2 locais de ligação para os hormônios tireóideos T_3 e T_4 e 2 locais de ligação para a proteína de ligação do retinol sérica. Esses diferentes locais de ligação não se superpõem
- Como proteína de transporte e de ligação dos hormônios tireóideos, a transtiretina liga-se a 10 a 15% da T_3 e T_4 séricas para transporte no sangue. No LCS, onde tipicamente não há albumina nem tireoglobulina, a transtiretina atua apenas como proteína de ligação do LCS para T_3 e T_4
- A presença de altas concentrações de transtiretina no LCS faz com que seja um indicador-chave de extravasamento de LCS pelas cavidades sinusais, pelos olhos e elas orelhas, quando ocorre TCE
- Outros nomes: pré-albumina (PA), pré-albumina de ligação da tiroxina (TBPA)
- **Valores de referência:** 18 a 40 mg/dℓ.

► Uso

- Avaliação do estado nutricional, nutrição parenteral total
- Indicador clínico do estado do fígado.

► Intepretação

Valores elevados

- Insuficiência renal crônica
- Doença de Hodgkin.

Valores diminuídos

- Inflamação
- Disfunção hepática
- Estados de deficiência proteica
- Câncer
- FC
- Doença crônica.

► Limitações

- Os esteroides anabolizantes, os corticosteroides e os androgênios aumentam os níveis de pré-albumina

- Os estrogênios e os contraceptivos orais diminuem os níveis de pré-albumina.

Pré-natal (triagem integrada/sequencial no 1º e no 2º trimestres)

► Definição

- A triagem integrada combina as triagens de 1º e 2º trimestres para fornecer um resultado após o término da triagem de 2º trimestre
- A triagem sequencial fornece o risco após o 1º trimestre se ele for superior a um ponto de corte específico, e fornece o risco combinado após o 2º trimestre se o risco do 1º trimestre não é mais alto do que o ponto de corte. Pode ser ainda dividido em triagem por etapas e contingente
 - Triagem por etapas: recomenda-se diretamente um exame complementar invasivo a mulheres cujo risco é superior a determinado ponto de corte depois da triagem do 1º trimestre, enquanto se recomenda a triagem do 2º trimestre para mulheres cujos riscos estão abaixo do ponto de corte
 - Triagem contingente: recomenda-se um exame complementar a mulheres de alto risco, enquanto se recomenda uma triagem de 2º trimestre para aquelas com risco intermediário; as mulheres de baixo risco não realizam nenhum teste adicional
 - Alguns centros preferem dividir as pacientes apenas em 2 grupos: aquelas com alto risco, para as quais se recomenda um exame invasivo; e aquelas que irão realizar testes de 2º trimestre.

► Uso

- Avaliação do risco para trissomia do 18, trissomia do 21 e defeitos do tubo neural
- A ultrassonografia no 1º trimestre também contribui para a detecção de outras anormalidades cromossômicas.

► Interpretação

- Cerca de 95% de detecção de trissomia do 21, com taxa de triagem positiva de 5%.

► Limitações

- As pacientes que não cooperam com os exames solicitados no 1º semestre podem não retornar para a realização dos exames do 2º semestre.

► Leitura sugerida

American College of Obstetrics and Gynecology. Practice Bulletin, Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists #77, Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities. 2007;109:217–227.

Driscoll DA and Gross S. Prenatal screening for aneuploidy, *N Engl J Med*. 2009;360:2556–2562.

Pré-natal, 1º trimestre

► Definição

- Realizado entre a 11ª e a 13ª semana de gestação, os exames no 1º trimestre combinam a determinação da idade gestacional e 2 marcadores bioquímicos séricos: a proteína plasmática associada à gravidez A (PAPP-A) e a β -hCG. Inclui também a medida da translucência nucal (TN) do feto.

► Uso

- Avaliação do risco de trissomia do 21.

► Interpretação

- TN aumentada associada à trissomia do 13, trissomia do 18, trissomia do 21, triploidia do 45,X e outras aberrações cromossômicas
- O perfil bioquímico da trissomia do 21 tipicamente apresenta nível elevado de β -hCG e nível diminuído de PAPP-A
- A trissomia do 18 caracteriza-se por redução da β -hCG e diminuição da PAPP-A
- A TN combinada com o perfil sérico materno detecta cerca de 85% das gestações com trissomia do 21, com taxa de triagem positiva de 5%.

► Limitações

- Não detecta defeitos do tubo neural
- Detecta menos gestações afetadas do que as modalidades combinadas de triagem no 1º e no 2º trimestres
- A medida da TN exige um profissional experiente em ultrassonografia.

Pré-natal, 2º trimestre

► Definição

- Realizado entre a 15ª e a 22ª semanas de gestação, os exames realizados no 2º trimestre da gravidez combinam a idade materna com 4 marcadores bioquímicos do soro: hCG, inibina A, AFP e estriol não conjugado para avaliar o risco de trissomias do 21 e do 18.

► Uso

- Avaliação do risco para trissomia do 21 (síndrome de Down), trissomia do 18 e defeitos do tubo neural aberto.

► Interpretação

- O perfil para trissomia do 21 tipicamente apresenta níveis elevados de hCG e de inibina A, com baixos níveis de AFP e estriol não conjugado
- A trissomia do 18 está associada a baixos níveis de hCG, AFP e estriol (A inibina A não contribui para o perfil de risco da trissomia do 18)
- Diferentes centros utilizam pontos de corte distintos, equilibrando a taxa de detecção em relação à quantidade de procedimentos invasivos realizados. Um ponto de corte de 1:270 (taxa de triagem positiva de cerca de 5%) detecta cerca de 80% das gestações de trissomia do 21 e trissomia do 18.

► Limitações

- Detecta menos gestações afetadas do que as modalidades de triagem combinadas do 1º semestre e 2º trimestre
- Não possibilita a tomada de decisão no 1º trimestre quanto ao término de uma gestação afetada.

Pressão parcial de dióxido de carbono (P_{CO_2}), sangue

► Definição

- A P_{CO_2} é uma medida da tensão ou pressão de dióxido de carbono dissolvido no sangue. A P_{CO_2} do sangue representa o equilíbrio entre a produção celular de CO_2 e a sua remoção ventilatória. Uma P_{CO_2} estável e normal indica que os pulmões estão removendo o CO_2 aproximadamente na mesma taxa de produção de

CO₂ pelos tecidos. Uma mudança da P_{CO2} indica uma alteração desse equilíbrio, habitualmente devido a uma mudança do estado ventilatório

• **Valores de referência:**

- Arterial: 35 a 45 mmHg
- Venoso: 41 a 51 mmHg.

► **Interpretação**

Valores elevados

- Acidose respiratória aguda
 - Depressão do centro respiratório
 - Sistema neuromuscular suprimido
 - Distúrbios pulmonares
 - Ventilação mecânica inadequada
- Acidose respiratória crônica
 - Diminuição da ventilação alveolar
 - Hipoventilação
- Compensação na alcalose metabólica.

Valores diminuídos

- Alcalose respiratória
 - Estimulação aumentada do centro respiratório
 - Estados hipermetabólicos
 - Hiperventilação mecânica
- Compensação na acidose metabólica.

► **Limitações**

- Condições respiratórias irão afetar primariamente a P_{CO2}, enquanto distúrbios metabólicos refletem-se inicialmente no HCO₃
- Os valores são ligeiramente mais baixos em decúbito dorsal
- A diferença entre sangue arterial e sangue venoso varia consideravelmente, dependendo da temperatura da pele, do tempo de estase e da atividade muscular.

Pressão parcial de oxigênio, sangue

► **Definição**

- A pressão parcial de oxigênio (P_{O2}) é uma medida da tensão ou pressão do oxigênio dissolvido no sangue. A P_{O2} do sangue arterial está principalmente relacionada com a capacidade dos pulmões de oxigenar o sangue do ar alveolar
- **Valores de referência:**
 - Arterial: > 80 a 95 mmHg (Tabela 2.72)
 - Venoso: 35 a 40 mmHg.

Tabela 2.72		P _{O2} arterial.
Idade (anos)		Faixa (mmHg)
0 a 14		> 95
15 a 30		> 96
31 a 50		> 91
51 a 70		> 85
71 a 110		> 80

► **Uso**

- Avaliação de pacientes com distúrbios pulmonares ou do equilíbrio acidobásico
- Monitoramento de pacientes com intoxicação por monóxido de carbono, metemoglobinemia ou variante de hemoglobina para saturação de O₂
- Controle de pacientes com respiradores mecânicos
- Antes de cirurgia torácica ou geral.

► **Interpretação**

Valores elevados

- Ventilação diminuída
 - Obstrução das vias respiratórias
 - Superdosagem de fármacos e substâncias
 - Distúrbios metabólicos (p. ex., mixedema, hipopotassemia)
 - Distúrbios neurológicos (p. ex., síndrome de Guillain-Barré, esclerose múltipla)
 - Distúrbios musculares (p. ex., distrofia muscular, polimiosite)
 - Anormalidades da parede torácica (p. ex., escoliose)
- Aumento do espaço morto nos pulmões (diminuição da perfusão maior que a da ventilação)
 - Doenças pulmonares (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC], asma, fibrose pulmonar, mucoviscidose)
 - Alterações da parede torácica que afetam o parênquima pulmonar (p. ex., escoliose)
- Produção aumentada (p. ex., sepse, febre, convulsões, cargas excessivas de carboidratos).

Valores diminuídos

- Hipoventilação (p. ex., obstrução crônica do fluxo de ar): causada por aumento do CO₂ alveolar, que desloca o O₂
- Hipoxia alveolar (p. ex., altitudes elevadas, inalação de gases)
- Anormalidades da difusão pulmonar (p. ex., doença pulmonar intersticial): o oxigênio suplementar melhora habitualmente a P_{O2}
- *Shunt* da direita para a esquerda: o oxigênio suplementar não tem nenhum efeito; exige pressão expiratória final positiva
 - Anomalias congênitas do coração e dos grandes vasos
 - Adquirida (p. ex., SARA)
- Desequilíbrio de ventilação-perfusão: o O₂ suplementar melhora habitualmente a P_{O2}
 - Obstrução do fluxo de ar (p. ex., DPOC, asma)
 - Inflamação intersticial (p. ex., pneumonia, sarcoidose)
 - Obstrução vascular (p. ex., embolia pulmonar)
- Diminuição da oxigenação venosa (p. ex., anemia)
- A cianose é claramente visível na presença de P_{O2} < 40 mmHg; pode ser observada com 50 mmHg, dependendo da pigmentação da pele.

► Limitações

- O sangue capilar não é apropriado para a estimativa de valores arteriais elevados de P_{O2}
- Os valores medidos a 37°C precisam ser corrigidos para a verdadeira temperatura do paciente
- Os fármacos que causam depressão respiratória, como, por exemplo, barbitúricos, diazepam, heroína, meperidina e midazolam, provocam diminuição da P_{O2}.

Progesterona

► Definição

- Hormônio sintetizado pelos ovários; níveis baixos na fase folicular, porém com aumento para 10 a 40 mg/dia durante a fase lútea e níveis de ≤ 300 mg/dia caso ocorra gravidez
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.73.

Tabela 2.73		Valores de referência da progesterona.	
Grupo de referência	n	Média (ng/mL)	Faixa (ng/mL)
Homens	50	0,36	0,14 a 2,06
Mulheres			
Meio da fase folicular	14	0,69	0,31 a 1,52
Meio da fase lútea	13	11,42	5,16 a 18,56
Pós-menopausa	49	0,25	< 0,08 a 0,78
Gravidez			
1º trimestre	34	22,17	4,73 a 50,74
2º trimestre	29	29,73	19,41 a 45,30

► Uso

- Detecção da ovulação na avaliação da função do corpo lúteo
- Monitoramento de pacientes que têm ovulação durante a indução com hCG, gonadotropina menopáusica humana, hormônio liberador de FSH/IH ou clomifeno
- Para avaliar pacientes com risco de aborto precoce.

► Interpretação

Valores elevados

- Fase lútea do ciclo menstrual
- Cistos lúteos do ovário; tumores ovarianos (p. ex., arrenoblastoma)
- Tumores suprarrenais
- HSRC causada por deficiência de 21-hidroxilase, 17-hidroxilase e 11-beta hidroxilase
- Gravidez molar.

Valores diminuídos

- Amenorreia
- Ameaça de aborto (algumas pacientes)
- Morte fetal
- Toxemia da gravidez
- Agenesia gonádica.

Proinsulina

► Definição

- A insulina é formada por processo enzimático nos grânulos secretores das células beta do pâncreas. Normalmente, o nível de proinsulina corresponde a ≤ 20% da insulina total
- A proinsulina é incluída no imunoensaio da insulina total, e a separação exige uma técnica especial
- **Valores de referência:** 2,0 a 2,6 pmol/ℓ.

► Uso

- A razão proinsulina: insulina é usada como marcador indireto de função das células beta.

► Interpretação

- O tumor insulinoma pode secretar predominantemente insulina ou proinsulina
- Níveis de proinsulina > 30% da insulina sérica depois de uma noite de jejum sugerem insulinoma
- A proinsulina está elevada na hipoglicemia factícia devido ao uso de sulfonilureias
- A proinsulina está elevada na hiperproinsulinemia familiar – mutação heterozigota que afeta a clivagem da proinsulina, resultando em secreção de quantidades excessivas de proinsulina
- DM do tipo II.

► Limitações

- A proinsulina também pode estar aumentada na doença renal
- A elevação da razão proinsulina:insulina correlaciona-se com diminuição da resposta da doença aguda à glicose em diabéticos do tipo 2.

Prolactina

► Definição

- A prolactina é um polipeptídeo de cadeia simples composto de 198 aminoácidos e secretada pelas células da adeno-hipófise. A secreção de prolactina é controlada pelo hipotálamo principalmente por meio da liberação do fator inibidor da prolactina (dopamina) e fator liberador de prolactina (serotonina). O TRH estimula a secreção de prolactina e mostra-se útil como teste provocativo para avaliar as reservas de prolactina e a sua secreção anormal pela hipófise
- A principal função fisiológica da prolactina consiste em estimular e manter a lactação em mulheres
- **Valores de referência:**
 - Homens: 2,64 a 13,13 $\mu\text{g}/\ell$
 - Mulheres com < 50 anos (pré-menopausa): 3,34 a 26,72 $\mu\text{g}/\ell$
 - Mulheres com > 50 anos (pós-menopausa): 2,74 a 19,64 $\mu\text{g}/\ell$.

► Uso

- Auxilia na avaliação de tumores hipofisários, amenorreia, galactorreia, infertilidade e hipogonadismo
- Monitoramento da terapia de tumores produtores de prolactina.

► Interpretação

Valores elevados

- Amenorreia/galactorreia
 - 10 a 25% das mulheres com galactorreia e menstruação normal
 - 10 a 15% das mulheres com amenorreia sem galactorreia
 - 75% das mulheres com galactorreia e amenorreia/oligomenorreia
 - Responsável por 15 a 30% dos casos de amenorreia em mulheres jovens
- Lesões hipofisárias (p. ex., prolactinoma, secção do pedículo hipofisário, síndrome da sela vazia, 20 a 40% dos pacientes com acromegalia, \leq 80% dos pacientes com adenomas cromóforos); as concentrações são habitualmente > 200 $\text{ng}/\text{m}\ell$
- Lesões hipotalâmicas (p. ex., sarcoidose, granuloma eosinofílico, histiocitose X, TB, glioma, craniofaringioma); as concentrações são habitualmente > 200 $\text{ng}/\text{m}\ell$
- Outras doenças endócrinas:
 - Cerca de 20% dos casos de hipotireoidismo (2ª causa mais comum de hiperprolactinemia). Consequentemente, os níveis séricos de TSH e de T_4 devem ser sempre determinados
 - Doença de Addison
 - Ovários policísticos
 - Excesso de glicocorticoides – prolactina normal ou moderadamente elevada
- Produção ectópica de prolactina (p. ex., carcinoma broncogênico, carcinoma de células renais, teratomas ovarianos, leucemia mieloide aguda)
- Crianças com precocidade sexual – pode estar elevada na faixa puberal
- Causas neurogênicas (p. ex., amamentação e estimulação das mamas, lesões da medula espinal, lesões da parede torácica, como herpes-zóster)
- Estresse (p. ex., cirurgia, hipoglicemia, exercício vigoroso, crises convulsivas)
- Gravidez (elevações de 8 a 20 vezes o normal por ocasião do parto; normaliza-se dentro de 2 a 4 semanas após o parto, a não ser que ocorra aleitamento)
- Lactação
- Insuficiência renal crônica (20 a 40% dos casos; torna-se normal após transplante renal bem-sucedido, mas não após hemodiálise)
- Insuficiência hepática (devido à depuração diminuída de prolactina)
- Causas idiopáticas (algumas provavelmente representam casos iniciais de microadenoma demasiado pequeno para ser detectado por TC)
 - Fármacos – causa mais comum; em geral, normaliza-se algumas semanas após a interrupção do fármaco; as concentrações são habitualmente de 20 a 100 $\text{ng}/\text{m}\ell$
 - Neurolépticos (p. ex., fenotiazinas, tioxantenos, butirofenonas)
 - Antipsicóticos (p. ex., proclorperazina, clorpromazina, trifluoperazina, tioridazina, haloperidol)
 - Antagonistas da dopamina (p. ex., metoclopramida, sulpirida)
 - Opiáceos (morfina, metadona)
 - Reserpina
 - Alfametildopa (Aldomet[®])
 - Estrogênios e contraceptivos orais
 - Hormônio liberador de tireotropina
 - Anfetaminas
 - Isoniazida.

Valores diminuídos

- Hipopituitarismo: necrose hipofisária pós-parto (síndrome de Sheehan), hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático

- Fármacos
 - Agonistas da dopamina
 - Derivados do esporão do centeio (mesilato de bromocriptina, maleato de lisurida)
 - Levodopa, apomorfina, clonidina.

► Limitações

- A secreção normal de prolactina varia com o tempo, de modo que os níveis séricos de prolactina são 2 a 3 vezes mais altos à noite do que durante o dia
- A meia-vida biológica da prolactina é de aproximadamente 20 a 50 min. Os níveis séricos de prolactina durante o ciclo menstrual são variáveis e, em geral, exibem elevações discretas no meio do ciclo
- Os níveis de prolactina em indivíduos normais tendem a aumentar em resposta a estímulos fisiológicos, incluindo sono, exercício, estimulação dos mamilos, relação sexual, hipoglicemia, gravidez e estresse cirúrgico
- Os valores de prolactina que ultrapassam os valores de referência podem ser em consequência à macroprolactina (prolactina ligada à imunoglobulina). A macroprolactina deve ser avaliada na ausência de sinais e sintomas de hiperprolactinemia, ou quando os exames de imagem da hipófise não fornecem informações.

Proteína (total), soro

► Definição

- A proteína sérica total refere-se à soma da concentração das proteínas circulantes. A determinação da proteína total no soro é um exame de sangue que mede as quantidades de proteína total, albumina e globulina no sangue
- As quantidades de albumina e de globulina também são comparadas (razão albumina:globulina). Em condições normais, existe um pouco mais de albumina do que de globulina, e a razão é > 1 . Uma razão de < 1 ou bem maior que > 1 pode fornecer indícios sobre problemas orgânicos
- **Valores de referência:**
 - 0 a 7 dias: $> 4,6$ a $7,0$ g/dℓ
 - 7 dias a 1 ano: $4,4$ a $7,5$ g/dℓ
 - 1 a 3 anos: $5,5$ a $7,5$ g/dℓ
 - 3 anos até a idade adulta: $6,0$ a $8,0$ g/dℓ.

► Uso

- Diagnóstico e tratamento de doenças que acometem o fígado, os rins ou a medula óssea, bem como outros distúrbios metabólicos ou nutricionais
- Triagem para deficiências nutricionais e gamopatias.

► Interpretação

Valores elevados

- Hipergamaglobulinemias (monoclonal ou policlonal; ver seções adiante)
- Estados hipovolêmicos.

Valores diminuídos

- Deficiência nutricional (p. ex., má absorção, Kwashiorkor, marasmo)
- Síntese diminuída ou ineficaz de proteínas (p. ex., doença hepática grave, agamaglobulinemia)
- Perda aumentada
 - Doença renal (p. ex., síndrome nefrótica)
 - Doença GI (p. ex., enteropatias perdedoras de proteína, ressecção cirúrgica)
 - Doença dermatológica grave (p. ex., queimaduras, pênfigo vulgar, eczema)
 - Perda de sangue, plasmaférese
- Catabolismo aumentado (p. ex., febre, inflamação, hipertireoidismo, neoplasia maligna, doenças crônicas)
- Dilucional (p. ex., líquidos IV, SIHAD, intoxicação hídrica)
- 3º trimestre de gravidez.

► Limitações

- As proteínas falsamente elevadas (pseudo-hiperproteinemia) podem ser causadas por hemoconcentração, devido à desidratação ou ao ressecamento da amostra
- A postura ortostática por várias horas após levantar-se aumenta as proteínas totais, bem como vários outros analitos.

Proteína (total), urina

► Definição

- A urina normal contém até 150 mg (1 a 14 mg/dℓ) de proteína por dia. Essa proteína origina-se da ultrafiltração do plasma
- A presença de quantidades aumentadas de proteínas na urina é denominada proteinúria e constitui a primeira indicação de doença renal. A proteinúria pode ser classificada em 3 tipos:
 - Pré-renal: proteinúria por “transbordamento”, com aumento das proteínas de baixo peso molecular no plasma, que passam para a urina (proteínas normais, reagentes de fase aguda, imunoglobulinas de cadeia leve)
 - Renal
 - Proteinúria glomerular: defeito na barreira de filtração glomerular. Pode ser seletivo ou não seletivo para diferentes proteínas
 - Proteinúria tubular: defeito da reabsorção tubular; aumento das proteínas de baixo peso molecular
 - Pós-renal: proteínas produzidas pelo trato urinário; durante inflamação, neoplasia maligna ou lesão
- **Valores de referência:**
 - Urina de 24 h: < 150 mg/dia
 - Amostra aleatória de urina: < 200 mg/g de creatinina.

► Uso

Avaliação da proteinúria (Tabela 2.74) (p. ex., após exame de urina em que se detecta a presença de proteinúria)

- Avaliação de doenças renais, incluindo proteinúria que complica o DM e síndromes nefróticas
- Pesquisa de outras doenças renais, incluindo hipertensão maligna, GN, TTP, doenças do colágeno, toxemia da gravidez, nefrotoxicidade de fármacos, reações de hipersensibilidade, reações alérgicas e lesões tubulares renais
- Tratamento do mieloma e avaliação da hipoproteinemia.

► Interpretação

Valores elevados

- Síndrome nefrótica
- Neuropatia diabética.
- Gamopatas monoclonais, como mieloma múltiplo e outros distúrbios mieloproliferativos ou linfoproliferativos
- Absorção tubular renal anormal
 - Síndrome de Fanconi
 - Intoxicação por metais pesados
 - Doença falciforme
- Neoplasias malignas do trato urinário
- Condições inflamatórias, degenerativas e irritativas do trato urinário inferior
- Após exercício.

► Limitações

- A urina altamente alcalina produz resultados falso-negativos
- Não é confiável para quantificação das cadeias leves de imunoglobulinas na urina.

Tabela 2.74	Diretrizes da National Kidney Foundation para avaliação da proteinúria.
	<ul style="list-style-type: none">• Diretrizes para adultos e crianças<ul style="list-style-type: none">• Na maioria das circunstâncias, devem ser usadas amostras de urina aleatórias para detectar e monitorar a proteinúria em crianças e adultos• Em geral, não é necessário obter uma coleta de urina programada (durante a noite ou de 24 h) para essas avaliações em crianças ou adultos• As primeiras amostras pela manhã são preferidas, porém as amostras aleatórias são aceitáveis se não foi coletada a primeira urina pela manhã• Na maioria dos casos, a triagem com tiras reagentes é aceitável para a detecção de proteinúria:<ul style="list-style-type: none">• O padrão das tiras reagentes para urina é aceitável para detecção de níveis urinários elevados de proteínas totais• As tiras reagentes específicas para albumina são aceitáveis para detecção de albuminúria• Nos pacientes com tira reagente positiva (1+ ou mais), deve-se obter a confirmação da proteinúria por medição quantitativa (razão proteína:creatinina ou razão albumina:creatinina) dentro de 3 meses• Nos pacientes com 2 ou mais testes quantitativos, com intervalos de 1 a 2 semanas, deve-se estabelecer o diagnóstico de proteinúria persistente, devendo-se proceder a maior avaliação e tratamento da doença renal crônica• O monitoramento da proteinúria em pacientes com doença renal crônica deve ser efetuado com medicações quantitativas• Diretrizes específicas para adultos<ul style="list-style-type: none">• Quando se efetua uma triagem de adultos com risco aumentado de doença renal crônica, a albumina deve ser determinada em uma amostra aleatória de urina usando:<ul style="list-style-type: none">• Tira reagente específica para albumina• Razão albumina:creatinina• Quando se efetua o monitoramento da proteinúria em adultos com doença renal crônica, a razão proteína:creatinina em amostras de urina isoladas deve ser medida usando:<ul style="list-style-type: none">• Razão albumina:creatinina• A razão proteína total:creatinina é aceitável se a razão albumina:creatinina estiver elevada (> 500 a 1.000 mg/g)• Diretrizes específicas para crianças não diabéticas<ul style="list-style-type: none">• Quando crianças são submetidas à triagem para doença renal crônica, deve-se medir a proteína total na urina em uma amostra aleatória de urina, usando:<ul style="list-style-type: none">• Tira reagente padrão para urina• Razão proteína total:creatinina• A proteinúria ortostática precisa ser excluída por determinações repetidas na primeira amostra da manhã, quando o achado inicial de proteinúria é obtido em amostra aleatória• Quando se efetua o monitoramento de proteinúria em crianças com doença renal crônica, a razão proteína total:creatinina deve ser medida em amostras aleatórias de urina• Diretrizes específicas para crianças com diabetes<ul style="list-style-type: none">• A triagem e o monitoramento de crianças pós-puberais com diabetes de 5 anos ou mais de duração devem seguir as diretrizes para adultos• A triagem e o monitoramento de outras crianças com diabetes devem seguir as diretrizes para crianças sem diabetes. <p>Fonte: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p5_lab_g5.htm</p>

Proteína β-traço

► Definição

- A proteína β-traço é também conhecida como BTP ou prostaglandina D sintase do tipo lipocalina
- Esse exame não é atualmente realizado em muitos laboratórios de análises clínicas
- A BTP, uma glicoproteína de baixo peso molecular livremente filtrada através da membrana basal glomerular e com eliminação não renal mínima, é um marcador ideal para a TFG. Foi constatado ser a BTP um marcador mais sensível de TFG do que a creatinina em pacientes com doença renal crônica (DRC), em receptores de transplante de rim e em crianças
- **Valores de referência:** 0,40 a 0,74 mg/ℓ.

► Uso

- Marcador alternativo para a TFG em crianças, bem como no DM e em várias doenças renais
- Diagnóstico precoce de fístula liquórica, em que serve como marcador acurado de extravasamento do LCS (por nefelometria).

► Leitura sugerida

Pöge U, et al. β -trace protein is an alternative marker for GFR in renal transplantation patients. *Clin Chem*. 2005;51:1531.

Proteína C

► Definição

- A proteína C é um inibidor da coagulação dependente de vitamina K que, em sua forma ativada, a proteína C ativada (PCA), inibiria a atividade dos fatores V e VIII por meio de proteólise. A proteína C é sintetizada principalmente no fígado. A sua deficiência congênita leva a uma alta incidência de trombose venosa. Em virtude de sua meia-vida curta, medida em horas, a instituição de terapia com antagonista da vitamina K resulta em declínio muito rápido dos níveis de proteína C em indivíduos normais. Nos indivíduos heterozigotos, essa terapia pode resultar em níveis muito baixos de atividade da proteína C – que se aproximam de 0%, com alto risco de trombose venosa e necrose por cumarínicos
- **Valores de referência:** 70 a 140%.

► Uso

- O nível de proteína C funcional é determinado em casos de suspeita de trombofilia congênita, como pacientes com tromboembolia venosa não provocada, particularmente em locais incomuns
- A determinação do antígeno da proteína C discrimina entre deficiência de proteína C do tipo I (diminuição concordante dos ensaios funcionais e imunológicos) e deficiência do tipo II, em que o nível de antígeno está normal. Essa diferença não tem implicação clínica conhecida.

► Interpretação

Valores elevados

- Diabetes
- Síndrome nefrótica
- Cardiopatia isquêmica
- Gravidez
- Contraceptivos orais
- Terapia com heparina
- Idade avançada.

Valores diminuídos

- Deficiência heterozigota congênita de proteína C, que é de caráter autossômico com penetrância variável, com prevalência de 1/500 de origem europeia. A deficiência homozigota resulta em tromboembolias maciças e potencialmente fatais em recém-nascidos (púrpura fulminante)
- Adquirida: doença hepática; deficiência de vitamina K ou uso de antagonistas de vitamina K, terapia com L-asparaginase, CID, reação de fase aguda (trombótica, inflamatória, cirúrgica).

► Limitações

- Os níveis de fator VIII altamente elevados produzem determinações falsamente mais baixas de proteína C
- O anticoagulante lúpico pode elevar falsamente os níveis de proteína C.

Proteína C reativa, alta sensibilidade

► Definição

- A proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-hs ou PCR cardíaca) é um reagente de fase aguda, produzido pelos hepatócitos e induzido pela liberação de interleucina 1 e 6
- Reflete a ativação da inflamação sistêmica. Sabe-se que os níveis sanguíneos de PCR aumentam rapidamente de seus valores basais normais para 50 mg/dℓ, como parte da resposta inflamatória inespecífica do corpo à infecção ou lesão
- O teste da PCR-hs é mais sensível do que o teste padrão de PCR
- **Valores de referência:** < 0,3 mg/dℓ (Tabela 2.75).

Tabela 2.75	Classificação de risco cardiovascular pela proteína C reativa (PCR).*
Nível de risco	PCR (mg/ℓ)
Baixo	< 1,0
Médio	1,0 a 3,0
Alto	> 3,0

*Diretrizes de avaliação do risco de doença cardiovascular pela PCR recomendadas pelos CDC e pela American Heart Association (CDC/AHA).
Fonte: Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW *et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107:499-511.

► Uso

- Avaliação de risco para doença cardiovascular: acredita-se que a doença cardíaca seja o resultado final de uma inter-relação entre pequenas alterações do endotélio cardiovascular e a resposta inflamatória correspondente a essas alterações
 - A PCR-hs é um fator de risco independente para doença cardiovascular, AVE e doença vascular periférica. Contribui para o valor preditivo do colesterol total e HDL-colesterol para eventos futuros
 - A PCR-hs pode ser útil como marcador independente de prognóstico para eventos recorrentes em pacientes com coronariopatia estável ou síndrome coronariana aguda. Evidências recentes que sustentam essa aplicação potencial demonstraram que os níveis basais elevados de PCR em indivíduos sem história de doença cardíaca estão associados a uma incidência aumentada de eventos cardíacos subsequentes
- Determinação do risco de hipertensão arterial: a PCR-hs foi descrita como fator de risco para hipertensão arterial.

► Interpretação

- A PCR-hs aparece dentro de 24 a 48 h, alcança um valor máximo em 72 h e torna-se negativa depois de 7 dias; correlaciona-se com os níveis máximos de CK-MB, porém o pico da PCR ocorre 1 a 3 dias mais tarde
- A ausência de normalização da PCR indica lesão tecidual do coração ou de outro órgão. A ausência de elevação da PCR levanta a probabilidade de necrose nos 2 a 10 dias precedentes. A PCR está habitualmente normal em pacientes com angina instável, na ausência de necrose tecidual e com troponina T normal (< 0,1 ng/mL)
- O pico da PCR-hs correlaciona-se com o pico da CK-MB após IAM. A PCR pode permanecer elevada durante pelo menos 3 meses após IAM.

Valores elevados

- Lesão inflamatória aguda ou crônica
- Lesão ou necrose tecidual
- Isquemia ou infarto de outros tecidos
- Infecções, inflamação, lesão tecidual ou necrose (possível)
- Síndrome metabólica
- Hipertensão arterial
- Tumores malignos (mas não benignos), particularmente de mama, pulmão e trato GI
- Pancreatite
- Pós-cirurgia
- Queimaduras, traumatismo
- Leucemia: febre, crise blástica, ou fármacos citotóxicos
- Tabagismo
- Terapia hormonal, estrogênio e progesterona.

Valores diminuídos

- Exercícios físicos e perda de peso
- Consumo moderado de álcool etílico
- Fármacos (p. ex., estatinas, fibratos, niacina).

► Limitações

- As diferenças de raça e gênero afetam os níveis de PCR. Um estudo indica que os indivíduos negros apresentam níveis mais elevados do que os indivíduos brancos, e as mulheres apresentam níveis mais elevados do que os homens.

► Leitura sugerida

Khera A, McGuire DK., Murphy, et al. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46: 464–469.

Pearson TA, George A, Mensah R, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A Statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107:499–511.

Proteína de ligação do fator de crescimento insulino-símile-3 (IGFBP-3)

► Definição

- Esse peptídeo de 264 aminoácidos (peso molecular de 29 kDa) é produzido pelo fígado. É o mais importante de um grupo de IGFBP, que transporta e controla a biodisponibilidade e a meia-vida dos fatores de crescimento insulino-símiles (IGF), em particular o IGF-1. Além de sua função de ligação do IGF, a IGFBP-3 também exerce efeitos intrínsecos de regulação do crescimento, que ainda não estão totalmente elucidados, mas que despertaram interesse quanto a um possível papel da IGFBP-3 como marcador tumoral prognóstico
- Outro nome: proteína de ligação da somatomedina C
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.76.

Tabela 2.76		Valores de referência para a IGFBP-3.
Idade (em anos, a não ser que especificado de outro modo)		Valores de referência (µg/mL)
0 a 15 dias		0,5 a 1,4
1		0,7 a 3,6
2		0,8 a 3,9
3		0,9 a 4,3
4		1,0 a 4,7
5		1,1 a 5,2
6		1,3 a 5,6
7		1,4 a 6,1
8		1,6 a 6,5
9		1,8 a 7,1
10		2,1 a 7,7
11		2,4 a 8,4
12		2,7 a 8,9
13		3,1 a 9,5
14		3,3 a 10
15		3,5 a 10
16		3,4 a 9,5
17		3,2 a 8,7
18		3,1 a 7,9
19		2,9 a 7,3
20		2,9 a 7,2
21 a 25		3,4 a 7,8
26 a 30		3,5 a 7,6

31 a 35	3,5 a 7,0
36 a 40	3,4 a 6,7
41 a 45	3,3 a 6,6
46 a 50	3,3 a 6,7
51 a 55	3,4 a 6,8
56 a 60	3,4 a 6,9
61 a 65	3,2 a 6,6
66 a 70	3,0 a 6,2
71 a 75	2,8 a 5,7
76 a 80	2,5 a 5,1
81 a 85	2,2 a 4,5

► Uso

- Diagnóstico de distúrbios do crescimento
- Diagnóstico da deficiência de hormônio do crescimento no adulto
- Monitoramento do tratamento com hormônio de crescimento humano recombinante
- Possível adjuvante do IGF-I e do hormônio do crescimento no diagnóstico e acompanhamento da acromegalia e do gigantismo.

► Interpretação

Valores elevados

- Produção excessiva de GH
- Terapia excessiva com rhGH
- Insuficiência renal crônica.

Valores diminuídos

- Deficiência de GH
- Resistência do GH
- Jejum/desnutrição crônica
- Insuficiência hepática
- DM.

► Limitações

- Os valores de referência para o IGF-I e a IGFBP-3 dependem altamente da idade, e os resultados sempre devem ser interpretados dentro do contexto da idade do paciente
- Algumas vezes, podem ocorrer resultados discrepantes da IGFBP-3 e do IGF-I, devido à doença hepática e renal; entretanto, isso não é comum, e esses resultados devem alertar o laboratório e o médico quanto à possível ocorrência de erro pré-analítico ou analítico
- No momento atual, a IGFBP-3 não pode ser usada de modo confiável como marcador prognóstico no câncer de mama, cólon, próstata ou pulmão
- Os ensaios para IGFBP-3 exibem uma variabilidade significativa entre práticas e fabricantes. A comparação direta dos resultados obtidos por diferentes ensaios é problemática. Prefere-se uma redefinição dos valores basais do paciente se houver mudança dos ensaios.

Proteína S

► Definição

- A proteína S é uma proteína plasmática sintetizada no fígado, que depende da vitamina K para a sua funcionalidade. Desempenha uma função anticoagulante, atuando como cofator da proteína C ativada. Juntas, essas proteínas inibem as atividades dos fatores V e VIII ativados
- A proteína S circula em uma forma livre, a proteína S livre (cerca de 40% da proteína), onde reside a principal função de cofator, e na forma ligada ao C4b do complemento, a proteína S ligada. A forma ligada também pode desempenhar um papel no mecanismo de anticoagulação natural, e essa possibilidade está sendo objeto de investigação ativa
- **Valores de referência:** “livre” ou “total”
- Proteína S livre (medida funcionalmente): 60 a 140% nos homens, ligeiramente mais baixa em mulheres; todavia, aumenta com a idade
- Proteína S total (medida como antígeno por imunoensaio enzimático): 60 a 140%, mais baixa nas mulheres; todavia, aumenta com a idade
- Durante o primeiro ano de vida, a PS total está baixa (o nível de PS livre é idêntico ao de adultos). Os níveis de PS total do adulto são alcançados em torno de 1 ano de vida.

► Uso

- A proteína S, tanto livre quanto total, deve ser solicitada em pacientes com trombose venosa não provocada (ver Capítulo 10)
- A proteína S não deve ser realizada em pacientes submetidos à terapia com antagonistas da vitamina K. É necessário aguardar 2 semanas após a interrupção da terapia
- É aconselhável solicitar a medição da proteína S juntamente com a proteína C, visto que ambas são afetadas pela terapia com antagonistas da vitamina K; entretanto, apresentam meias-vidas diferentes. A comparação das duas facilita a interpretação
- Se o ensaio funcional para proteína S livre estiver diminuído, recomenda-se o imunoensaio para proteína S livre para confirmação.

► Interpretação

Valores diminuídos

- Condição congênita. A prevalência da deficiência congênita de proteína S é de 1 em 500 na população branca. Predis põe à tromboembolia venosa. O tipo homozigoto raro pode causar púrpura fulminante neonatal grave
 - Adquirida: anticoagulantes orais ou deficiência de vitamina K; gravidez, terapia de reposição hormonal, contraceptivos orais; idade jovem; doença hepática; situações de reação de fase aguda (diminuição da proteína S livre, porém com aumento da proteína S total); proteinúria; CID; terapia com L-asparaginase.

► Limitações

- O fator VIII muito elevado (> 250%) diminui a atividade da proteína S
- O fator reumatoide em altos títulos pode levar a uma superestimativa da proteína S
- A heparina (até 1 UI/ml), os níveis elevados de bilirrubina ou o sangue hemolisado não interferem nas medições; entretanto, podem-se observar valores elevados artificialmente durante a terapia com altas doses de heparina.

Proteína, líquido cerebrospinal

► Definição

- A concentração de proteína do LCS constitui um dos indicadores mais sensíveis de patologia dentro do SNC
- **Valores de referência:** 15 a 45 mg/dℓ.

► Uso

- Para detectar aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica às proteínas plasmáticas
- Para detectar a produção intratecal aumentada de imunoglobulinas.

► Interpretação

Valores elevados

- Meningite bacteriana
- Tumor cerebral
- Abscesso cerebral
- Meningite asséptica
- Esclerose múltipla
- Hemorragia cerebral
- Epilepsia
- Alcoolismo agudo
- Neurosífilis.

Valores diminuídos

- Punção lombar repetida ou extravasamento crônico, em que ocorre perda de LCS maior do que o normal
- Algumas crianças entre 6 meses e 2 anos de idade
- Intoxicação hídrica aguda
- Minoria de pacientes com hipertensão intracraniana idiopática.

► Limitações

- Os níveis e proteína do LCS não caem na hipoproteinemia
- Os valores de referência dependem um pouco da técnica e variam de laboratório para laboratório
- São observadas quantidades excessivas de proteínas do LCS na síndrome de Froin, em amostras coaguladas, na xantocromia ou presença de sangue livre
- Em prematuros, valores de > 130 mg/dℓ podem ser observados em determinadas ocasiões.

Proteínas séricas, eletroforese/imunofixação das

► Definição

- A eletroforese das proteínas séricas (EPS) é um método de separação física das moléculas de proteína, com base em sua carga. Alterações que ocorrem tanto na qualidade quanto na natureza das proteínas, quando determinadas pela EPS, possibilitam ao médico detectar e monitorar vários estados fisiopatológicos. A EPS, ampliada por procedimentos de acompanhamento, como quantificação das proteínas e imunofixação (IF), fornece a melhor ferramenta para triagem geral do estado de saúde no ser humano
- As gamopatias monoclonais compreendem um grupo de distúrbios caracterizados pela proliferação de um único clone de plasmócitos, o qual produz uma proteína imunologicamente homogênea, que costuma ser designada como paraproteína ou proteína monoclonal (proteína M)
- A EPS é habitualmente realizada por eletroforese em gel de agarose ou pelo método eletroforético de zona capilar. Trata-se do método recomendado para a detecção de proteína M. Quando detectada, a proteína M pode ser então quantificada por meio de um traçado densitométrico do gel
- Nas metodologias eletroforéticas (agarose ou de zona capilar), as proteínas são classificadas pela sua posição final, uma vez concluída a eletroforese, em 5 regiões gerais: albumina, alfa-1, alfa-2, beta e gama. As várias classes de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE) exibem habitualmente mobilidade gama e ocupam a maior parte da região gama; entretanto, podem ser também encontradas nas regiões betagama e beta e, em certas ocasiões, podem estender-se na área da alfa-2-globulina
- Outros nomes: eletroforese das proteínas séricas (EFPS)
- **Valores de referência:**
 - EPS:
 - Albumina: 3,5 a 5,0 g/dℓ
 - Alfa-1 globulina: 0,1 a 0,3 g/dℓ
 - Alfa-2 globulina: 0,5 a 1,0 g/dℓ
 - Betaglobulina: 0,5 a 0,9 g/dℓ
 - Gamaglobulina: 0,6 a 1,4 g/dℓ
 - IF: nenhuma proteína monoclonal detectada.

► Uso

- Monitoramento de pacientes com gamopatias monoclonais
- Diagnóstico de gamopatias monoclonais, quando usada em associação à imunofixação
- Exame complementar no diagnóstico de doença hepática, hipogamaglobulinemias e hipergamaglobulinemias, estados inflamatórios, neoplasias, doença renal e distúrbios GI
- A EPS também deve ser considerada quando o paciente apresenta níveis séricos elevados de proteínas totais ou sinais e sintomas inexplicáveis, sugestivos de

distúrbio plasmocitário. Incluem qualquer um ou mais dos seguintes:

- Elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) ou da viscosidade do soro
- Anemia inexplicada, dor lombar, fraqueza ou fadiga
- Osteopenia, lesões osteolíticas ou fraturas espontâneas
- Insuficiência renal com sedimento urinário discreto
- Proteinúria maciça em paciente com mais de 40 anos de idade
- Hipercalemia
- Hipergamaglobulinemia
- Deficiência de imunoglobulina
- Proteinúria de BJ
- Neuropatia periférica inexplicada
- Infecções recorrentes.

► Interpretação

Valores elevados

• Albumina

- Habitualmente em pacientes hospitalizados, hemoconcentração, perfusão de albumina
- Indivíduos normais: sem importância clínica
- Bisalbuminemia (banda dupla), permanente
- Bisalbuminemia, adquirida, transitória
 - Antibióticos betalactâmicos em altas doses (formação de complexos)
 - Hiperbilirrubinemia (icterícia, complexada com bilirrubina)
 - Azotemia (ureia e outros compostos nitrogenados no sangue)
 - Pancreatite, fístulas pancreáticas ou ascite (lise da albumina por enzimas pancreáticas)

• Alfa-1 globulina

- Distúrbios inflamatórios agudos
- Alcoolismo grave
- Alguns distúrbios hepáticos
- Bandas duplas (fenótipos AAT)

• Alfa-2 globulina

- Síndromes inflamatórias
- Síndrome nefrótica
- Estimulação estrogênica aumentada
- Bandas duplas nas seguintes condições:
 - Fenótipos de haptoglobina (Hp) (sem importância clínica)
 - Hemólise (complexo Hb-Hp)
 - Betalipoproteínas de migração anormal (amostras velhas)

• Betaglobulina

- Hiperlipoproteinemias, formas primária e secundária
- Anemia ferropriva
- Estrogênio, gravidez ou esteroides anabolizantes
- Comigração com transferrina, Hb (em excesso à quantidade ligada nos complexos Hb-Hp)
- Inflamação aguda (fase mais tardia)
- Imunoglobulinas monoclonais (presença frequente de IgA)
- Bandas duplas
 - Fenótipos de transferrina (diferentes graus de sialação)
 - Alcoólicos

• Gamaglobulina

- Gamopatia policlonal: infecções subagudas, crônicas (AIDS, infecções hepáticas, doença hepática crônica associada à ponte de betagama e a distúrbios autoimunes)
- Banda estreita: componente monoclonal, gamopatia monoclonal de significado indeterminado, fibrinogênio, PCR
- 2 bandas estreitas:
 - Gamopatias biclonais ou duplas
 - > 2 bandas: hipergamaglobulinemia oligoclonal (encontrada em baixa concentração, transitória, resultando em processos policlonais); autoimune, infecções virais, bacterianas e parasitárias; restauração da síntese de imunoglobulinas dos imunossupressores, 15% do normal (sem importância clínica).

Valores diminuídos

• Albumina

- Analbuminemia congênita
- Deficiência nutricional
- Síntese diminuída
- Insuficiência hepatocelular, lesão hepática (cirrose, hepatite)
- Perda orgânica, tecidual
- Urinária (síndrome nefrótica), cutânea (queimaduras excessivas), excreção urinária na gravidez
- Hipermetabolismo
- Distúrbios endócrinos (tireotoxicose, síndrome de Cushing)

- **Alfa-1-globulina**

- Insuficiência hepatocelular
- Desnutrição, perda de proteína
- Deficiência congênita de AAT
- Doença de Tangier

- **Alfa-2-globulina**

- Deficiência hereditária de fenótipos HP
- Deficiência nutricional, insuficiência hepatocelular, perda de proteína, hemólise intravascular (diminuição da Hp)
- Pancreatite

- **Betaglobulina**

- Doença hepática ou renal crônica
- Hipo-betalipoproteinemias
- Lesões térmicas
- Inflamação aguda
- Deficiência de IgA
- C3 sofre degradação e, por fim, desaparece em amostras velhas

- **Gamaglobulina**

- Fisiológica (recém-nascido)
- Imunodeficiências, induzidas (esteroides, imunossupressores, quimioterapia, radioterapia)
- Síntese suprimida causada por gamopatias monoclonais (mieloma múltiplo, doença das cadeias leves, amiloidose)
- Linfomas, leucemias.

► **Limitações**

- A presença de uma proteína monoclonal circulante pode interferir em um ou mais exames laboratoriais realizados em analisadores automáticos com base em líquido, precipitando durante a análise ou em virtude de suas propriedades específicas de ligação
- Uma pequena proteína M pode ser encontrada, mesmo quando os valores quantitativos das imunoglobulinas, os componentes beta e gama na EFPS e as concentrações séricas de proteínas totais estão dentro dos limites normais
- O fibrinogênio (no plasma) é visualizado como uma banda distinta entre as regiões de mobilidade beta e gama. É indistinguível de uma proteína M; a adição de trombina à amostra produz um coágulo se houver fibrinogênio. A presença de fibrinogênio é estabelecida se a banda distinta não for mais detectada quando a eletroforese for repetida após a adição de trombina
- Complexos de Hb-Hp secundários à hemólise podem aparecer como uma grande banda na região da alfa-2-globulina
- Concentrações elevadas de transferrina em pacientes com anemia ferropriva podem produzir uma banda localizada na região beta
- A síndrome nefrótica está frequentemente associada a aumento das bandas alfa-2 e beta, que podem ser confundidas com uma proteína M. As concentrações séricas de albumina e de gamaglobulina estão habitualmente reduzidas nesse contexto
- Elevações inespecíficas dos reagentes de fase aguda ou certas hiperlipoproteinemias podem resultar em aumentos das bandas alfa-1
- A IF sérica é mais sensível do que a EPS e também determina o tipo de cadeia pesada e cadeia leve da proteína monoclonal. Entretanto, ao contrário da EPS, a IF não fornece uma estimativa quantitativa da proteína M (ou seja, a sua concentração sérica) e, portanto, deve ser realizada em combinação com a eletroforese.

Proteínas, urina, eletroforese/imunofixação das

► **Definição**

- A eletroforese das proteínas urinárias (EFPU) é análoga à eletroforese das proteínas séricas e é usada para detectar proteínas monoclonais (M) na urina por um método eletroforético
- É necessária a coleta de urina de 24 h para determinação da quantidade total de proteína excretada na urina por dia. A quantidade de proteína-M excretada é determinada pela medição do tamanho (porcentagem) da espícula M no traçado do densitômetro e sua multiplicação pela excreção urinária total de proteína em 24 h. A quantidade de proteína pode ser expressa em mg/dl ou mg/l , porém é muito mais útil expressar a proteína M em g/24 h, devido à ampla variabilidade do volume diário de urina
- Na EFPU, a proteína M é visualizada como uma banda localizada densa em agarose ou como pico estreito e alto no traçado do densitômetro. Em geral, a quantidade de proteína monoclonal urinária correlaciona-se diretamente com a carga de plasmócitos, contanto que a função renal esteja relativamente normal
- Outros nomes: teste para proteínas de Bence-Jones
- **Valores de referência:** negativo ou sem detecção de cadeias leves livres monoclonais.

► **Uso**

- Em todos os pacientes com diagnóstico de discrasia plasmocitária, deve-se obter uma EFPU (e imunofixação) basal de uma amostra de urina de 24 h. Esse exame é essencial para a detecção de concentrações potencialmente nefrotóxicas de cadeias leves urinárias
- A EFPU é subsequentemente necessária para detectar a progressão e para monitorar a resposta ao tratamento em pacientes que apresentam proteínas monoclonais urinárias em condições basais
- A EFPU (e imunofixação) também é usada como teste de triagem padrão para pacientes com suspeita clínica de distúrbio proliferativo de plasmócitos monoclonal, como mieloma ou amiloidose primária. A determinação do nível sérico das cadeias leves livres como é usada como método alternativo
- A determinação quantitativa da proteína-M mostra-se útil na resposta à quimioterapia ou progressão da doença.

► **Interpretação**

Valores elevados

- Vários estados de proteinúria
- Distúrbios proliferativos de plasmócitos monoclonais, como mieloma ou amiloidose primária.

► **Limitações**

- A coleta de urina de 24 h não exige conservante e pode ser mantida em temperatura ambiente durante a coleta
- A imunofixação deve ser realizada nesses pacientes se o exame de urina de rotina for negativo para proteína, se a concentração de proteínas na urina de 24 h estiver dentro dos limites normais, e a eletroforese de uma amostra de urina concentrada não revelar nenhum pico de globulina

- Caso o paciente tenha síndrome nefrótica, o achado de uma cadeia leve monoclonal sugere fortemente amiloidose primária (AL) ou doença de depósito de cadeias leves em quase todas as situações.

Prova de afoiçamento (prova de falcização)

► Definição

- A prova de afoiçamento foi elaborada como um método rápido de rastreamento da HbS
- Os eritrócitos (hemácias) são lisados, e a Hb liberada é reduzida pelo hidrossulfito de sódio.

► Uso

- Os pacientes com traço falciforme são assintomáticos e não apresentam células falciformes no esfregaço de sangue periférico. O diagnóstico definitivo é estabelecido pela eletroforese da hemoglobina. A HbS reduzida é insolúvel e forma uma suspensão turva na prova de afoiçamento
- A HbA e a maioria das outras hemoglobinas são solúveis nessas condições. Tanto a anemia falciforme (homozigota) quanto o traço falciforme podem ser detectados com esse procedimento.

► Limitações

- Transfusões recentes podem causar resultados falso-positivos e falso-negativos
- Podem ocorrer resultados falso-negativos nas seguintes condições:
 - Hb do paciente $< 7 \text{ g/dℓ}$
 - Fenotiazinas
 - Não confiável para triagem de recém-nascidos, devido à concentração elevada de HbF
 - Baixa porcentagem de HbS no 1º ano de vida
- Podem ocorrer resultados falso-positivos nas seguintes condições:
 - Turvação aumentada (p. ex., amostras lipêmicas)
 - β -globulinas anormais
 - Policitemia
 - Quantidade aumentada de corpúsculos de Heinz (p. ex., pós-esplenectomia)
 - Contagem aumentada de eritrócitos nucleados
 - Algumas variantes raras de Hb, como HbC Harlem ou C Georgetown.

Razão de ligação do hormônio tireóideo (THBR)

► Definição

- Os valores da THBR podem ser calculados de acordo com a seguinte equação proposta pelo Comitê on Nomenclature of the Thyroid Association

$$\text{THBR (ITL)} = \frac{\text{Valor de } T_4 (\mu\text{g/dℓ}) \times \text{Captação pela tireoide (\%)}}{\text{Mediana do intervalo de referência (\%)}^*}$$

- Ver Tabela 2.77
- **Valores de referência:** 5,93 a 13,3 $\mu\text{g/dℓ}$.

► Uso

- Esse produto calculado possibilita a correção de resultados errôneos das determinações da T_3 e T_4 ocasionados por condições que alteram a concentração da proteína de ligação da tiroxina (p. ex., gravidez, estrogênios, contraceptivos orais).

► Interpretação

Valores elevados

- Hipertireoidismo
- Estados com diminuição da TBG (p. ex., tratamento com androgênios, doença hepática crônica), perda de proteína ou TBG geneticamente baixa.

Valores diminuídos

- Hipotireoidismo
- Estados com aumento da TBG (p. ex., tratamento com estrogênio, gravidez, hepatite aguda, TBG geneticamente alta).

► Limitações

- Valores de concordância da T_4 e THBR sugerem alteração da função da tireoide
- Uma variância discordante sugere uma alteração primária da TBG no estado eutireóideo (p. ex., gravidez).

Tabela 2.77		Índice de tiroxina livre em várias condições.		
Condição	T_3	T_4	Índice de tiroxina livre (T_7) (Captação de $T_3 \times T_4$)	
Normal				
Faixa	24 a 36	4 a 11	96 a 396	
Média	31	7	217	
Hipotireoidismo	22	3	66	
Hipertireoidismo	38	12	456	
Gravidez, uso de estrogênio (particularmente contraceptivos orais)	20	12	240*	

* Normal, embora a T_3 e a T_4 isoladamente sejam anormais.

Resistência à proteína C ativada (RPCA)

► Definição

- A RPCA reflete a resistência do substrato fator V à proteólise pela proteína C ativada (PCA). A maioria dos casos (95%) de RPCA decorre do fator V de Leiden, uma mutação genética do fator V que predispõe à tromboembolia venosa (risco 5 a 10 vezes maior nos heterozigotos e 50 a 100 vezes maior nos portadores homozigotos). Os 5% remanescentes são encontrados durante a gravidez, quando existe neoplasia maligna e síndrome do anticorpo antifosfolípido
- As razões são obtidas a partir de TTP modificado ou, mais recentemente, pela ativação da proteína C com veneno de *Agkistrodon contortrix*, usando o veneno da víbora de Russell diluído como reagente de coagulação. O teste é realizado com adição de PCA. Nos indivíduos normais, observa-se prolongamento, devido à geração tardia de fibrina quando ocorre lise do fator V. Na ausência de PCA, quando o fator V permanece intacto, não há prolongamento. Pacientes com RPCA apresentam menor prolongamento do tempo de coagulação na presença de PCA do que controles
- **Valor normal:** > 1,8.

► Uso

- A RPCA é um dos exames recomendados para pesquisar a etiologia da trombofilia venosa (ver Capítulo 10). A forma congênita, o fator V de Leiden, é observada em 5% dos indivíduos de origem europeia e em uma alta proporção de pacientes com tromboembolia venosa não provocada. É praticamente inexistente em pessoas de ancestralidade africana pura.

► Limitações

- Níveis de proteína C < 50% e a anticoagulação inicial com antagonistas da vitamina K podem fornecer resultados falsamente baixos. Nessas situações, recomenda-se o teste genético para o fator V de Leiden. A RPCA é válida como ensaio em pacientes estabilizados com antagonistas da vitamina K ou heparina
- O teste é inválido em amostras coaguladas, bem como em amostras lipêmicas, hemolisadas ou ictericas
- O teste também é inválido se o sangue for coletado com anticoagulante inadequado, ou se os tubos não forem corretamente preenchidos.

Reticulócitos

► Definição

- Os reticulócitos são eritrócitos (hemácias) imaturos sem núcleos. Para visualizar o RNA semelhante a retículo e efetuar a contagem dos reticulócitos como grupo separado de eritrócitos, é necessário utilizar um corante especial. Os reticulócitos podem ser contados manualmente (ao microscópio) e expressos como porcentagem por 100 eritrócitos, ou com contadores automáticos. A contagem de reticulócitos fornece uma estimativa da taxa de produção dos eritrócitos
- **Valores de referência:** 0,3 a 2,3/100 eritrócitos com contadores automáticos. Entretanto, essa contagem varia em certo grau na metodologia manual. A contagem absoluta de reticulócitos ou o índice de produção de reticulócitos são mais úteis do que a porcentagem, podendo ser calculados a partir dos dados hematológicos.

► Interpretação

Causas de resultado aumentado

- Reticulocitose. Aumento da produção de eritrócitos, mais pronunciado nas anemias hemolíticas (ver Capítulo 10) ou durante a regeneração da medula óssea.

Causas de resultado diminuído

- Condições com hematopoese inadequada ou ineficaz, apesar da presença de anemia.

► Limitações

- As contagens manuais resultam em acentuada variabilidade, dependendo do técnico. Os contadores automáticos proporcionam uma melhor precisão. As inclusões eritrocitárias, além do retículo verdadeiro, podem aumentar falsamente a contagem de reticulócitos. São observados erros semelhantes na anemia falciforme (ver Capítulo 10) e nas hemoglobinopatias falciforme/C.

Retração do coágulo

- A retração do coágulo não ocorre se não houver plaquetas funcionais ou de fibrinogênio. Historicamente, foi o 1º teste usado na descoberta da trombostenia, porém não é mais realizado.

Salicilatos (ácido acetilsalicílico)

► Definição

- Fármaco ácido, que é rapidamente metabolizado a um metabólito ativo, o salicilato; também conhecido como ácido acetilsalicílico (AAS)
- **Faixa terapêutica normal (soro)**
 - Uso analgésico/antipirético: < 60 µg/mℓ
 - Uso anti-inflamatório: 150 a 300 µg/mℓ.

► Uso

- O AAS e o salicilato exibem propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias; são utilizados no tratamento da AR
- O AAS também inibe a agregação plaquetária e, portanto, prolonga o tempo de sangramento.

► Interpretação

- Ver discussão sobre intoxicação por salicilatos no Capítulo 15.

► Limitações

- Exige solicitação específica para a realização do teste; não é habitualmente detectado em triagens de rotina
- Teste colorimétrico: reagente de Trinder (ácido clorídrico + nitrato férrico + cloreto mercúrico) produz uma cor violeta/púrpura na presença de salicilato; a reação colorida pode ser observada visualmente ou por espectrofotometria, com medição da absorbância em 540 nm
 - Limite de detecção: 40 a 50 µg/mℓ
 - Adequado para sangue, soro, plasma, urina
 - Não recomendado para fins quantitativos, devido a interferências de metabólitos, constituintes do plasma e problemas de especificidade delineados adiante
 - Especificidade:
 - As amostras que são fortemente básicas ou ácidas podem produzir uma resposta negativa
 - Concentrações excessivas (> 1.000 mg/ℓ) de compostos aromáticos com grupamentos fenólicos livres e enóis alifáticos irão reagir com o nitrato férrico, absorvendo luz no espectro visível
 - Compostos como fosfatos e oxalatos em altas concentrações inibem o desenvolvimento de cor, causando resultados falsamente diminuídos
 - As fenotiazinas (clorpromazina, promazina, tioridazina, proclorperazina e prometazina), quando presentes, podem produzir uma cor púrpura, que desaparece

rapidamente

- Ocorrem reações coloridas atípicas na presença de azida sódica ou tiopropazato
- Imunoensaio
 - Analisador químico automático
 - Soro/plasma
 - Não usa sangue total
 - Metodologias enzimática e de fluorescência
 - Mede a intensidade da absorbância em 540 nm (formação de complexo colorido com salicilato e nitrato férrico em condições ácidas)
 - Os anticoagulantes (heparina, citratos, oxalatos, EDTA) não interferem
 - Não se deve usar azida sódica nos tubos de coleta
 - A hemólise produz resultados falso-negativos
 - Concentrações de hemoglobina > 100 mg/dℓ podem interferir
 - Limite de quantificação: 50 µg/mℓ
 - Reatividade cruzada:
 - Tipicamente > 90% com AAS
 - Nenhuma com ácido benzoico
 - Varia com ácido salicílico e salicilamida
- Confirmação
 - Necessidade de pré-tratamento da amostra
 - Cromatografia gasosa: pode haver necessidade de derivatização
 - HPLC: técnica preferida para distinguir metabólitos
 - Limite de quantificação: 50 µg/mℓ.

Sedativo-hipnóticos

Ver Alcoóis (voláteis, solventes), Benzodiazepínicos.

► Definição

- Esse grupo de fármacos compreende os que reduzem a tensão e a ansiedade, induzem calma (sedativos), ou sono (hipnóticos). Todos exercem efeitos depressores no SNC. Embora outros fármacos possam provocar efeitos semelhantes, a capacidade distinta desses fármacos é exercer seus efeitos sem alterar o humor ou reduzir a sensibilidade à dor
- Essa classe inclui etanol, hidrato de cloral, glutetimida etclorvinol, barbitúricos, benzodiazepínicos, meprobamato, metaqualona, buspirona, zolpidem, zopiclona
- **Faixa terapêutica (soro)**
 - Hidrato de cloral (metabólito, tricloroetanol [TCE]: 2 a 12 µg/mℓ de soro)
 - Etclorvinol: 2 a 8 µg/mℓ
 - Glutetimida: 1 a 5 µg/mℓ
 - Metaqualona: 1.000 a 4.000 ng/mℓ
 - Meprobamato: 5 a 25 µg/mℓ
 - Buspirona: 1 a 10 ng/mℓ
 - Zolpidem: 25 a 300 ng/mℓ
 - Zopiclona: 50 a 150 ng/mℓ
- Barbitúricos
 - De ação ultracurta (tiopental, metoexital) (aproximado): 40 µg/mℓ (tiopental); 3 a 10 µg/mℓ (metoexital para anestesia cirúrgica)
 - De ação curta (pentobarbital, secobarbital): 0,5 a 2,0 µg/mℓ
 - De ação intermediária (amobarbital, butalbital, butabarbital): 1,0 a 5,0 µg/mℓ
 - De ação longa (fenobarbital): 5 a 15 µg/mℓ (sedativo hipnótico); 15 a 40 µg/mℓ (anticonvulsivante).

► Uso

- Tratamento de transtornos do sono
- Redução da ansiedade.

► Limitações

Agentes específicos

- Hidrato de cloral etclorvinol, glutetimida, metaqualona (atualmente pouco usada nos EUA; é necessária solicitação específica para realização do teste)
 - **Hidrato de cloral:** medição do metabólito tricloroetanol (TCE) com cromatografia gasosa, CG/EM, CL/EM
 - **Etclorvinol:** teste colorido, cromatografia gasosa, CG/EM; medição do fármaco original
 - **Glutetimida:** cromatografia gasosa, CG/EM, cromatografia líquida, CL/EM; medição do fármaco original e metabólito ativo, a hidroxiglutetimida
 - **Metaqualona:** existe um teste de triagem por imunoensaio disponível para esse agente
 - Analito-alvo – metaqualona
 - Concentração de corte (urina) – 300 ng/mℓ
 - Confirmação por cromatografia gasosa, CG/EM, cromatografia líquida, CL/EM: limite de quantificação: 50 a 200 ng/mℓ
- **Meprobamato**
 - Depressor mais antigo do SNC
 - Metabólito do relaxante muscular carisprodol
 - Não existe nenhum teste de triagem disponível com base em imunoensaio
 - Prontamente extraído em ácido, líquido neutro – líquido ou extração em fase sólida: CG, CG/EM, cromatografia líquida, CL/EM; limite de quantificação: 500 a 1.000 ng/mℓ

- **Buspirona**

- Agente ansiolítico mais recente
- Não existe teste de triagem com base em imunoensaio
- Extraída em líquido alcalino – líquido ou extração em fase sólida
- CG/EM (SIM), devido à observação difícil de baixas concentrações no modo integral; CL/EM
- O metabólito ativo 1-(2-pirimidinil)piperazina (1-PP) também pode ser dosado
- Limite de quantificação: 1 ng/mL

- **Zolpidem**

- Estruturalmente semelhante aos benzodiazepínicos
- Não existe teste de triagem específico com base em imunoensaio para uso clínico (teste recentemente disponível para aplicação forense)
 - Prontamente extraído em líquido alcalino – líquido ou extração em fase sólida
 - Cromatografia gasosa, cromatografia líquida, CG/EM, CL/EM
 - Limite de quantificação: 10 a 50 ng/mL

- **Zopiclona**

- Hipnótico mais recente
- Não existe teste de triagem com base em imunoensaio para uso clínico
- Prontamente extraída em líquido neutro – líquido ou extração SPE
 - Instável em condições ácidas e básicas
 - Cromatografia gasosa, CG/EM, cromatografia líquida, CL/EM; pode sofrer degradação térmica, dependendo dos parâmetros operacionais da cromatografia gasosa, CG/EM
 - Limite de quantificação: 10 a 50 ng/mL.

Barbitúricos

- Classe mais antiga de depressores do SNC
- Substituídos, em grande parte, pelos benzodiazepínicos e por hipnóticos mais recentes, como o zolpidem
- Principal uso atual como anticonvulsivantes, no tratamento da enxaqueca e na redução do edema cerebral e da pressão intracraniana em decorrência de TCE
 - Triagem
 - Imunoensaios para analisadores químicos automáticos
 - Urina
 - Analito-alvo – secobarbital
 - Concentração de corte – 200 ou 300 ng/mL
 - Reatividade cruzada – aproximadamente 100% com amobarbital, 60 a 90% com butabarbital, butalbital, pentobarbital e fenobarbital
 - Soro/plasma/sangue
 - EMIT, ELISA, FPIA
 - Analito-alvo – secobarbital
 - Concentração de corte – 10 a 50 ng/mL no ELISA; 1.000 ng/mL na EMIT
 - Reatividade cruzada – depende do reagente do *kit* do fabricante:
 - Baixa reatividade cruzada com amobarbital, fenobarbital, butabarbital e butalbital e alta reatividade cruzada com tiopental e pentobarbital
 - O FPIA geralmente demonstra mais reatividade cruzada do que a EMIT a outros barbitúricos
 - Confirmação: cromatografia ou espectrofotometria UV visível
 - Necessidade de pré-tratamento da amostra
 - Cromatografia gasosa
 - HPLC (CLAE)
 - CG/EM
 - CL/EM
 - Limite de quantificação: dependente do analito – 0,5 a 5,0 µg/mL.

Serotonina, sangue

► Definição

- A serotonina é uma indolamina sintetizada pelas células da mucosa intestinal. É armazenada e transportada pelas plaquetas, mas é também encontrada em muitos tecidos do corpo, incluindo o SNC. A serotonina atua como vasoconstritor, como neurotransmissor e como estimulante da contração da musculatura lisa e liberação de prolactina e de GH; funciona na hemocoagulação
- Outros nomes: 5-hidroxitriptamina
- **Valores de referência:** 50 a 200 ng/mL.

► Uso

- Confirmar o diagnóstico de tumores carcinoides
- Exame complementar para os testes de 5-HIAA e cromogranina-A no acompanhamento de pacientes com tumores carcinoides.

► Interpretação

Valores elevados

- Tumores carcinoides abdominais que metastatizam
- Síndrome de esvaziamento rápido (*dumping*)
- Obstrução intestinal aguda
- Fibrose cística
- IAM e espru não tropical

- Carcinoma de pequenas células do pulmão
- Tumor das ilhotas pancreáticas
- Carcinoma medular da tireoide.

Valores diminuídos

- Síndrome de Down
- Depressão grave
- Doença de Parkinson
- Fenilcetonúria (tratada e não tratada)
- Insuficiência renal
- Teratomas.

► Limitações

- A serotonina sanguínea é muito instável
- As medicações passíveis de afetar as concentrações de serotonina incluem lítio, IMAO, metildopa, morfina e reserpina
- Em geral, os alimentos que contêm serotonina não interferem de modo significativo
- Podem ser observados aumentos discretos na obstrução intestinal aguda, IAM, fibrose cística, síndrome do esvaziamento rápido (*dumping*) e espru não tropical.

Sódio (Na)

► Definição

- O sódio, que é o principal cátion extracelular, exerce uma importante influência sobre a osmolalidade plasmática. Desempenha um papel central na manutenção da distribuição normal da água e pressão osmótica
- As alterações no sódio sérico refletem, com mais frequência, alterações do equilíbrio hídrico, e não do equilíbrio do sódio. É ajustado pelo HAD e pelos receptores de sede para manter a osmolalidade e o volume do plasma. A aldosterona causa reabsorção tubular de sódio. O hormônio peptídico natriurético atrial diminui a reabsorção de sódio
- **Valores de referência:** 136 a 145 mmol/ℓ
- **Valores críticos:** < 121 ou > 158 mmol/ℓ.

► Uso

- Diagnóstico e tratamento da desidratação e hiperidratação. Se o paciente não tiver recebido uma grande carga de sódio, o achado de hipernatremia sugere a necessidade de água, e valores < 130 mmol/ℓ indicam hiperidratação
- Equilíbrio eletrolítico, acidobásico; equilíbrio hídrico; intoxicação hídrica.

► Interpretação

Valores elevados

- Condições associadas à perda de água maior que a perda de sal pela pele, pelos pulmões, pelo trato GI e pelos rins
- Hiperaldosteronismo.

► Limitações

- Os níveis plasmáticos de sódio dependem, em grande parte, do aporte e da excreção de água e, em menor grau, da regulação renal de sódio
- As determinações dos níveis sanguíneos de sódio e potássio não são úteis no diagnóstico para estimativa das perdas iônicas efetivas, porém são efetuadas para monitorar alterações do sódio e de potássio durante a terapia
- Hiperglicemia: o sódio sérico diminui em 1,7 mmol/ℓ para cada aumento de 100 mg/dℓ da glicose sérica
- Hiperlipidemia e hiperproteinemia, que causam resultados espúrios apenas com a fotometria de chama, mas não com técnicas de eletrodos iônicos específicos para medição do sódio.

Sódio, urina

► Definição

- As determinações do sódio urinário são habitualmente realizadas para detectar ou confirmar a existência de condições que afetam os líquidos corporais (p. ex., desidratação, vômitos e diarreia) ou distúrbios dos rins ou das glândulas suprarrenais
- **Valores de referência:**
 - Urina de 24 h:
 - Sexo masculino:
 - < 10 anos: 41 a 115 mmol/dia
 - 10 a 14 anos: 63 a 177 mmol/dia
 - > 14 anos: 40 a 120 mmol/dia
 - Sexo feminino:
 - < 10 anos: 20 a 69 mmol/dia
 - 10 a 14 anos: 48 a 168 mmol/dia
 - > 14 anos: 27 a 287 mmol/dia
 - Amostra aleatória de urina
 - Homem: 23 a 229 mmol/g de creatinina
 - Mulher: 26 a 297 mmol/g de creatinina.

► Uso

- Depleção de volume: para determinar a via da perda de sódio. Excreção urinária baixa de sódio indica perda extrarrenal, enquanto valores elevados indicam perda renal de sal ou insuficiência suprarrenal
- Diagnóstico diferencial da insuficiência renal aguda: os valores elevados são compatíveis com necrose tubular aguda

- Na hiponatremia, os baixos níveis urinários de sódio indicam retenção renal ávida de sódio, que pode ser atribuível à significativa depleção de volume ou a estados de retenção de sódio observados na cirrose, na síndrome nefrótica e na ICC. Quando a hiponatremia está associada à excreção urinária de sódio igual ou maior que o aporte nutricional de sódio, existe a probabilidade de SIHAD.

► Interpretação

Valores elevados

- Desidratação
- Intoxicação por salicilatos
- Insuficiência adrenocortical
- Acidose diabética
- Administração de diuréticos mercuriais e tiazídicos
- Administração de cloreto de amônio
- Acidose tubular renal (< 15 mmol/ℓ na acidose pré-renal)
- Insuficiência renal crônica
- SIHAD de etiologia diferente
- Qualquer forma de alcalose ou urina alcalina.

Valores diminuídos

- Insuficiência renal aguda
- Enfisema pulmonar
- ICC
- Sudorese excessiva
- Diarreia
- Obstrução pilórica
- Má absorção
- Aldosteronismo primário
- Retenção pré-menstrual de sódio e de água
- Oligúria aguda e azotemia pré-renal.

► Limitações

- Existem grandes variações diurnas nos níveis urinários de sódio. A taxa de excreção à noite corresponde a 1/5 da taxa máxima durante o dia
- Os níveis dependem muito do consumo nutricional e do estado de hidratação.

Substância de inibição mülleriana

► Definição

- A principal função da substância de inibição mülleriana (MIS) consiste em iniciar a regressão das estruturas müllerianas nos meninos como parte do desenvolvimento sexual normal. É secretada pelas células de Sertoli dos testículos durante a embriogênese do feto de sexo masculino. A MIS também é expressa pelas células da granular do ovário durante os anos reprodutivos e controla os folículos primários ao inibir o desenvolvimento folicular excessivo pelo FSH
- Outros nomes: hormônio antimülleriano, hormônio inibidor mülleriano
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.78.

Tabela 2.78	Valores de referência para a substância de inibição mülleriana.
Idade	Faixa (ng/mL)
Sexo masculino	
0 a 13 dias	15,5 a 48,7
14 dias a 11 meses	39,1 a 91,1
12 meses a 6 anos	48,0 a 83,2
7 a 8 anos	33,8 a 60,2
9 anos até a idade adulta	3,0 a 5,4
Sexo feminino	
0 a 8 anos	0,0 a 7,1
9 anos até a idade adulta	0,0 a 6,9

► Uso

- Trata-se de um marcador específico e sensível para a presença de tecido testicular em meninos com criptorquidia
- Quando medidos isoladamente ou seguidamente com a determinação da testosterona estimulada pela hCG, os níveis de MIS podem ser usados para orientar o tratamento desses pacientes
- Avaliação da presença de qualquer tecido testicular funcionante em lactentes e crianças com genitália ambígua
- Detecção precoce de recidiva em pacientes com tumores de células da granular
- Avaliação da condição de OPC e insuficiência ovariana prematura
- Avaliação da reserva ovariana.

► Interpretação

Valores elevados

- SOPC (síndrome dos ovários policísticos).

Valores diminuídos

- Anorquia
- Testículo anormal ou ausência de testículo
- Pseudo-hermafroditismo
- Síndrome dos dutos müllerianos persistentes, apesar da presença de testículos estruturalmente normais.

► Limitações

- Em comparação com mulheres brancas, os níveis médios de MIS foram mais baixos entre mulheres negras (25,2% mais baixos) e hispânicas (24,6% mais baixos)
- Não é um teste bem padronizado. A interpretação precisa ser feita em associação aos sintomas clínicos.

T₃ reversa (rT₃), tri-iodotironina, reversa

► Definição

- Isômero hormonalmente inativo da T₃
- **Valores de referência:**
 - Nascimento até 6 dias: 600 a 2.500 pg/mL
 - ≥ 7 dias: 90 a 350 pg/mL.

► Uso

- Para distinguir os “pacientes eutireóideos” com baixo nível de T₃ (habitualmente elevada) do hipotireoidismo verdadeiro.

► Interpretação

Valores elevados

- Doença não tireóidea grave, exceto em alguns distúrbios hepáticos, infecção por HIV, insuficiência renal
- Habitualmente no hipertireoidismo e aumento dos níveis séricos de TBG.

Valores diminuídos

- Frequentemente no hipotireoidismo, porém havendo superposição com os valores de referência.

Tempo de coagulação ativado

► Definição

- O tempo de coagulação ativado (TCA) é um teste rápido, padronizado para determinar o tempo de coagulação. É realizado por instrumentos automatizados bem calibrados, como o Medtronic Automated Coagulation Timer (ACT)
- O TCA tem de ser realizado após indução de anestesia e incisão do tórax para circulação extracorpórea, visto que a anestesia e a cirurgia o reduzem. O TCA também varia discretamente dependendo do número do lote do cartucho de controle
- **Valores de referência na ausência de heparina (com coagulômetro Medtronic):** 74 a 125 s.

► Uso

- O TCA é a medida mais usada de anticoagulação com heparina (e neutralização da heparina com protamina) durante a circulação extracorpórea. Após a dose inicial de heparina, o TCA é mantido em > 275 s para procedimentos coronarianos sem bomba e por < 350 s para procedimentos com bomba pela administração periódica de heparina.

► Interpretação

- Existe alguma controvérsia quanto ao fato de o monitoramento da heparinização exclusivamente pelo TCA assegurar doses ideais de heparina e protamina. Foi constatada uma fraca correlação entre o TCA e as determinações da heparina com o uso de ensaios anti-Xa. Entretanto, a experiência mostrou que a anticoagulação deve ser instituída sob orientação do TCA e monitoramento e reversão das diretrizes do usuário, conforme já descrito, melhora a hemostasia, limita a perda de sangue e reduz a necessidade de transfusões.

► Limitações

- A resposta do TCA à heparina varia de um indivíduo para o outro e com a potência da heparina
- É preciso descartar a existência de coagulopatias subjacentes (deficiência de antitrombina III, deficiência de fatores da coagulação, CID)
- Os medicamentos que inibem a função plaquetária (ácido acetilsalicílico, AINE) influenciam o TCA
- É preciso evitar erros pré-analíticos (diluição ou contaminação da amostra com heparina, ativação do sangue). É particularmente importante evitar o uso de amostras contaminadas por lavagens com heparina.

Tempo de protrombina e Razão Normalizada Internacional (INR)

► Definição

- O tempo de protrombina (TP) avalia a atividade de coagulação das vias extrínseca e comum da coagulação
- A tromboplastina tecidual (fator tecidual) é usada como potente ativador do sistema da coagulação na presença de cálcio adicionado. Na atualidade, o fator tecidual recombinante é utilizado na maioria dos reagentes comerciais. A potência do fator tecidual explica a rapidez da coagulação (em segundos) no ensaio
- **Valores de referência:**
 - TP: 9,6 a 12,4 s (pode variar discretamente de um laboratório para outro)
 - INR: razão de 1,0 (permanece constante, independentemente do equipamento ou reagente empregado).

► Uso

- Avaliação de distúrbios da coagulação que podem envolver o mecanismo da coagulação extrínseca (fator VII) e a via comum (fatores II, V, X e fibrinogênio). Nessas situações, o TTP deve ser solicitado juntamente com o TP. O TP não é sensível para fatores da coagulação se estiverem moderadamente diminuídos (> 30%). Além disso, não é sensível para anormalidades dos fatores envolvidos na via da coagulação intrínseca (fatores XII, XI, IX e VIII) ou nas deficiências de proteínas C ou S
- Avaliação da função hepática, refletindo anormalidades dos fatores VII, II, X e V (mas não do fator VIII)

- Para monitoramento da terapia anticoagulante oral a longo prazo com cumarínicos e derivados da indanediona. O TP está mais prolongado do que o TTP e de modo mais consistente. O fator V não é afetado pelos anticoagulantes orais, porém pode diminuir quando existe doença hepática
 - O INR constitui o método preferido para monitoramento de pacientes em uso de anticoagulantes orais. Para todas as outras aplicações, o uso do TP é incentivado em lugar do INR. A faixa recomendada de INR na maioria das indicações para anticoagulantes orais é de 2 a 3, ou de 2,5 a 3,5 para pacientes com valvas cardíacas mecânicas.

► Interpretação

- Um prolongamento acentuado da TP na doença hepática indica uma doença avançada
- Uma elevação pronunciada do INR em pacientes em uso de anticoagulantes orais constitui um marcador de anticoagulação excessiva, exigindo ação imediata. Em contrapartida, um INR < 2,0 reflete anticoagulação insuficiente
- O TP e o TTP anormais combinados são encontrados em 2 circunstâncias:
 - Clínica: administração de anticoagulantes orais, CID, doença hepática, deficiência de vitamina K, transfusões maciças
 - Anormalidades dos fatores da coagulação: disfibrinogenemias; defeitos dos fatores C, X e II.

► Limitações

- Erros pré-analíticos:
 - Amostras parcialmente coaguladas, devido à mistura inadequada com o anticoagulante (citrato de sódio 3,2, conforme apresentado em tubos a vácuo de tampa azul pelo fabricante)
 - Preenchimento excessivo ou insuficiente dos tubos, alterando a relação entre sangue (9 partes) e anticoagulante (1 parte)
- Erros analíticos: o plasma hemolisado, lipêmico ou icterico pode interferir nos instrumentos de medição fotoelétricos (pode ser necessário repetir o ensaio em um instrumento de medição mecânica de coágulo).

Tempo de reptilase

► Definição

- O TR mede a conversão do fibrinogênio em fibrina quando adicionado ao plasma. O reagente é uma enzima semelhante à trombina, derivada do veneno de *Bothrops atrox*. Não é afetado pela heparina nem pela hirudina
- **Valores de referência:** < 20 s.

► Uso

- Um tempo de reptilase anormal indica a existência de alguma anormalidade do fibrinogênio, enquanto o TR normal sugere heparina ou hirudina como causa de tempo de trombina anormal (ver adiante)
- O tempo de reptilase avalia o prolongamento do TTP quando há suspeita de contaminação com heparina ou hirudina
- Exclui também a disfibrinogenemia.

► Interpretação

Causas de resultados aumentados

- Hipofibrinogenemia ou disfibrinogenemia
- Prolongamento discreto quando existem produtos de degradação da fibrina, conforme observado na CID grave ou fibrinólise patológica.

► Limitações

- Pré-analíticas: sangue parcialmente coagulado ou sangue hemolisado, enchimento ou armazenamento inadequados dos tubos de ensaio, amostras coletadas em tubos impróprios
- Amostras lipêmicas e ictericas.

Tempo de sangramento

► Definição

- O tempo de sangramento (TS) é uma prova funcional de hemostasia primária (plaquetas e pequenos vasos), que hoje em dia é raramente realizado (ver limitações, adiante)
- **Valores de referência:** 4 a 7 min (ligeiramente mais prolongado em mulheres).

► Uso

- O método de Ivy, modificado por Mielke, que utiliza um modelo comercialmente disponível, constitui a melhor maneira padronizada de realizar o TS. Um manguito de pressão arterial é colocado no braço e insuflado até 40 mmHg; 2 pequenas incisões são efetuadas na pele através do modelo, na superfície volar do antebraço, e a interrupção do sangramento é contada a cada 30 s
- O TS pode ser usado quando não se dispõe de equipamento padronizado melhor para:
 - A avaliação de pacientes com suspeita de diagnóstico de defeito plaquetário ou de doença de von Willebrand (ver Capítulo 10). Observe a extrema variabilidade do TS em pacientes com doença de von Willebrand
 - O monitoramento da terapia hemostática para pacientes com diagnóstico de sangramento associado à doença de von Willebrand, uma trombocitopatia, ou uremia (um nível de creatinina de > 1,1 mg/ℓ compromete a hemostasia)
 - Antes de biópsia renal em pacientes com uremia.

► Interpretação

- O TS não tem valor comprovado nas seguintes condições:
 - Pacientes com doença hepática
 - Pacientes antes de cirurgia geral, revascularização do miocárdio ou inserção de *stent* coronário
 - Pacientes antes de cirurgia ortopédica, otorrinolaringológica ou neurocirurgia
 - No acompanhamento de pacientes em uso de AAS, AINE ou agentes antiplaquetários (clopidogrel, prasugrel)
 - Pacientes com neoplasias mieloproliferativas ou síndromes mielodisplásicas
- O TS está contraindicado quando as contagens de plaquetas são < 50.000 μℓ, visto que pode ser difícil interromper o sangramento no local de incisão, e o teste pode não ser informativo

- O TS não está prolongado nos distúrbios da coagulação como as hemofilias.

► Limitações

- Incluem variabilidade do profissional na técnica, precisão limitada, acurácia, reprodutibilidade e variabilidade no mesmo paciente em diferentes momentos. O equipamento para TS *in vitro*, como o analisador de função plaquetária (PFA 100) (ver anteriormente), é mais bem padronizado e tem melhor reprodutibilidade
- Muitas organizações de atendimento médico suspenderam por completo o uso do TS.

Tempo de trombina

► Definição

- O tempo de trombina (TT) mede o tempo de conversão do fibrogênio em fibrina com a adição da trombina (usada como reagente)
- **Valores de referência:** 14 a 21 s (o TT pode variar, dependendo do reagente e do equipamento empregados).

► Uso

- Detecta fibrinogênio diminuído ou anormal
- Detecta o uso não relatado de heparina
- Detecta outros fármacos inibidores da trombina, como, por exemplo, hirudina, argatrobana e agentes mais recentes.

► Interpretação

Causas de resultado aumentado

- Fibrinogênio muito baixo (< 80 mg/dℓ)
- Disfibrinogenemia
- Interferência na polimerização do fibrinogênio
 - Produtos de degradação da fibrina como CID e fibrinólise patológica ou terapêutica. Entretanto, o tempo de trombina não é recomendado para o diagnóstico de fibrinólise patológica ou CID, em virtude de sua especificidade muito baixa e baixa sensibilidade
 - Altas concentrações de imunoglobulinas monoclonais
 - Uremia
- Terapia com heparina

► Limitações

- As condições pré-analíticas podem interferir nesse teste
 - Enchimento inadequado do tubo de coleta de sangue ou uso de tubos incorretos (contendo um anticoagulante diferente daquele recomendado ou sem anticoagulante)
 - Coágulos na amostra
 - Hemólise
 - Contaminação do sangue com heparina, como a que pode ocorrer com coletas efetuadas em acessos IV com infusão rápida de heparina (se houver suspeita de contaminação com heparina, pode-se realizar o tempo de reptilase em lugar do tempo de trombina [ver anteriormente])
- A hiperlipidemia pode prolongar artificialmente o tempo de trombina obtido por equipamento óptico (máquinas mais modernas). Nesses casos, o ensaio pode ser realizado com equipamento que utiliza coagulação mecânica, como fibrômetro
- Os resultados não são confiáveis em pacientes com nível elevado de fibrinogênio (> 50 mg/dℓ)
- Pacientes previamente expostos à trombina bovina para interromper a ocorrência de sangramento podem desenvolver anticorpos contra a trombina
- O uso de vários agentes de contraste radiológico pode afetar os resultados do teste.

Tempo de tromboplastina parcial (TTP, TTPa)

► Definição

- O TTP avalia a atividade da coagulação das vias intrínseca e comum da coagulação. Trata-se do melhor teste de triagem para o diagnóstico de distúrbios da coagulação que não envolvem o fator VII (via extrínseca) ou a função plaquetária
- O prefixo convencional “ativado” é obsoleto; não existe TTP não ativado em uso. A “ativação reflete um aspecto técnico do ensaio, visto que os reagentes contêm uma superfície de carga negativa que acelera a velocidade da reação
- **Valores de referência:** 22,3 a 34,0 s (variam um pouco de um lote para outro do reagente, tipo de reagente comercial empregado e equipamento).

► Uso

- Triagem para hemofilia A e B e outras coagulopatias possíveis (exceto os fatores VII e XIII). O TTP não detecta defeitos isolados dos fatores da coagulação acima de 40% do normal
- Detecção de inibidores da coagulação. É mais bem realizada por estudos de mistura quando se obtém um TTP prolongado inexplicável. A mistura de partes iguais do plasma do paciente e plasma normal (1:1) durante 1 a 2 h a 37°C normaliza o TTP prolongado causado pela deficiência de um fator da coagulação, mas não quando causado por um inibidor. Esse inibidor é mais comumente um inibidor do fator VIII, ou pode consistir em AL se forem usados reagentes sensíveis (ver anteriormente)
- O monitoramento da terapia com heparina não fracionada não é útil para monitorar as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) ou o fondaparinux; esses anticoagulantes podem ser monitorados com ensaio anti-Xa
- Não é recomendado para triagem pré-operatória de pacientes sem história pessoal ou familiar imediata de sangramento espontâneo.

► Interpretação

Valores elevados (> 36 s)

- Deficiências isoladas de fatores da coagulação
- Inibidores
- Terapia com heparina não fracionada
- Terapia com varfarina (resposta variável)
- Terapia com antitrombina, como hirudina e seus derivados, argatrobana e agentes antitrombina e anti-Xa mais recentes
- Anticoagulante lúpico em altos títulos

- Doença de von Willebrand moderada a grave.

Valores diminuídos (< 22 s)

- Produção excessiva de trombina. Nenhuma correlação clínica com uma predisposição à tromboembolia foi convincentemente demonstrada.

Valores normais

- Trombocitopenias e trombocitopatias sem defeitos associados da coagulação
- Maioria de doença de von Willebrand leve
- Defeitos isolados dos fatores VII ou XIII.

► Limitações

Dificuldades pré-analíticas

- Coagulação parcial da amostra devido a uma mistura insuficiente com anticoagulante
- Enchimento excessivo ou insuficiente do tubo de ensaio, modificando, assim, a razão de 9 (sangue) para 1 (anticoagulante)
- Uso do anticoagulante incorreto em lugar do citrato de sódio a 3,2% recomendado (atualmente usado em tubos de tampa azul).

Dificuldades analíticas

- O sangue hemolisado, extremamente icterico ou hiperlipêmico pode afetar os resultados (o equipamento moderno pode não ser afetado pelo sangue icterico ou hiperlipidêmico).

Outras limitações: fármacos

- Podem ser observados tempos curtos com estrogênioterapia ou contraceptivos orais
- Valores prolongados podem resultar de difenil-hidantoína, naloxona e meios de contraste radiológicos.

Teofilina (1,3-dimetilxantina)

► Definição

- Derivado da xantina de ocorrência natural (chá) com propriedades diuréticas, cardioestimulantes e relaxantes do músculo liso
- Outros nomes: Theo-Dur[®], Uniphyl[®], Slo-bid[®], vezes/ Theolair[®]

• Valores de referência:

- 0 a 5 meses: 6 a 12 µg/mL
- > 6 meses: 10 a 20 µg/mL.

► Uso

- Como broncodilatador para prevenção e tratamento da asma.

► Interpretação

- Potencialmente tóxica: 20 a 25 µg/mL.

► Limitações

- Soro: quantitativa
 - Imunoensaio
 - FPIA, quimioluminescência, EMIT, imunoensaio de inibição turbidimétrica melhorada por partículas
 - Nenhum tubo ou gel separador de soro
 - Separar o soro das células o mais rápido possível
 - A incidência de pacientes com anticorpos contra a β-galactosidase de *Escherichia coli* é extremamente baixa. Entretanto, algumas amostras que contêm esses anticorpos podem resultar em valores artificialmente altos, que não se enquadram no perfil clínico
 - Devido à reatividade cruzada com ácido 1,3-dimetilúrico (metabólito), o ensaio não deve ser usado para quantificar amostras de pacientes urêmicos
 - Se forem utilizados anticorpos murinos, existe a possibilidade de interferência por anticorpos antimurinos humanos (HAMA) na amostra, podendo produzir resultados falsamente elevados
 - Limite de quantificação: 0,5 a 0,8 a 2,5 µg/mL
 - Espectrofotometria de reflectância:
 - Nenhum tubo ou gel separador de soro
 - Nenhum tubo de EDTA, oxalato, citrato
 - Tubos com heparina aceitáveis
 - Separar o soro das células o mais rápido possível
- Soro/urina – qualitativo
 - Extração seguida por CG/EM
 - Componente de rastreamento de múltiplos fármacos
 - Nenhum tubo ou gel separador de soro
 - Separar o soro das células o mais rápido possível.

Teste com metirapona

► Definição

- O teste de estimulação com metirapona baseia-se no princípio de que a diminuição das concentrações séricas de cortisol deve produzir um aumento na secreção de ACTH.

► Uso

- A utilização do teste da metirapona tornou-se menos frequente como resultado da maior disponibilidade dos ensaios para ACTH plasmático. A acessibilidade

limitada à metirapona em certos países e a quantidade limitada de laboratórios clínicos que mantiveram a determinação dos 17-hidroxicorticosteroides (17-OHCS) na urina e do 11-desoxicortisol sérico também limitaram ainda mais o uso desse teste

- A metirapona bloqueia a conversão do 11-desoxicortisol em cortisol pela CYP11B1 (11-beta-hidroxilase, P-450c11), a última etapa na síntese do cortisol. Induz uma rápida queda do cortisol e uma elevação nos níveis séricos de 11-desoxicortisol
- O teste da metirapona pode ser realizado como teste de dose única noturno ou como teste de 2 ou 3 dias. Pode ser efetuado em pacientes em uso de qualquer glicocorticoide
 - O teste de 2 dias é usado principalmente no diagnóstico diferencial do hipercortisolismo
 - O teste de 2 dias representa uma ligeira variação do teste padrão de 3 dias: são coletadas uma amostra de urina de 24 h e amostra de sangue às 8 h da manhã durante e no final de 1 dia em condições basais e durante e no final do dia em que o paciente recebe 750 mg de metirapona VO, a cada 4 h, com total de seis doses
 - Efetua-se a determinação da excreção urinária de 17-OHCS e nível sérico de 11-desoxicortisol
 - O teste de 3 dias é usado principalmente para avaliação de insuficiência suprarrenal
 - O teste de 3 dias é iniciado com a obtenção de uma coleta de urina de 25 h em condições basais. Imediatamente após completar essa coleta, o paciente começa a tomar metirapona (750 mg VO, a cada 4 h, com total de 6 doses), juntamente com um copo de leite ou um pequeno lanche para minimizar os sintomas gastrintestinais
 - Amostras subsequentes de urina de 24 h são coletadas no dia de administração da metirapona e no dia seguinte para determinação da excreção urinária de 17-OHCS e creatinina. Os níveis séricos de 11-desoxicortisol, cortisol e nível plasmático de ACTH também podem ser determinados dentro de 4 h após a última dose de metirapona
 - O teste noturno de dose única pode ser usado para ambas as indicações
 - O teste de dose única consiste na administração oral de metirapona (30 mg/kg de peso corporal ou 2 g para um peso corporal de < 70 kg, 2,5 g para 70 a 90 kg e 3 g para > 90 kg) à meia-noite com um copo de leite ou um pequeno lanche
 - Os níveis séricos de 11-desoxicortisol e cortisol são determinados entre 7 h 30 e 9 h 30 na manhã seguinte; o nível plasmático de ACTH também pode ser determinado.

► Interpretação

Teste da metirapona padrão de 3 dias

- A elevação do nível sérico de 11-desoxicortisol é usada como critério de resposta no teste noturno de dose única. A dosagem do cortisol sérico e do ACTH plasmático é importante, visto que uma queda no nível sérico de cortisol confirma o bloqueio de biossíntese induzido pela metirapona, enquanto a elevação do ACTH plasmático confirma que as alterações nos níveis de esteroides dependem do ACTH
- Uma resposta normal consiste em um aumento de 2 a 3 vezes acima da excreção basal de 17-OHCS na urina de 24 h no dia ou, com mais frequência, no dia seguinte após a administração de metirapona. A concentração sérica de cortisol deve diminuir para < 5 µg/dℓ. A concentração plasmática de ACTH deve ultrapassar 75 pg/mℓ, com média de cerca de 200 pg/mℓ 4 h após a última dose de metirapona. Aumento do 11-desoxicortisol sérico para 7 a 22 µg/dℓ ou mais às 8 h da manhã, 4 h após a última dose de metirapona.

Teste da metirapona de 2 dias

- A resposta normal ao teste de 2 dias não foi definida. Entretanto, no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing dependente de ACTH, uma elevação definida nas concentrações plasmáticas de ACTH indica uma resposta do tumor secretor de ACTH ao declínio das concentrações séricas de cortisol. Por exemplo, em um estudo de grande porte, a resposta positiva foi definida como um aumento de > 70% na excreção urinária de 17-OHCS e/ou um aumento de mais de 4 vezes nas concentrações séricas de 11-desoxicortisol.

Teste da metirapona noturno de dose única

- Uma resposta normal consiste em concentrações séricas de 11-desoxicortisol de 7 a 22 µg/dℓ às 8 h da manhã. Uma concentração sérica de cortisol de < 5 µg/dℓ às 8 h da manhã confirma um bloqueio adequado produzido pela metirapona e, portanto, documenta adesão do paciente e metabolismo normal da metirapona. Concentrações séricas de 11-desoxicortisol de < 7 µg/dℓ, com supressão concomitante dos valores do cortisol, indicam insuficiência suprarrenal
- A resposta do ACTH à metirapona pode diferenciar a insuficiência primária da secundária. Em geral, pacientes com insuficiência suprarrenal secundária apresentam respostas do ACTH de 10 a 200 pg/mℓ, enquanto pacientes com insuficiência suprarrenal primária exibem respostas mais altas. Entretanto, os indivíduos saudáveis apresentam uma resposta do ACTH de 42 a 690 pg/mℓ. Em virtude dessa superposição, a resposta do ACTH por si só não pode ser usada para diferenciar indivíduos sadios daqueles com insuficiência suprarrenal.

► Limitações

- Tumor suprarrenal com produção excessiva de cortisol: nenhuma elevação ou queda dos 17-KS urinários. O teste é positivo em 100% dos pacientes com hiperplasia suprarrenal sem tumor, em 50% dos pacientes com adenomas suprarrenais e em 25% daqueles com carcinomas suprarrenais
- Síndrome de ACTH ectópico: pode não ser acurado nessa condição
- A administração de metirapona pode resultar em hipotensão, náuseas e vômitos em pacientes com insuficiência suprarrenal; em consequência, os testes de 2 e de 3 dias não devem ser realizados fora do hospital em pacientes com suspeita desse distúrbio
- A ingestão aguda ou crônica de glicocorticoides sintéticos pode resultar em resposta subnormal, em consequência da supressão dos corticotropos
- Uma das causas mais comuns de resultado falso-positivo consiste na depuração inusitadamente rápida da metirapona do plasma, resultando em bloqueio inadequado da biossíntese de cortisol. Isso se manifesta por uma concentração sérica de cortisol de > 7,5 µg/dℓ na amostra coletada às 8 h da manhã no teste noturno, por uma concentração sérica de cortisol de > 5 µg/dℓ dentro de 4 h após a última dose de metirapona ou pela excreção urinária de cortisol de > 20 µg por 24 h no dia de administração da metirapona no teste padrão de 2 dias.

Teste de compatibilidade pré-transfusão

► Definição e uso

- A demonstração de reações antígeno-anticorpo nos eritrócitos (hemácias) constitui a base do teste de compatibilidade ou prova cruzada pré-transfusão e constitui um elemento-chave da imuno-hematologia. A aglutinação constitui o ponto final da maioria dos testes para a detecção de anticorpos e prova cruzada. Os avanços dos conhecimentos em genética contribuíram com uma nova abordagem à tipagem dos antígenos antígenos, com base na determinação da sequência do DNA. Os testes descritos neste capítulo, baseiam-se na metodologia clássica da aglutinação
- 3 critérios importantes precisam ser preenchidos para uma transfusão segura de hemácias:
 - As hemácias a serem transfundidas precisam ser ABO compatíveis
 - As hemácias RhD-positivas não devem ser administradas a mulheres com fenótipo RhD-negativo
 - As hemácias transfundidas devem carecer de antígenos de grupos sanguíneos reativos com qualquer anticorpo significativo clinicamente preexistente que possa ser encontrado no receptor
- Para alcançar esses objetivos, o teste de compatibilidade pré-transfusão começa com o procedimento de tipagem e triagem, que determina inicialmente os principais grupos sanguíneos do receptor, ABO e Rh. Pode-se assegurar uma transfusão segura na maioria dos receptores com a tipagem correta dos pacientes e

doadores quanto ao fenótipo ABO e Rh e triagem do soro do paciente à procura de anticorpos clinicamente significativos, dirigidos contra antígenos polimórficos na população local (ver adiante). Se for detectado um anticorpo pela triagem de anticorpos, é preciso realizar um painel de identificação de anticorpos. Os anticorpos contra os antígenos ABO são de ocorrência natural e são usados para determinar o grupo sanguíneo ABO de uma pessoa.

► Tipagem ABO

- Toda doação destinada à transfusão precisa ser testada para os antígenos ABO e D (o principal determinante Rh)
- Um indivíduo do tipo A apresenta anticorpos anti-B, mas não anti-A. Um indivíduo do tipo B tem anticorpos anti-A, mas não anti-B. O indivíduo do tipo AB carece de anticorpos anti-A e anti-B. O soro dos indivíduos do tipo O contém anticorpos que exibem reatividade contra ambos os antígenos A e B, os denominados anticorpos anti-A, anti-B. Existem 2 maneiras de determinar o fenótipo ABO:
 - Na tipagem direta, os eritrócitos são testados com reagentes comerciais contendo anticorpos anti-A₁ e anti-B. A intensidade da aglutinação é quantificada
 - Na tipagem reversa (ou indireta), o soro é testado com reagentes de eritrócitos comerciais, que apresentam vários antígenos eritrocitários conhecidos.

► Tipagem Rh

- A principal consequência clínica da imunização Rh é o desenvolvimento da doença hemolítica do recém-nascido (ver Capítulo 10)
- A terminologia CDE é a mais usada. Baseia-se no achado de três conjuntos de genes estreitamente ligados: D e d, C e c, e E e e. Dispõe-se de cinco reagentes de tipagem sanguínea: anti-D, anti-C, anti-E, anti-c e anti-e. (As provas pré-transfusionais de rotina incluem apenas testes para D.) Na prática, os termos Rh-positivo e Rh-negativo referem-se, respectivamente à existência ou não do antígeno D. Os procedimentos assemelham-se àqueles descritos anteriormente para a tipagem ABO. Os anticorpos contra os antígenos Rh são imunologicamente estimulados na maioria dos casos, principalmente após gravidez ou transfusão. Os imunógenos mais potentes incluem D, seguido de C e E
- Alguns pacientes não apresentam uma aglutinação bem definida após centrifugação com anti-D, porém ainda apresentam o antígeno D. Essa situação é conhecida como D fraco e demanda incubação ou adição de antiglobulina humana sérica para a identificação do antígeno D. Esses pacientes são ainda considerados Rh-positivos
- As limitações incluem:
 - Antígenos adquiridos, como antígenos A adquiridos em indivíduos de grupo B
 - Discrepâncias nas tipagens direta e indireta. Quando ocorrem, é preciso investigar imediatamente a causa. A causa mais comum é observada com pacientes que pertencem a subgrupo A e que produziram anticorpos anti-A₁ (80% dos pacientes de grupo A são do subgrupo A₁). O restante consiste, em sua maioria, em A₂ (ou A₂B) e pode desenvolver anticorpos recíprocos, particularmente A₁
 - Autoanticorpos a quente
 - Autoanticorpos a frio
 - Transfusões recentes
 - Pacientes transplantados.

► Triagem de anticorpos

- A triagem de anticorpos é utilizada para detectar aloanticorpos inesperados no soro do receptor, dirigidos contra antígenos de grupos sanguíneos não ABO, como Kell, Duffy e Kid. A triagem de anticorpos é realizada com o uso de painéis comerciais de 2 ou 3 grupos de eritrócitos O de composição não ABO conhecida, porém variada
- A triagem de anticorpos é crucial para detectar anticorpos fracos que podem ser omitidos na prova cruzada. Se for detectada a ocorrência de aglutinação ou hemólise no teste de triagem de anticorpos, o anticorpo precisa ser identificado, devendo-se selecionar hemácias antígeno-negativas para transfusão.

► Provas cruzada

- A prova cruzada consiste em testar o soro do paciente com eritrócitos do doador obtidos de um segmento ligado à unidade de sangue selecionada. A não ser que haja necessidade muito urgente de sangue, a prova cruzada é obrigatória. O método empregado deve ser capaz de demonstrar incompatibilidade ABO e a presença de anticorpos clinicamente significativos contra antígenos eritrocitários
- Em pacientes nos quais nenhum anticorpo foi detectado pela triagem de anticorpos e que não apresentam história de aloanticorpos contra eritrócitos, unidades aleatórias de tipo ABO e Rh podem ser selecionadas, podendo ser suficiente a realização de uma prova cruzada abreviada. Quando são detectados anticorpos, ou quando existe história positiva de aloimunização, unidades de doadores antígeno-negativas devem ser selecionadas, e deve-se efetuar uma prova cruzada pelo teste da antiglobulina.

► Leitura sugerida

Anstee DJ. Red cell genotyping and the future of pretransfusion testing. *Blood*. 2009;114:248–256.

Petrides M, Stack G. *Practical Guide to Transfusion Medicine*. 2nd ed. Bethesda, Md: AABB Press; 2007.

► TESTE DE COOMBS (ANTIGLOBULINA)

Teste de Coombs direto

► Definição

- O teste de Coombs direto (TAD) é usado para detectar anticorpos IgG e componentes do complemento que se ligam a antígenos na membrana dos eritrócitos (hemácias). O teste utiliza reagente de Coombs (antiglobulina humana) incubado com os eritrócitos lavados do paciente.

► Uso

- O TAD mostra-se útil para o diagnóstico de hemólise autoimune (ver Capítulo 10), doença hemolítica do recém-nascido (ver Capítulo 10), hemólise induzida por fármacos e reações transfusionais (ver Capítulo 10).

► Interpretação

TAD positivo

- Doença hemolítica do recém-nascido (eritroblastose fetal)
- Anemias hemolíticas autoimunes por anticorpos quentes
 - Idiopáticas
 - LES
 - Síndrome de Evans (PTI e anemia hemolítica)
 - Raramente positivo nas anemias hemolíticas autoimunes por anticorpos frios
- Reações transfusionais hemolíticas aloimunes (tardias)
- Reações induzidas por fármacos, como:

- Alfametildopa
- L-dopa
- Penicilina em altas doses
- Quinidina.

TAD negativo

- Anemias hemolíticas causadas por um defeito intrínseco dos eritrócitos (p. ex., G6PD [ver anteriormente] hemoglobinopatias [ver Capítulo 10]).

► Limitações

- Podem ser obtidos resultados falso-positivos no mieloma de plasmócitos e no linfoma linfoplasmocítico
- 1:10.000 de doadores de sangue normais apresenta TAD positivo
- O TAD negativo é uma ocorrência rara em pacientes com anemia hemolítica autoimune (contanto que se tenha excluído o C3b ligado aos eritrócitos). Pode ser devido a uma quantidade muito pequena de IgG ligada à membrana dos eritrócitos.

Teste de Coombs indireto

► Definição

- O teste de Coombs indireto (TAI) utiliza soro do paciente, que é incubado com eritrócitos (hemácias) de antigenicidade conhecida. É positivo quando o soro do paciente contém anticorpos dirigidos contra eritrócitos. Em cerca de 80% dos pacientes com anemia hemolítica autoimune, os autoanticorpos também estão presentes no soro
- Além disso, aloanticorpos induzidos por transfusões sanguíneas prévias ou por incompatibilidade feto-materno também são detectados por esse teste. Os aloanticorpos presentes apenas no soro exibem especificidade para antígenos eritrocitários que não existem nos eritrócitos do paciente (o TAD é negativo nesses casos).

► Uso

- Triagem de anticorpos e prova cruzada antes de transfusões sanguíneas
- Exame pré-natal
- Detecção e identificação de autoanticorpos na anemia hemolítica adquirida
- Fenotipagem dos eritrócitos
 - Na medicina genética e forense
 - Identificação de gêmeos singênicos para transplante de células-tronco.

► Limitações

- O teste de Coombs pode não detectar anticorpos em baixos títulos.

Teste de estimulação com ACTH (cosintropina)

► Definição

- A cosintropina é uma formulação sintética do ACTH (1-24), que apresenta toda a potência biológica do ACTH nativo (1-39)
- Trata-se de um rápido estimulador da secreção de cortisol e aldosterona.

► Uso

- Trata-se do teste inicial empregado para diferenciar a insuficiência suprarrenal primária da secundária
- Esse teste não tem utilidade no diagnóstico da síndrome de Cushing. Vários protocolos são usados para avaliar a resposta à administração de ACTH exógeno (ver adiante).

Teste de estimulação com dose baixa de ACTH

- Esse teste envolve concentrações plasmáticas fisiológicas de ACTH e fornece um índice mais sensível de responsividade adrenocortical
- Consiste na dosagem imediata do nível sérico de cortisol antes e 30 min depois da injeção IV de cosintropina, em uma dose de 1 µg/1,73 m² ou 0,5 µg/1,73 m²
- Não existe nenhuma preparação comercialmente disponível de cosintropina em “dose baixa”. Os frascos atualmente disponíveis contêm 250 µg de cosintropina e vêm acompanhados de soro fisiológico estéril para uso como diluente. A solução de cosintropina em dose baixa é preparada no local.

Teste de estimulação com dose alta de ACTH

- Esse teste consiste na dosagem imediata do nível sérico de cortisol antes e 30 e 60 min depois da injeção de 250 µg de cosintropina. Essa dose de cosintropina resulta em concentrações plasmáticas farmacológicas de ACTH durante a duração do teste de 60 min
- A vantagem do teste com dose alta é a possibilidade de injetar a cosintropina por via IM, visto que as concentrações plasmáticas farmacológicas de ACTH ainda são alcançadas
- O cortisol salivar também pode ser determinado durante esse teste. O cortisol salivar aumenta $19 \pm 0,8$ ng/mℓ (faixa: 8,7 a 36 ng/mℓ) nos 60 min seguintes à injeção.

Teste de estimulação com ACTH de 8 h

- O teste de 8 h, que hoje em dia é raramente efetuado, consiste na infusão contínua de 250 µg de cosintropina durante 8 h, em 500 mℓ de soro fisiológico. Uma amostra de urina de 24 h é coletada na véspera e no dia de infusão para determinação do cortisol ou dos 17-hidroxicorticoides e da creatinina, e o cortisol sérico é determinado no final da infusão. As concentrações plasmáticas de ACTH são supra-fisiológicas durante toda a infusão
- A excreção urinária de 24 h dos 17-hidroxicorticoides deve aumentar 3 a 5 vezes acima do valor basal no dia de infusão do ACTH.

Teste de infusão com ACTH de 2 dias

- O teste de infusão com ACTH de 2 dias assemelha-se ao teste de infusão de 8 h, exceto que a mesma dose de ACTH é administrada durante 8 h, em 2 dias consecutivos
- Esse teste ajuda a diferenciar a forma secundária da insuficiência suprarrenal da forma terciária. O teste de 8 h de 1 dia é demasiado curto para esse propósito, enquanto testes de maior duração contribuem pouco para a obtenção de mais informações úteis
- A excreção urinária de 17-hidroxicorticoides deve ultrapassar 27 mg durante as primeiras 24 h de infusão e 47 mg durante a segunda das 48 h.

► Interpretação

- Teste de estimulação com dose baixa: a obtenção de um valor de $18 \mu\text{g/dL}$ ou mais, antes ou depois da injeção de ACTH, indica função suprarrenal normal
- Teste de estimulação com dose alta: um valor do cortisol sérico de $20 \mu\text{g/dL}$ ou mais a qualquer momento durante o teste, inclusive antes da injeção, indica função suprarrenal normal
- Teste de estimulação de 8 h: o cortisol sérico deve alcançar $20 \mu\text{g/mL}$ em 30 a 60 min após o início da infusão e ultrapassar $25 \mu\text{g/dL}$ depois de 6 a 8 h
- Teste de infusão de 2 dias: o cortisol sérico deve alcançar $20 \mu\text{g/mL}$ em 30 a 60 min após o início da infusão de ACTH e ultrapassar $25 \mu\text{g/dL}$ depois de 6 a 8 h. Ambos os valores de esteroide sérico e urinário aumentam, posteriormente, de modo progressivo, porém as faixas normais não estão bem definidas.

► Limitações

- Nos indivíduos saudáveis, as respostas do cortisol são maiores pela manhã; entretanto, em pacientes com insuficiência suprarrenal, a resposta à cosintropina é igual pela manhã e à tarde. Consequentemente, o teste de estimulação com ACTH deve ser realizado pela manhã, a fim de minimizar o risco de diagnóstico incorreto em um indivíduo normal
- Os critérios para resposta normal mínima do cortisol de 18 a $20 \mu\text{g/dL}$ derivam das respostas de voluntários saudáveis. Todavia, em alguns estudos, pontos de corte mais altos para o diagnóstico de insuficiência suprarrenal baseiam-se nas respostas do teste com ACTH de pacientes que apresentam uma resposta anormal à insulina
- A variabilidade nos ensaios do cortisol cria um problema adicional para o estabelecimento de critérios a uma resposta normal ao ACTH que possam ser aplicados a todos os centros. Estudos comparando os resultados obtidos dos níveis de cortisol com diferentes ensaios mostraram uma tendenciosidade positiva dos RIA e EIA de 10 a 50% em comparação com um valor de referência obtido utilizando CG/EM com diluição isotópica
- Nas mulheres, a resposta ao ACTH é afetada pelo uso de contraceptivos orais, que aumentam os níveis de globulina de ligação do cortisol
- A resposta ao ACTH varia de acordo com o distúrbio subjacente. Se o paciente tiver hipopituitarismo com secreção deficiente de ACTH e insuficiência suprarrenal secundária, as glândulas suprarrenais intrinsecamente normais devem responder a concentrações de estimulação máxima de ACTH exógeno, quando administrado por um período de tempo suficientemente longo. A resposta pode ser menor que a de indivíduos normais e, inicialmente, mais lenta, devido à atrofia suprarrenal decorrente da baixa estimulação crônica do ACTH endógeno. Por outro lado, se o paciente tiver insuficiência suprarrenal primária, a secreção de ACTH endógeno já está elevada, e deve-se observar pouca ou nenhuma resposta da suprarrenal ao ACTH exógeno
- Consequentemente, uma resposta claramente subnormal ao teste de estimulação com ACTH em dose baixa ou alta é diagnóstica de insuficiência suprarrenal primária ou secundária, enquanto a obtenção de uma resposta normal exclui ambos os distúrbios
- Valores do cortisol situados entre $18,0$ e $25,4 \mu\text{g/dL}$ representam uma faixa de incerteza, em que os pacientes podem apresentar respostas divergentes ao ACTH, à insulina e/ou à metirapona. Concentrações mais altas indicam uma resposta normal fora do ambiente da UTI
- O teste com dose baixa não é válido em casos de lesão hipofisária recente e apoia a conclusão de que uma concentração sérica de cortisol $< 18 \mu\text{g/dL}$ em 30 min indica comprometimento da reserva adrenocortical. Além disso, o teste com dose baixa não indica de modo confiável a existência de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal em prematuros cujas mães receberam dexametasona durante < 2 semanas antes do parto para acelerar o desenvolvimento do pulmão fetal. Nessa situação, deve-se utilizar o teste do CRH.

Teste de formação de roseta

► Definição

- O teste de formação de roseta detecta eritrócitos (hemácias) D-positivos no sangue de uma mãe D-negativa, cujo feto ou recém-nascido é D-positivo. Só pode ser usado no contexto da incompatibilidade Rh. O achado de eritrócitos D positivos indica hemorragia fetomaterna de $> 30 \text{ mL}$ de sangue total, visto que o teste positivo reflete uma mistura de sangue fetal com sangue materno na circulação materna
- **Valor normal:** ausência de formação de rosetas é considerada como teste negativo para hemorragia fetomaterna significativa em uma mãe Rh-positiva com feto Rh-negativo.

► Uso

- O teste é utilizado para detectar hemorragia fetomaterna (HFM) pronunciada. O ensaio tem uma sensibilidade de 99 a 100% quando a HFM é de 15 mL de eritrócitos fetais ou mais
- Quando se acrescenta reagente anti-D ao sangue da mãe, os eritrócitos fetais D-positivos ficam recobertos de anti-D na incubação e exibem aglutinação em campo misto quando se adiciona reagente antiglobulina (ver anteriormente). Como a aglutinação em campo misto pode ser difícil de detectar, são acrescentados eritrócitos D-positivos à mistura para demonstrar rosetas de várias células aglomeradas contra as células D-positivas recobertas de anticorpos.

► Interpretação

- Um resultado positivo indica a mistura do sangue fetal com sangue materno. Isso ocorre quando o feto sofre hemorragia na circulação materna, podendo exigir transfusão intrauterina ou intervenção obstétrica.

► Limitações

- As amostras que produzem um resultado positivo precisam ser adicionalmente investigadas (procedimento de eluição ácida, teste de Kleihauer-Betke (ver a seguir), citometria de fluxo ou teste da antiglobulina ligado a enzima) para quantificar os eritrócitos fetais, avaliando, assim, a gravidade da hemorragia fetal.

Teste de Kleihauer-Betke

► Definição

- O teste de Kleihauer-Betke foi elaborado para a demonstração de eritrócitos (hemácias) fetais no sangue materno
- Os resultados são calculados automaticamente como sangramento fetal (mL), que é igual à quantidade de hemácias fetais contadas por 1.000 eritrócitos maternos/ 10^5
- **Valores de referência** (eritrócitos adultos): $< 1\%$ de Hb fetal.

► Interpretação

- O achado de eritrócitos fetais no sangue materno indica hemorragia fetomaterna.

► Limitações

Resultados falso-positivos

- Eritrócitos contendo Hb fetal podem ser encontrados em cerca de 50% das gestantes, porém o feto é anêmico em apenas 1% dos casos
- Alguns distúrbios hematológicos do adulto, como leucemias ou síndromes mielodisplásicas, podem aumentar o nível de células de tipo fetal
- Os linfócitos podem captar o corante em graus variáveis.

Resultados falso-negativos

- Incompatibilidade de grupo sanguíneo principal entre a mãe e o feto, devido à eliminação de eritrócitos fetais por hemólise

Teste de privação de água

► Definição

- A resposta fisiológica normal à privação de água consiste em aumento da osmolalidade do plasma, que resulta em aumento progressivo da liberação de HAD e elevação da osmolalidade urinária. Quando a osmolalidade plasmática alcança 295 a 300 mOsm/kg (normal: 275 a 290 mOsm/kg), o efeito do HAD endógeno sobre os rins torna-se máximo. Nesse estágio, a administração de HAD não provoca elevação adicional da osmolalidade urinária, a não ser que a liberação de HAD endógeno esteja comprometida (p. ex., quando o paciente apresenta diabetes insípido [DI] central)
- Esse exame é também conhecido como prova de restrição hídrica
- **Resposta normal:** a privação de água provoca aumento da osmolalidade urinária para 1.000 a 1.200 mmol/kg. O HAD não provoca elevação adicional da osmolalidade urinária, visto que o HAD endógeno já está em seu nível máximo.

► Uso

- Distinguir os principais tipos de DI – neurogênico, nefrogênico e polidipsico
- Etapas:
 1. O paciente deve interromper a ingestão de líquido 2 a 3 h antes de chegar ao consultório ou ao laboratório; deve-se evitar a restrição hídrica durante a noite, visto que depleção de volume potencialmente grave e hipernatremia podem ser induzidas em pacientes com poliúria acentuada.
 2. Coletar 7 a 10 mL de sangue heparinizado para determinação imediata da concentração sérica de sódio e da osmolalidade. Além disso, pedir ao paciente para urinar; registrar o volume de urina e enviar a amostra para determinação imediata da osmolalidade.
 3. Repetir a etapa 2 a cada hora até: (a) a concentração plasmática de sódio ou a osmolalidade aumentarem acima do limite superior dos valores de referência; ou (b) a osmolalidade urinária ultrapassar 300 mOsm/kg de H₂O
 - Se (a) ocorrer antes de (b): a possibilidade de polidipsia primária, DI neurogênico parcial e DI nefrogênico parcial é descartada, e deve-se efetuar um teste de estimulação com dDAVP (análogo sintético do HAD) da seguinte maneira:
 - Injetar 2 µg de dDAVP por via SC
 - Pedir ao paciente para urinar 1 e 2 h após a injeção; medir a osmolalidade urinária. Determinar também o nível plasmático de HAD do paciente
 - Se uma das amostras de urina apresentar osmolalidade > 50% que o valor obtido imediatamente antes da injeção, o paciente provavelmente tem DI neurogênico completo
 - Se ambas as amostras de urina apresentarem aumento da osmolalidade < 50% do valor obtido imediatamente antes da injeção, o paciente muito provavelmente apresenta DI nefrogênico completo
 - Se (b) ocorrer antes de (a): é descartada a possibilidade de DI neurogênico completo e o DI nefrogênico. A diferenciação adicional entre DI nefrogênico parcial, DI neurogênico parcial e polidipsia primária exige profissionais treinados e medições especializadas.

► Interpretação

- **DI completo:** a privação de água aumenta a osmolalidade plasmática, porém a osmolalidade urinária permanece < 290 mmol/kg e não aumenta após a administração de dDAVP
- **DI parcial:** a privação de água provoca elevação da osmolalidade urinária para 400 a 500 mmol/kg (menos do que o normal)
- **DI nefrogênico completo ou parcial ou polidipsia psicogênica:** níveis elevados de HAD. A administração de HAD não aumenta a osmolalidade urinária do DI nefrogênico completo
- **DI neurogênico completo ou parcial:** baixos níveis de HAD em relação à osmolalidade plasmática. A administração de HAD aumenta a osmolalidade urinária em cerca de 200 mmol/kg, mas não no DI nefrogênico parcial.

► Limitações

- Alguns estímulos não osmóticos, como tabagismo, hipotensão e náuseas, aumentam a liberação de HAD. Se houver um episódio transitório de hipotensão e náuseas, todo o teste é invalidado e precisa ser repetido em outra ocasião
- O esvaziamento completo da bexiga em cada coleta é importante, visto que o esvaziamento incompleto dilui a urina da próxima coleta
- A amostra de plasma para determinação da osmolalidade deve ser de uma mostra de sangue heparinizado, e deve-se evitar o uso de EDTA, uma vez que ele aumenta artificialmente a osmolalidade em 3 a 10%
- O plasma para determinação do HAD deve ser coletado sem alterar o creme leucocitário, a fim de minimizar a contaminação de plaquetas
- O teste só deve ser realizado se a concentração plasmática de sódio do paciente em condição basal estiver dentro dos valores de referência; caso contrário, existe o risco de prejuízo para o paciente
- Esse teste não deve ser realizado em pacientes com insuficiência renal, DM não controlado ou hipovolemia de qualquer etiologia ou deficiência não corrigida de hormônios suprarrenais ou tireóideos
- Os pacientes devem ser observados durante todo o teste
- No caso de gestantes, a amostra de sangue para a determinação do HAD deve ser coletada em tubo contendo 6 mg de 1,10-fenantrolina, a fim de impedir a degradação do HAD pela vasopressinase placentária. Os resultados devem ser avaliados dentro do contexto da relação alterada entre a osmolalidade plasmática/concentração de sódio e a concentração plasmática de HAD.

Teste do suor quantitativo por iontoforese com pilocarpina

► Definição

- O teste do suor consiste nas análises quantitativas do cloreto do suor, com ou sem sódio. Esse procedimento, frequentemente designado como teste quantitativo por iontoforese com pilocarpina, envolve a coleta e quantificação do suor após iontoforese com pilocarpina com uso de gaze, papel de filtro ou bobinas Macroduct coils e análise quantitativa do cloreto do suor
- O teste do suor envolve 3 procedimentos consecutivos: estimulação do suor; coleta do suor; e análise do suor
- **Valores de referência** (cloreto do suor):
 - < 40 mmol/l (> 3 meses)
 - < 30 mmol/l (< 3 meses)
- **Resultados limítrofes:** cloreto do suor: 40 a 60 mmol/l
- Um teste positivo é definido por um nível de cloreto do suor de > 60 mmol/l no suor de ambos os braços, contanto que seja obtida uma quantidade mínima de 15 µl de suor de cada local.

► Uso

- Teste padrão para o diagnóstico de FC.

► Interpretação

Valores elevados

- FC (Tabela 2.79)
- Distúrbios endócrinos (p. ex., insuficiência suprarrenal não tratada, hipotireoidismo, diabetes insípido resistente à vasopressina, hipoparatiroidismo familiar, pseudo-hipoadosteronismo)
- Distúrbios metabólicos (p. ex., desnutrição, doença de armazenamento do glicogênio do tipo 1, MPS I H [síndrome de Hurler], MPS I S, [síndrome de Scheie], fucosidose)
- Distúrbios GU (p. ex., síndrome de Klinefelter, nefrose)
- Distúrbios alérgicos/imunológicos (p. ex., hipogamaglobulinemia, infusão prolongada com prostaglandina E₁, dermatite atópica)
- Distúrbios neuropsicológicos (p. ex., anorexia nervosa)
- Outros (p. ex., displasia ectodérmica, deficiência de G6PD).

Tabela 2.79	Valores do suor na fibrose cística (mEq/l).					
	Cloro		Sódio		Potássio	
	Média	Faixa	Média	Faixa	Média	Faixa
Fibrose cística	115	79 a 148	111	75 a 145	23	14 a 30
Normal	28	8 a 43	28	16 a 46	10	6 a 17

Valores diminuídos

- Resultados falso-negativos se o paciente estiver edematoso, ou se uma quantidade inadequada de suor é coletada e analisada
- Erros metodológicos e técnicos.

► Limitações

- Os valores podem estar aumentados para a faixa da FC em indivíduos saudáveis com rápida taxa de suor (p. ex., exercício, temperatura elevada), porém o teste com pilocarpina não aumenta a taxa de sudorese
- Os mineralocorticoides diminuem a concentração de sódio no suor em cerca de 50% nos indivíduos normais e em 10 a 20% nos pacientes com FC, cuja concentração final de sódio permanece anormalmente elevada
- A confirmação de um diagnóstico de FC exige 2 testes do suor positivos realizados em dias diferentes. Resultados limítrofes devem ser relatados com a sugestão de repetir o teste, quando clinicamente indicado
- A idade preferida do paciente para a realização do teste é depois de 48 h. Nas primeiras 24 h após o nascimento, os eletrólitos do suor estão transitariamente elevados e declinam rapidamente no segundo dia. Conseqüentemente, o teste do suor não deve ser realizado dentro de 48 h após o nascimento.

► Leitura sugerida

Boat TF, Acton JD. Cystic fibrosis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007;1803–1817.
Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic fibrosis consensus report. *J Pediatr*. 2008;153(2):S4-S14.

Testosterona, total, livre, biodisponível

► Definição

- A testosterona circula no sangue de homens e mulheres em várias formas. Nos adultos saudáveis, cerca de 44% da testosterona circulante estão ligados especificamente à globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG), 50% estão ligados de modo inespecífico à albumina, e 3 a 5%, à globulina de ligação do cortisol, indicando que apenas 2 a 3% estão livres (não ligados)
- Os métodos atuais disponíveis para avaliar o estado dos androgênios incluem dosagens da testosterona total, testosterona livre por imunoensaios diretos, diálise de equilíbrio, HPLC-EM, SHBG, testosterona livre calculada (não ligada à SHBG – não ligada à albumina) e testosterona biodisponível (não ligada à SHBG). Na maioria dos casos, mas não em todas as condições clínicas, a dosagem da testosterona total é adequada para avaliação do paciente
- Acredita-se que a testosterona ligada à SHBG não está prontamente disponível para a maioria dos tecidos, enquanto a testosterona ligada à albumina e a testosterona livre são biodisponíveis. Como as concentrações de SHBG podem ser influenciadas por muitos fatores (p. ex., diminuídas pela obesidade, tratamento com testosterona e condições hipoandrogênicas femininas, como síndrome dos ovários policísticos; elevadas com o envelhecimento, a gravidez e a terapia estrogênica), existem situações clínicas nas quais as concentrações medidas de testosterona total não refletem as concentrações biodisponíveis ou o estado clínico do paciente. Nessas circunstâncias, um teste suplementar para determinar a testosterona biodisponível e livre mostra-se útil na tomada de decisões clínicas
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.80.

Tabela 2.80	Valores de referência da testosterona.
Idade	Faixa
Testosterona, total, sexo masculino	
Prematuro (26 a 28 semanas)	59 a 125 ng/dl
Prematuro (3 a 35 semanas)	37 a 198 ng/ml
Recém-nascido a 7 meses	75 a 400 ng/ml
	Os níveis diminuem rapidamente na 1ª semana para 20 a 50 ng/ml e, a seguir, aumentam para 60 a 400 ng/ml entre 20 e 60 dias. Em seguida, os níveis declinam para valores pré-puberis de 3 a 10 ng/ml em torno de 7 meses
17 a 9 anos	< 9 ng/ml
10 a 11 anos	2 a 57 ng/ml
12 a 13 anos	7 a 747 ng/ml
14 a 15 anos	33 a 585 ng/ml
16 a 17 anos	185 a 886 ng/ml
18 a 39 anos	400 a 1.080 ng/ml
40 a 59 anos	350 a 890 ng/ml
≥ 60 anos	350 a 720 ng/ml
Estágio I de Tanner	< 20 ng/dl

Estágio II de Tanner	2 a 149 ng/dℓ
Estágio III de Tanner	7 a 762 ng/dℓ
Estágio IV de Tanner	164 a 854 ng/dℓ
Estágio V de Tanner	194 a 783 ng/dℓ

Testosterona, livre, sexo masculino

11 a 6 anos	< 0,6 pg/mℓ
17 a 9 anos	0,1 a 0,9 pg/mℓ
10 a 11 anos	0,1 a 6,3 pg/mℓ
12 a 13 anos	0,5 a 98,0 pg/mℓ
14 a 15 anos	3 a 138,0 pg/mℓ
16 a 17 anos	38,0 a 173,0 pg/mℓ
≥ 18 anos	47 a 244 pg/mℓ

Estágio I de Tanner ≤ 3,7 pg/mℓ

Estágio II de Tanner 0,3 a 21 pg/mℓ

Estágio III de Tanner 1,0 a 98,0 pg/mℓ

Estágio IV de Tanner 35,0 a 169,0 pg/mℓ

Estágio V de Tanner 41,0 a 239,0 pg/mℓ

Testosterona, total, sexo feminino

Prematuro (26 a 28 semanas) 5 a 16 ng/dℓ

Prematuro (31 a 35 semanas) 5 a 22 ng/dℓ

Recém-nascido a 7 meses 20 a 64 ng/mℓ

Os níveis diminuem durante o 1º mês para < 10 ng/mℓ e permanecem nesse nível até a puberdade

17 a 9 anos < 15 ng/mℓ

10 a 11 anos 2 a 42 ng/dℓ

12 a 13 anos 6 a 64 ng/dℓ

14 a 15 anos 9 a 49 ng/dℓ

16 a 17 anos 8 a 63 ng/dℓ

18 a 30 anos 11 a 59 ng/dℓ

31 a 40 anos 11 a 56 ng/dℓ

41 a 51 anos 9 a 55 ng/dℓ

Pós-menopausa 6 a 25 ng/dℓ

Estágio I de Tanner < 17 ng/dℓ

Estágio II de Tanner 4 a 39 ng/dℓ

Estágio III de Tanner 10 a 60 ng/dℓ

Estágio IV de Tanner 8 a 63 ng/dℓ

Estágio V de Tanner 10 a 60 ng/dℓ

Testosterona, livre, sexo feminino

1 a 6 anos < 0,6 pg/mℓ

7 a 9 anos 0,6 a 1,8 pg/mℓ

10 a 11 anos 0,1 a 3,5 pg/mℓ

12 a 13 anos 0,9 a 6,8 pg/mℓ

14 a 15 anos 1,2 a 7,5 pg/mℓ

16 a 17 anos 1,2 a 9,9 pg/mℓ

18 a 30 anos 0,8 a 7,4 pg/mℓ

31 a 40 anos 1,3 a 9,2 pg/mℓ

41 a 51 anos 1,1 a 5,8 pg/mℓ

Pós-menopausa 0,6 a 3,8 pg/mℓ

Estágio I de Tanner < 2,2 pg/mℓ

Estágio II de Tanner 0,4 a 4,5 pg/mℓ

Estágio III de Tanner	1,3 a 7,5 pg/mL
Estágio IV de Tanner	1,1 a 15,5 pg/mL
Estágio V de Tanner	0,8 a 9,2 pg/mL

Testosterona, sexo masculino, biodisponível

1 a 6 anos	< 1,3 ng/dL
7 a 9 anos	0,3 a 2,8 ng/dL
10 a 11 anos	0,1 a 17,9 ng/dL
12 a 13 anos	1,4 a 288,0 ng/dL
14 a 15 anos	9,5 a 337,0 ng/dL
16 a 17 anos	35,0 a 509,0 ng/dL
≥ 18 anos	130 a 680 ng/dL

Estágio I de Tanner 0,3 a 13,0 ng/dL

Estágio II de Tanner 0,3 a 59,0 ng/dL

Estágio III de Tanner 1,9 a 296,0 ng/dL

Estágio IV de Tanner 40,0 a 485,0 ng/dL

Estágio V de Tanner 124,0 a 596,0 ng/dL

Testosterona, sexo feminino, biodisponível

1 a 6 anos < 1,3 ng/dL

7 a 9 anos 0,3 a 5,0 ng/dL

10 a 11 anos 0,4 a 9,6 ng/dL

12 a 13 anos 1,7 a 18,8 ng/dL

14 a 15 anos 3,0 a 22,6 ng/dL

16 a 17 anos 3,3 a 28,6 ng/dL

18 a 30 anos 2,2 a 20,6 ng/dL

31 a 40 anos 4,1 a 25,5 ng/dL

41 a 51 anos 2,8 a 16,5 ng/dL

Pós-menopausa 1,5 a 9,4 ng/dL

Estágio I de Tanner 0,3 a 5,5 ng/dL

Estágio II de Tanner 1,2 a 15,0 ng/dL

Estágio III de Tanner 3,8 a 28,0 ng/dL

Estágio IV de Tanner 2,8 a 39,0 ng/dL

Estágio V de Tanner 2,5 a 23,0 ng/dL

► **Uso**

- Avaliação da função hormonal gonádica.

► **Interpretação**

Valores elevados

- Tumor virilizante suprarrenal, causando puberdade prematura em meninos ou masculinização em mulheres
- HSRC
- Hirsutismo idiopático (inconclusivo)
- Síndrome de Stein-Leventhal: variável; elevado quando existe virilização
- Hipertecose do estroma ovariano
- O uso de certos fármacos que alteram as globulinas de ligação da tiroxina também pode afetar as globulinas de ligação da testosterona; entretanto, o nível de testosterona livre não é afetado.

Valores diminuídos

- Hipogonadismo primário (p. ex., orquiectomia)
- Hipogonadismo secundário (p. ex., hipopituitarismo)
- Feminização testicular
- Síndrome de Klinefelter: níveis mais baixos do que no indivíduo normal, porém mais altos do que na mulher normal e no homem submetido à orquiectomia
- Estrogenioterapia
- Diminuição da testosterona total (mas não da testosterona livre) devido à SHBG (p. ex., cirrose, doença renal crônica).

► **Limitações**

- Devido à disponibilidade de muitos tipos diferentes de ensaios para a testosterona, bem como devido à confusão na literatura no que concerne à sua relevância clínica, não há consistência para a sua determinação em situações clínicas de rotina. As primeiras abordagens para a determinação da testosterona livre foram a diálise de equilíbrio e a ultrafiltração. Esses ensaios eram muito inconvenientes para uso rotineiro
- A determinação indireta da testosterona livre com o uso de testosterona marcada com isótopo foi um dos primeiros métodos proposto e largamente usado.

Recentemente, a sociedade de endocrinologia divulgou uma revisão das evidências segundo as quais os imunoenaios para testosterona livre com base em análogos devem ser evitados, devido a problemas de acurácia e sensibilidade. As determinações da testosterona livre por cálculo, usando algoritmos com base na lei de ação da massa, que exigem as concentrações de testosterona total, SHBG e albumina, exibem uma excelente correlação com as medições por separação física.

Tireoglobulina (Tg)

► Definição

- Iodoglicoproteína heterogênea secretada apenas pelas células foliculares da tireoide, que está envolvida na iodação e síntese dos hormônios da tireoide. É proporcional à massa da tireoide
- **Valores de referência:** < 55 ng/ml.

► Uso

- Para detectar a existência e, possivelmente, a extensão do carcinoma folicular ou papilar da tireoide residual, recorrente ou metastático após terapia. Em pacientes com esses carcinomas tratados com tireoidectomia total ou iodo radioativo e submetidos à terapia com hormônio da tireoide, a Tg é indetectável quando não existe tumor funcional, porém é detectada por imunoensaio sensível se houver tumor funcional. A Tg correlaciona-se com a massa tumoral, sendo os valores mais altos observados em pacientes com metástase para o osso e os pulmões
- Para o diagnóstico de hipertireoidismo factício: a Tg está muito baixa ou indetectável no hipertireoidismo factício, enquanto está elevada em todos os outros tipos de hipertireoidismo (p. ex., tireoidite, doença de Graves)
- Para prever o desfecho da terapia no hipertireoidismo; taxas de remissão mais altas em pacientes com valores mais baixos de Tg. A ausência de normalização após remissão induzida por fármacos sugere recidiva após a interrupção dos medicamentos
- Para o diagnóstico de agenesia da tireoide em recém-nascidos.

► Interpretação

- Ver Tabela 2.81.

Tabela 2.81		Provas de função da tireoide em várias condições.						
Condição	TSH	TT ₄	FT ₄	T ₃	Tg	RAIU	Comentário	
Hipotireoidismo								
Primário	E	<u>D</u>	<u>D</u>	D	N/E	D	Resposta aumentada à administração de TRH	
Clínico, subclínico	E	N	N	N	N	NA	} Ausência de resposta à administração de TRH	
Secundário	<u>N/D</u>	<u>D</u>	<u>D</u>	<u>D</u>				
Terciário	<u>N/D</u>	<u>D</u>	<u>D</u>	<u>D</u>				
Doença não tireóidea*	<u>V</u>	N/D	N/D	D	D			
Hipertireoidismo								
Primário								
Clínico	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>E</u>	E	N	E		
Subclínico	<u>D</u>	N	N	N	N	NA		
Tireotoxicose por T ₃	<u>D</u>	N	N	E	N	NA		
Tumor secretor de TSH	E	E	E	E	N	NA		
Tumor secretor de TRH	E	E	E	E	N	NA		
Factício								
Ingestão de T ₄	D	E	E	E	<u>D/N</u>	<u>D</u>	} Resposta aumentada do RAIU à administração de TSH	
Ingestão de T ₃	D	N	N	E	<u>D/N</u>			
Gravidez								
Com hipertireoidismo	N	E	E	E	E	X		
Com hipotireoidismo	E	E	D	E	E	X		
Aumento hereditário da TBG								
Diminuição hereditária da TBG	N	D	N		<u>D</u>		Elevação da T ₄ e T ₃ para valores de referência	
Tireoidite de Hashimoto	V	V	V	V		V	Anticorpos antitireoidianos; biopsia	
Bócio	N	N	N	N	N	A	Biopsia	
Carcinoma da tireoide	N	N	N	N	E	N	Elevação da calcitonina sérica no CA medular; elevação da Tg no carcinoma diferenciado	
Nefrose	N	D	D		D	VE		
Efeitos de fármacos								
Tiroxina	D	E						
Iodo inorgânico	E							
Meios de contraste radiopacos		E	E					
Estrogênio; contraceptivos orais		E	N		E			
Testosterona	N	D	N	D	D		TBG diminuída	
ACTH e corticosteroides	N	D	N	D	D		TBG diminuída	
Fenitoína	E/V	D	N	N	D		Resistência tecidual à T ₄	
Hipófise apenas	E	E	E				A administração de T ₄ não suprime o TSH	
Tecido generalizado	E/V	E/V	E/V					

0 = ausente; A = anormal; D = diminuição; E = elevação; N = normal; NA = não útil; TT₄ = tiroxina total; V = variável; DV = diminuição variável; E/V = elevação variável; X = contraindicado.

O teste sublinhado indica uma alteração diagnóstica mais útil.

*Tipos de doença não tireóidea (síndrome do paciente eutireóideo).

Valores elevados

- Maioria dos pacientes com carcinoma da tireoide diferenciado, mas não com carcinoma da tireoide indiferenciado ou carcinoma medular da tireoide
- Hipertireoidismo – rápido declínio após tratamento cirúrgico; declínio gradual após tratamento com iodo radioativo
- Tireoidite silenciosa (indolor)
- Bócio endêmico (alguns pacientes)
- Insuficiência hepática acentuada

► Valores diminuídos

- Agenesia da tireoide em recém-nascidos
- Tireoidectomia total ou destruição por radiação.

► Limitações

- O teste da Tg não é recomendado para o diagnóstico inicial dos carcinomas da tireoide. O achado de Tg em derrames pleurais indica câncer de tireoide diferenciado metastático
- O teste da Tg não deve ser solicitado para pacientes com doenças da tireoide preexistente
- Autoanticorpos anti Tg: o soro do paciente deve ser sempre submetido à triagem inicial para esses anticorpos (encontrados em < 10% dos indivíduos). Nesses casos, pode-se medir o mRNA da Tg utilizando a RT-PCR
- Como os autoanticorpos anti-Tg podem interferir tanto nos imunoenaios competitivos quanto nos ensaios imunométricos para a Tg, todos os pacientes devem ser submetidos à pesquisa de autoanticorpos anti-Tg por um imunoenensaio sensível; os estudos de recuperação não são adequados para descartar a possibilidade de interferência por esses autoanticorpos
- Anticorpos anti-Tg são encontrados na maioria dos pacientes com tireoidite de Hashimoto, mas também são encontrados em cerca de 3% dos indivíduos saudáveis
- Deve-se estabelecer um intervalo de pelo menos 6 semanas após a tireoidectomia ou o tratamento com iodo-125 para a realização do teste de Tg. Alguns relatórios indicaram que os níveis de Tg podem permanecer elevados por várias semanas após tratamento bem-sucedido. Nesse caso, as determinações seriadas estimadas em relação a um valor basal pós-tratamento estabelecido para o paciente ainda podem ser valiosas para monitoramento.

Tiroxina, livre (FT₄)

► Definição

- Tanto a forma livre quanto a forma ligada de T₄ e T₃ estão presentes no sangue. Mais de 99% da T₄ e da T₃ circulam no sangue ligados a proteínas transportadoras, de modo que menos de 1% está livre. É esse nível de hormônio não ligado (livre) que se correlaciona com o estado funcional da tireoide na maioria dos indivíduos
- A FT₄ é habitualmente de 0,02 a 0,04 da T₄ total
- Ver Tabela 2.81
- **Valores de referência** (adultos): 0,58 a 1,64 ng/dℓ
 - Mulheres grávidas
 - 1º trimestre: 0,73 a 1,13 ng/dℓ
 - 2º trimestre: 0,54 a 1,18 ng/dℓ
 - 3º trimestre: 0,56 a 1,09 ng/dℓ.

► Uso

- A FT₄ fornece valores corrigidos em pacientes nos quais a T₄ total está alterada em virtude de alterações das proteínas séricas ou dos locais de ligação (p. ex., gravidez, fármacos [como androgênios, estrogênios, contraceptivos orais, fenitoína], níveis alterados de proteína sérica [p. ex., nefrose])
- O monitoramento da restauração para valores de referência constitui o único critério laboratorial para estimar a dose de reposição apropriada de levotiroxina, visto que são necessárias 6 a 8 semanas para que o TSH possa refletir essas alterações
- Em geral, não tem utilidade, a não ser que haja suspeita de doença hipofisária/hipotalâmica.

► Interpretação

Valores elevados

- Hipertireoidismo
- Hipotireoidismo tratado com tiroxina
- Síndrome do paciente eutireóideo
- Pacientes ocasionais com mola hidatidiforme ou coriocarcinoma com elevações pronunciadas da hCG podem exibir aumento da FT₄, níveis suprimidos de TSH e resposta atenuada do TSH à estimulação do TRH; normalização com tratamento efetivo da doença trofoblástica; desidratação grave (pode ser de > 6,0 ng/dℓ).

Valores diminuídos

- Hipotireoidismo
- Hipotireoidismo tratado com tri-iodotironina
- Síndrome do doente eutireóideo.

► Limitações

- Os ensaios para FT₄ com base em diálise de equilíbrio direta são considerados de referência
- Os ensaios para FT₄ estão sujeitos a leituras não acuradas em gestantes. Os estudos realizados mostraram que a medição do índice de FT₄ é mais confiável do que os imunoenaios de T₄ livre em gestantes
- A terapia com anticonvulsivantes (particularmente fenitoína) pode resultar em níveis diminuídos de FT₄, devido ao metabolismo hepático aumentado e, secundariamente, ao deslocamento do hormônio dos locais de ligação.

Tiroxina, total (T₄)

► Definição

- A T₄ é a principal secreção da glândula tireoide. Liga-se a TBG, pré-albumina e albumina no sangue. Nos tecidos, sofre desidratação a T₃, que produz ação

hormonal e é responsável pela ação do hormônio

- Ver Tabelas 2.81, 2.82 e Figura 2.5.

Tabela 2.82		Níveis de tiroxina livre (FT4) e hormônio tireoestimulante (TSH) em várias condições.		
TSH sensível				
	Normal	Baixo	Elevado	
Normal	Eutireoide	Hipertireoidismo subclínico/no estágio inicial* DNT Efeitos de fármacos (p. ex., L-dopa, glicocorticoides)	Hipotireoidismo subclínico/no estágio inicial† DNT Efeitos de fármacos (p. ex., iodo, lítio, fármacos antitireóides, amiodarona, interferona alfa)	
	Hipotireoidismo secundário	Terapia de reposição ou terapia com excesso de T ₄ para hipotireoidismo Descartar tireotoxicose Hipotireoidismo secundário	Terapia com T ₄ insuficiente para hipotireoidismo Primeiras 4 a 6 semanas de terapia para hipotireoidismo Hipotireoidismo primário	
	Efeitos de fármacos (p. ex., T ₃ , fenitoína, androgênios, salicilatos, carbamazepina, rifampicina)	DNT Efeitos de fármacos (p. ex., dopamina, T ₃ , corticosteroides) Hipertireoidismo por T ₃ (p. ex., doença de Graves, bócio tóxico, tireoidite, hipertireoidismo factício/iatrogênico, <i>struma ovarii</i> , carcinoma da tireoide)	Efeitos de fármacos (p. ex., iodo, lítio, fármacos antitireóides, amiodarona) Terapia com T ₄ insuficiente para hipotireoidismo	
T₄ Baixa	DNT (p. ex., transtorno psiquiátrico e doença aguda) Ligação anormal (excesso de TBG, hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar, algumas proteínas monoclonais) Resistência dos hormônios tireóides Efeitos de fármacos (p. ex., estrogênio, iodo ou meios de contraste, tiroxina [factícia])	DNT (p. ex., transtorno psiquiátrico e doença aguda) Hipertireoidismo primário‡	Tumor secretor de TSH Resistência aos hormônios tireóides	
	Elevada			

T₃ = tri-iodotironina; T₄ = tiroxina; DNT = doença não tireóidea.

*Baixo nível de TSH com T₄ normal.

†Níveis elevados de TSH com T₄ normal.

‡Em 95% dos casos de tireotoxicose. O nível sérico de T₃ é necessário para o diagnóstico de tireotoxicos por T₃ nos outros 5% de casos de tireotoxicose.

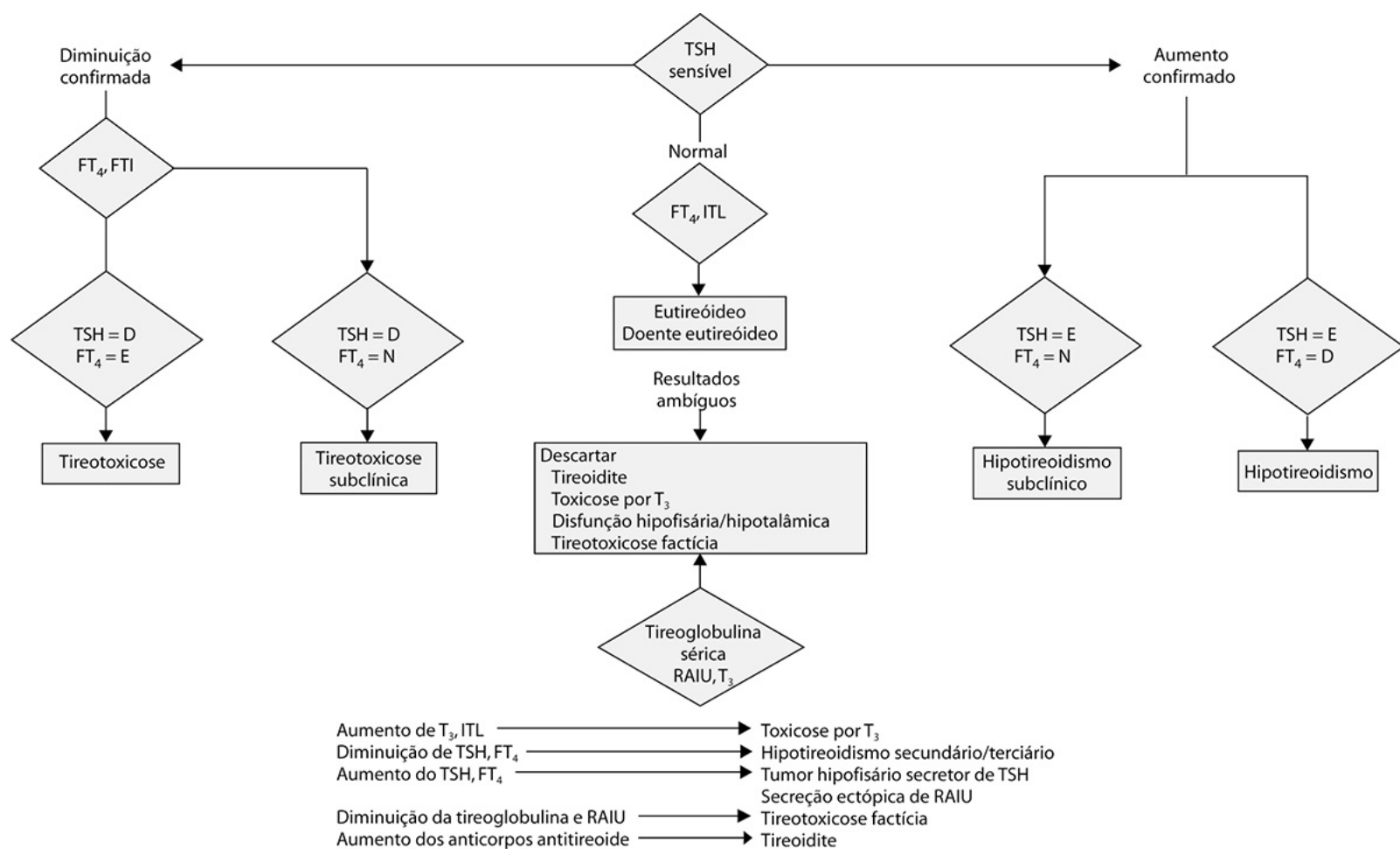


Figura 2.5 Algoritmo para prova de função tireóidea.

► Uso

- Reflete a atividade secretora; mostra-se útil no diagnóstico de hipotireoidismo e hipertireoidismo, particularmente quando manifesto ou secundário à doença hipofisária ou hipotalâmica
- **Valores de referência:** 6,09 a 12,23 µg/dℓ.

► Interpretação

- Não é afetada por:
 - Diuréticos mercuriais
 - Iodo não tireóideo.

Valores elevados

- Hipertireoidismo
- Gravidez
- Uso de fármacos e substâncias (p. ex., estrogênios, contraceptivos orais, d-tiroxina, extrato tireóideo, TSH, amiodarona, heroína, metadona, anfetaminas, algumas substâncias radiopacas para exames radiológicos [ipodato, ácido iopanoico])
- Síndrome do paciente eutireóideo
- Aumento da TBG ou pré-albumina de ligação da tiroxina anormal
- Hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar – a albumina liga-se à T_4 , mas não à T_3 , mas avidamente do que o normal, causando alterações semelhantes às aquelas da tireotoxicose (T_4 total de cerca de $20 \mu\text{g/dL}$, razão de ligação do hormônio tireóideo normal, aumento do índice de T_4 livre), porém o paciente não está clinicamente tireotóxico
- Um nível sérico de $T_4 > 20 \mu\text{g/dL}$ indica habitualmente hipertireoidismo verdadeiro, e não aumento da TBG
- Esses valores podem ser encontrados em pacientes eutireóideos com aumento da TBG sérica
- Muito mais elevada nos primeiros 2 meses de vida do que nos adultos normais.

Valores diminuídos

- Hipotireoidismo
- Hipoproteinemia (p. ex., nefrose, cirrose)
- Uso de determinados fármacos (fenitoína, tri-iodotironina, testosterona, ACTH, corticosteroides)
- Síndrome do paciente eutireóideo
- Diminuição da TBG.

Valores normais

- Pacientes hipertireóideos com:
 - Tireotoxicose por T_3
 - Hipertireoidismo factício devido a T_3 (Cytomel®)
 - Capacidade de ligação diminuída, devido à hipoproteinemia ou a ingestão de determinados fármacos (p. ex., fenitoína, salicilatos)

► Limitações

- Vários fármacos podem interferir no resultado desse exame.

Transferrina

► Definição

- A transferrina (TRF) transporta moléculas de Fe^{3+} circulantes. Normalmente, apenas cerca de 1/3 dos locais de ligação do ferro está ocupado (o restante é descrito como capacidade de ligação do ferro não saturada)
- A meia-vida da transferrina é de aproximadamente 8 a 10 dias. Os níveis plasmáticos são regulados principalmente pela disponibilidade de ferro e anemia ferropriva. Os níveis plasmáticos aumentam com tratamento bem-sucedido com ferro e retornam a seus valores normais
- **Valores de referência:** 202 a 336 mg/dL .

► Uso

- Diagnóstico diferencial de anemias.

► Interpretação

Valores elevados

- Anemia ferropriva; inversamente proporcional às reservas de ferro
- Gravidez, terapia com estrogênio, hiperestrogenismo.

Valores diminuídos

- Anemia microcítica microscômica da doença crônica
- Inflamação aguda
- Deficiência ou perda de proteína (p. ex., queimaduras, infecções crônicas, doenças crônicas [p. ex., várias doenças hepáticas e renais, neoplasias], nefrose, desnutrição).

► Limitações

- A transferrina no LCS aparece em sua forma dessializada, a proteína Tau (beta2-transferrina). Essa forma pode ser identificada por eletroforese. A aplicação clínica para a identificação da proteína Tau consiste na investigação de rinorreia ou otorreia, nas quais a sua presença confirma a fonte de extravasamento do LCS através de fratura ou local cirúrgico ou traumático
- A transferrina parcialmente dessializada é um marcador de consumo maciço de álcool etílico.

Triglicerídios

► Definição

- Os triglicerídios (TG), que são um tipo de gordura, constituem uma importante fonte de energia para o corpo. São, em sua maioria, armazenados no tecido adiposo na forma de glicerol, monoglicerídios e ácidos graxos, que são convertidos pelo fígado em triglicerídios. Após a ingestão de alimento, os níveis sanguíneos de TG se elevam
- Os TG provenientes do intestino são levados pelo sangue até o tecido adiposo para armazenamento. Os TG são transportados, em sua maioria, por lipoproteínas no sangue. Dos TG totais, cerca de 80% estão nas VLDL e 15% nas LDL, que são importantes no metabolismo como fonte energética e transportadores da gordura alimentar
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.83.

Tabela 2.83

Diretrizes do National Cholesterol Education Program para Triglicerídios.*

Nível de triglicerídios (mg/dL)

Categoria

< 150	Normal
150 a 199	Limítrofe alto
200 a 499	Alto
≥ 500	Muito alto

*Esses valores baseiam-se nos níveis plasmáticos de triglicerídios em jejum.

► Uso

- Os níveis elevados de triglicerídios no sangue estão associados a risco aumentado de doença cardiovascular e arteriosclerose.

► Interpretação

- Concentrações associadas a determinados distúrbios:
 - Níveis < 150 mg/dℓ não estão associados à doença
 - Níveis de 250 a 500 mg/dℓ estão associados à doença vascular periférica; constituem um marcador para pacientes com formas genéticas de hiperlipoproteinemias, que necessitam de tratamento específico
 - Níveis > 500 mg/dℓ estão associados a um alto risco de pancreatite
 - Níveis > 1.000 mg/dℓ estão associados a hiperlipidemia, sobretudo dos tipos I e II; risco substancial de pancreatite
 - Níveis > 5.000 mg/dℓ estão associados a xantoma eruptivo, arco corneano, lipemia retiniana e hepatoesplenomegalia.

Valores elevados

- Hiperlipoproteinemia dos tipos I, IIb, III IV e V
- Doença de armazenamento do glicogênio (doença de Von Gierke)
- Diabetes
- Hipotireoidismo
- Nefrose, doença renal crônica
- Pancreatite
- Doença hepática, alcoolismo
- Síndrome de Werner
- Síndrome de Down
- Infarto do miocárdio
- Gota.

Valores diminuídos

- Abetalipoproteinemia
- Desnutrição
- Hipertireoidismo
- Hiperparatireoidismo
- Síndrome disabsortiva.

► Limitações

- Os fatores que aumentam os níveis de triglicerídio incluem consumo de alimentos e de álcool etílico (o jejum deve ser de 12 h [24 h para consumo de álcool etílico]); corticosteroides, agentes inibidores da protease (IP) usados na doença pelo HIV, betabloqueadores e estrogênio; gravidez; doença aguda; tabagismo e obesidade
- Os fatores que diminuem os níveis de triglicerídios incluem a prática de exercícios físicos e a perda de peso
- A variação diurna faz com que os níveis de triglicerídios estejam mais baixos pela manhã e mais altos depois do meio-dia.

► Outras considerações

- O soro para determinação dos TG e cálculo de LDL-C exige um jejum de 12 h.

► Leitura sugerida

National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute's National Cholesterol Education Program. <http://www.nhlbi.nih.gov/about/ncep/> Accessed Nov. 18, 2010.

Tri-iodotironina (T₃)

► Definição

- A T₄ (tiroxina) é convertida em T₃ nos tecidos periféricos; cerca de 20% são sintetizados pelas células foliculares. A maior parte da T₃ é transportada ligada às proteínas; apenas 0,3% está no estado livre não ligado
- Ver Tabela 2.81 e Figura 2.5
- **Valores de referência:**
 - T₃ total: 87 a 178 ng/dℓ
 - T₃ livre: 2,5 a 3,9 pg/mℓ.

► Uso

- Diagnóstico de tireotoxicose por T₃ (quando o TSH está suprimido, porém a T₄ está normal) ou quando a FT₄ está normal, mas existem sinais e sintomas de hipertireoidismo
- Avaliação de casos nos quais a FT₄ está limítrofe elevada
- Avaliação de casos em que a omissão do diagnóstico de hipertireoidismo não é desejável (p. ex., fibrilação atrial inexplicada)
- Monitoramento da evolução do hipertireoidismo
- Monitoramento da terapia de reposição com T₄ – é melhor do que a T₄ ou FT₄, porém o TSH é preferível a ambas
- Previsão do resultado da terapia com agentes antitireóideos em pacientes com doença de Graves

- Avaliação da tireotoxicose induzida por amiodarona
- Trata-se de um bom indicador bioquímico da gravidade da tireotoxicidade no hipertireoidismo
- A T₃ livre fornece valores corrigidos em pacientes nos quais a T₃ total está alterada, devido a alterações nas proteínas séricas ou nos locais de ligação (p. ex., gravidez), fármacos (p. ex., androgênios, estrogênios, contraceptivos orais, fenitoína [Dilantin[®]]) níveis alterados de proteínas séricas (p. ex., nefrose).

► Interpretação

Valores elevados

- Ocorrem concentrações elevadas de T₃ na doença de Graves e na maioria das outras causas clássicas de hipertireoidismo.

Valores diminuídos

- Nas doenças hipotireóideas primárias, como tireoidite de Hashimoto e hipotireoidismo neonatal, ou no hipotireoidismo secundário, devido a defeitos no nível hipotálamo-hipofisário
- Diminuem em ≤ 25% em indivíduos idosos saudáveis, enquanto a FT₄ permanece normal.

► Limitações

- O nível sérico de T₃ acompanha o de FT₄; trata-se de um indicador precoce de hipertireoidismo, porém a determinação do TSH é melhor
- Não é recomendada para o diagnóstico do hipotireoidismo; os valores diminuídos têm pouca importância clínica
- Mais de 99% da concentração total de T₃ e T₄ estão ligados a proteínas séricas, não estando disponíveis para exercer atividade biológica. Apenas a fração livre (< 1%) está prontamente disponível para ligar-se a seu receptor e estimular uma resposta do órgão ou tecido-alvos
- Valores abaixo do limite inferior dos valores de referência esperados podem ser causados por diversas condições, incluindo doença não tireóidea, estresse agudo e crônico e hipotireoidismo.

Tri-iodotironina (T₃), captação em resina

► Definição

- Mede os locais de ligação não ocupados na TBG
- Atualmente substituída pela determinação de T₄ livre
- Não é medida da concentração de T₃, que é determinada por outros métodos para o diagnóstico de tireotoxicose por T₃
- Ver Tabela 2.77
- **Valores de referência:** valor mediano de 40,0% (0,40) com faixa não paramétrica de 95% de 32,0 a 48,4%.

► Uso

- Apenas com a determinação simultânea do nível sérico de T₄ para calcular T₇ (índice de tiroxina livre), a fim de excluir a possibilidade de que o aumento da T₄ total seja devido à elevação da TBG
- A captação de T₃ com resina é inversamente proporcional aos locais de ligação não saturados do hormônio
- A T₄ total × captação de T₃ com resina é proporcional a T₄ livre e inversamente proporcional ao TSH.

► Interpretação

- Diminui quando aumenta a proteína de ligação (gravidez)
- Aumenta quando diminui a proteína de ligação (hipertireoidismo).

► Limitações

- Normal na gravidez com hipertireoidismo, no bócio atóxico e em pacientes que usam determinados fármacos (p. ex., mercuriais, iodo)
- Em alguns casos de doença não tireóidea grave, a captação de T₃ com resina não compensa totalmente e não ajusta a T₄ na faixa normal.

Tromboelastograma

► Definição

- O tromboelastograma (TEG) utiliza um equipamento que registra o processo da coagulação sanguínea, incluindo fibrinólise e defeitos plaquetários
- Determina, *in vitro*, a cinética de formação e dissolução dos coágulos por um processo mecânico, que monitora alterações de elasticidade de cisalhamento muito baixo. Os diferentes parâmetros representam aspectos distintos da hemostasia do paciente.

► Uso

- O TEG é comumente utilizado para oxigenação extracorpórea, proporcionando uma rápida avaliação da anticoagulação (heparina), restauração da coagulação com uso de sulfato de protamina, fibrinólise excessiva e função plaquetária durante o procedimento
- Comprovadamente reduz a quantidade de hemácias ou plaquetas transfundidas durante a cirurgia cardíaca a céu aberto ou pouco depois de seu término.

Troponinas, troponina I e troponina T (cardioespecíficas)

► Definição

- A troponina T e a troponina I cardioespecíficas, também conhecidas como TnI, TnT, cTnT e cTn, são proteínas reguladoras cardíacas específicas para o miocárdio, que controlam a interação mediada pelo cálcio entre actina e miosina

• Valores de referência:

- Troponina T: 0,0 a 0,1 ng/mℓ
- Troponina I: 0,0 a 0,04 ng/mℓ.

► Uso

- A troponina cardíaca é o exame laboratorial preferido para o diagnóstico de síndrome coronariana aguda (SCA). A cTn estabelece o diagnóstico de necrose miocárdica irreversível (p. ex., anoxia, contusão, inflamação), mesmo quando as alterações do ECG ou a CK-MB não são diagnósticas (o que ocorre em ≤ 50% dos pacientes com SCA)
 - A cTn seriada normal exclui a possibilidade de necrose miocárdica

- Em pacientes com síndrome clínica compatível com SCA, a obtenção de uma concentração máxima que ultrapassa o 99º percentil de valores para um grupo de controle de referência deve ser considerada como indicador de mortalidade aumentada, infarto do miocárdio e eventos isquêmicos recorrentes
- Nos pacientes com SCA e resultados da cTnI e cTnT acima do limite de decisão, deve-se considerar a ocorrência de lesão miocárdica, com perfil de alto risco
- Teste da troponina na admissão hospitalar, seguido por amostras seriadas com horário de coleta com base nas circunstâncias clínicas. A cTnI pode permanecer elevada por ≤ 9 dias, enquanto a cTnT pode permanecer aumentada durante ≤ 14 dias
- A longa duração de aumento da cTn proporciona uma janela diagnóstica mais longa do que CK-MB, mas pode dificultar o reconhecimento de reinfarto
- A cTn é tão sensível quanto a CK-MB durante as primeiras 48 h após IAM ($> 85\%$ de concordância com a CK-MB); a sensibilidade é de 33% de 0 a 2 h, de 50% de 2 a 4 h e de 75% de 4 a 8 h, aproximando-se de 100% a partir de 8 h após o início da dor torácica. Podem ser necessárias ≤ 12 h para que todos os pacientes apresentem um aumento. A sensibilidade permanece alta durante 6 dias. A especificidade aproxima-se de 100%
- Os valores seriados da cTn podem constituir um indicador de rejeição de aloenxerto cardíaco. Na seleção de doadores de coração, uma cTnT $> 1,6 \text{ ng/mL}$ fornece uma previsão de fracasso precoce do enxerto com S/E = 73%/94%; uma cTnT $> 0,1 \text{ ng/mL}$ fornece uma previsão de fracasso precoce de enxerto com S/E = 64%/98%
- As medições das troponinas também são úteis no diagnóstico diferencial de lesão da musculatura esquelética. Valores normais da cTn descartam a possibilidade de necrose miocárdica de pacientes com níveis aumentados de CK de origem musculoesquelética (p. ex., exercício físico vigoroso)
- Úteis no diagnóstico de IAM perioperatório, quando a CK-MB pode estar elevada em consequência de lesão dos músculos esqueléticos
- A troponina também está aumentada em $< 50\%$ dos pacientes com pericardite aguda. Um valor $< 0,5 \text{ ng/mL}$ indica ausência de lesão miocárdica. Por outro lado, um valor de $> 2,0 \text{ ng/mL}$ indica a ocorrência de alguma necrose miocárdica
- A troponina não é aumentada por cardioversão elétrica ou por cirurgia pulmonar ou ortopédica.

► Interpretação

Valores elevados

- Infarto do miocárdio
- Traumatismo cardíaco, incluindo ablação, marca-passo, cardioversão, cirurgia cardíaca
- ICC (aguda e crônica)
- Dissecção aórtica, doença da valva aórtica ou miocardiopatia hipertrófica
- Taquiarritmias ou bradiarritmias ou bloqueio atrioventricular
- Miocardite
- Rabdomiólise com lesão cardíaca
- Hipotensão

► Limitações

- A cTnT pode estar aumentada em alguns pacientes com lesão dos músculos esquelético e distrofia miotônica, mas não nos ensaios de 3ª geração. A cTnI não é aumentada por lesão dos músculos esqueléticos, tornando-a mais específica para lesão do miocárdio
- Os anticorpos heterófilos podem causar resultados falso-positivos
- A presença de fibrina, devido à retração incompleta do coágulo, pode provocar reações falso-positivas.

► Leitura sugerida

- Apple FS, Jesse RL, Newby LK, et al. National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Clin Chem.* 2007;53(4):547–551.
- Jaffe AS. The clinical impact of the universal diagnosis of myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(11):1485–1488.
- Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2007;115(13):e356–375.
- Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction incidence and clinical significance. *Chest.* 2004;125(5):1877–1884.
- Starow AB, Apple FS, Wu AH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: point of care testing, oversight, and administration of cardiac biomarkers for acute coronary syndromes. *Point Care.* 2007;6(4):215–222.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:2525–2538; *Circulation.* 2007;116:2634–2653; *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2173–2195.

Ureia sanguínea

► Definição

- O catabolismo das proteínas e dos ácidos nucleicos resulta na formação de ureia e amônia. A ureia é sintetizada principalmente no fígado, e $> 90\%$ são excretados pelos rins
- **Valores de referência:** 7 a 23 mg/dℓ.

► Uso

- Teste de triagem mais solicitado para avaliação da função renal
- Juntamente com a creatinina sérica, os níveis de ureia no sangue ajudam no diagnóstico diferencial da hiperuricemia pré-renal, renal e pós-renal
- Diagnóstico de insuficiência renal: livremente filtrada no glomérulo; $\leq 50\%$ são reabsorvidos
- Avaliação da função glomerular: um nível de ureia sanguínea de 10 a 20 mg/dℓ sempre indica uma função glomerular normal
- Na doença renal crônica, a ureia sanguínea correlaciona-se melhor com os sintomas de uremia do que a creatinina sérica
- Fornece evidências de hemorragia digestiva alta
- Avaliação de pacientes que necessitam de suporte nutricional para o catabolismo excessivo, como, por exemplo, queimaduras, câncer.

► Interpretação

Valores elevados

- Comprometimento da função renal. Um nível sanguíneo de ureia entre 50 e 150 mg/dℓ indica grave comprometimento da função renal. Uma elevação acentuada da ureia sanguínea (150 a 250 mg/dℓ) é praticamente uma evidência conclusiva de grave comprometimento da função glomerular
- Azotemia pré-renal – qualquer causa de redução do fluxo sanguíneo renal
 - ICC
 - Depleção de sal e de água (vômitos, diarreia, diurese, sudorese)
 - Choque

- Azotemia pós-renal – qualquer obstrução do trato urinário (aumento da razão ureia sanguínea:creatinina)
- Aumento do catabolismo proteico (o nível sérico de creatinina permanece normal)
 - Hemorragia digestiva
 - IAM
 - Estresse.

Valores diminuídos

- Diurese (p. ex., com hiperidratação, frequentemente associada a baixo catabolismo proteico)
- Lesão hepática grave (p. ex., fármacos, intoxicação, hepatite). Níveis sanguíneos baixos de ureia (6 a 8 mg/dℓ) estão frequentemente associados a estados de hiperidratação ou doença hepática
 - Utilização aumentada de proteína para síntese (p. ex., final da gravidez, lactância, acromegalia, desnutrição, hormônios anabolizantes)
 - Dieta (p. ex., hipoproteica e rica em carboidratos, alimentação IV apenas, comprometimento da absorção [doença celíaca], desnutrição)
 - Síndrome nefrótica (alguns pacientes)
 - SIHAD
 - Hiperamonemias hereditárias (a ureia está praticamente ausente no sangue).

► Limitações

- Os níveis de ureia aumentam com a idade e o teor de proteína da dieta
- Os corticosteroides, as tetraciclina e os fármacos que causam nefrotoxicidade frequentemente aumentam a ureia sanguínea
- Os íons amônio em anticoagulantes podem provocar resultados falsamente elevados.

Ureia, urina

► Definição

- A ureia é uma substância de baixo peso molecular, que é livremente filtrada pelos glomérulos, sendo a maior parte excretada na urina, embora quantidades variáveis sejam absorvidas ao longo do néfron. A ureia urinária é uma medida da degradação proteica do corpo. A ureia é excretada pelos rins, de modo que isso pode refletir na função renal. Em condições normais, cerca de 50% da excreção urinária de solutos e 90 a 95% da excreção total de nitrogênio consistem em ureia
- **Valores de referência:**
 - Urina de 24 h: 2 a 20 g/dia
 - Amostra aleatória da urina:
 - Homens: 2,8 a 9,8 g/g de creatinina
 - Mulheres: 3,1 a 11,6 g/g de creatinina.

► Uso

- Determinação do equilíbrio proteico e da quantidade de proteína nutricional necessária para pacientes em estado grave.

► Interpretação

Valores elevados

- Aporte excessivo de proteínas e/ou degradação aumentada das proteínas no corpo
- Hipertireoidismo.

Valores diminuídos

- Desnutrição
- Lesão renal e deficiência de qualquer etiologia
- Crianças e lactentes com crescimento normal
- Gravidez
- Dieta pobre em proteínas e rica em carboidratos
- Doença hepática.

► Limitações

- Os níveis aumentam com a idade e o conteúdo de proteína na dieta
- A administração de GH, testosterona e insulina diminui os níveis urinários.

Ureia: creatinina, razão

► Definição e uso

- A razão ureia:creatinina é usada para diferenciar as formas pré-renal e pós-renal da forma renal de azotemia
- Em virtude de sua considerável variabilidade, deve ser usada apenas como guia aproximado
- **Valores de referência** (faixa habitual para a maioria das pessoas com dieta normal: 12 a 16).

► Interpretação

Razão elevada (> 10:1) com creatinina normal

- Azotemia pré-renal (p. ex., insuficiência cardíaca, depleção de sal, desidratação, perda sanguínea), devido à diminuição da TFG
- Estados catabólicos com degradação tecidual aumentada
- Hemorragia GI; foi relatado que uma razão ≥ 36 distingue a hemorragia digestiva alta da hemorragia digestiva baixa em pacientes com aspirado gástrico negativo
- Aporte elevado de proteína
- Comprometimento da função renal juntamente com:
 - Aporte ou produção de proteínas ou degradação tecidual excessivos (p. ex., sangramento GI, tireotoxicose, infecção, síndrome de Cushing, dieta hiperproteica, cirurgia, queimaduras, caquexia, febre alta)

- Reabsorção urinária (p. ex., ureterocolostomia)
- Pacientes com massa muscular reduzida (produção subnormal de creatinina)
- Determinados fármacos (p. ex., tetraciclina, glicocorticoides)
- Aumento seletivo da ureia plasmática (azotemia induzida por diuréticos) durante a administração de diuréticos de alça.

Razão elevada (> 10:1) com creatinina elevada

- Azotemia pós-renal (a ureia sanguínea aumenta desproporcionalmente mais do que a creatinina) (p. ex., uropatia obstrutiva)
- Azotemia superposta à doença renal.

Razão diminuída (< 10:1) com diminuição da ureia sanguínea

- Necrose tubular aguda
- Dieta hipoproteica, inanição, doença hepática grave e outras causas de síntese diminuída de ureia
- Diálise repetida (a ureia, mais do que a creatinina, difunde-se para fora do líquido extracelular)
- Deficiência hereditária de enzimas do ciclo da ureia (p. ex., hiperamonemias – a ureia está praticamente ausente no sangue)
- SIHAD (devido à secreção tubular de ureia)
- Gravidez.

Razão diminuída (< 10:1) com elevação da creatinina

- Terapia com fenacemida (que acelera a conversão da creatina em creatinina)
- Rabdomiólise (liberação da creatinina muscular)
- Pacientes com massa muscular desenvolvida que apresentam insuficiência renal.

Limitações

- CAD (o acetoacetato provoca uma falsa elevação da creatinina com o uso de certas metodologias, resultando em razão normal ou diminuída, quando a desidratação deve produzir uma razão elevada)
- Terapia com cefalosporinas (que interfere na determinação da creatinina).

Urina, exame completo

► Definição

- O método de fita reagente é comumente usado para efetuar a avaliação química da urina. Os testes bioquímicos realizados com mais frequência com tiras reagentes incluem densidade, pH, proteínas, glicose, cetonas, sangue, esterase leucocitária, nitrito, bilirrubina e urobilinogênio
- **Densidade específica:** a densidade é uma medida das substâncias dissolvidas presentes na urina. Trata-se de uma propriedade física da urina e uma expressão de concentração
- **Cor:** a coloração da amostra é medida por comparação com 4 comprimentos de onda de luz conhecidos (vermelho, violeta, azul e verde), que são utilizados para determinar a cor e a tonalidade da amostra
- **Aspecto:** a limpidez ou a turvação da amostra de urina é medida passando um feixe de luz pela amostra e determinando a dispersão da luz. A quantidade de luz dispersa aumenta à medida que a amostra torna-se mais turva. A aparência da urina é descrita como límpida, turva ou extremamente turva
- **pH:** juntamente com os pulmões, os rins constituem o principal regulador do equilíbrio acidobásico. A determinação do pH fornece informações valiosas para avaliar e tratar doenças e determinar a propriedade de uma amostra para exame bioquímico. O pH de uma amostra de urina recentemente eliminada varia de 5,0 a 6,0. O pH da urina pode ser controlado por regulação dietética e medicação
- **Glicose:** a glicosúria indica habitualmente hiperglicemia devido ao DM, mas também pode ser encontrada em pacientes com outras causas de hiperglicemia, em pacientes com disfunção renal e durante a gravidez, devido a filtração glomerular aumentada. Em crianças, particularmente com menos de 2 anos de idade, é importante investigar açúcar redutor
- **Proteínas:** o achado de proteína na urina indica principalmente doença renal, porém nem sempre significa isso. A tira reagente é essencialmente sensível à albumina
- **Bilirrubina:** o aparecimento de bilirrubina urinária pode constituir um sinal de doença hepática ou obstrução biliar extra ou intra-hepática
- **Urobilinogênio:** a urina normal contém uma pequena quantidade de urobilinogênio. Quantidades aumentadas aparecem nas anemias hemolíticas e na disfunção hepática
- **Sangue:** igualmente específico para hemácias, Hb ou mioglobina presentes na urina. A hematúria pode ser consequente a traumatismo ou irritação. Ocorre hemoglobinúria quando há lise dos eritrócitos nas vias urinárias, hemólise intravascular ou reações transfusionais. A urina muito diluída ou extremamente alcalina também pode resultar em lise das hemácias. A mioglobinúria indica destruição muscular, que pode ocorrer na hipotermia, crises convulsivas e esforços físicos substanciais
- **Cetonas:** a cetonúria aparece quando existe utilização aumentada de gordura em lugar de carboidrato, para o metabolismo. As condições de cetonúria incluem DM, vômitos e consumo inadequado de carboidratos, devido a inanição ou redução do peso corporal, ou gravidez
- **Nitritos:** bactérias, especificamente as gram-negativas, são detectadas. Essa análise fornece um meio rápido e econômico de detectar bacteriúria significativa causada por bactérias redutoras de nitratos. São limitados por diversos fatores incluindo características dos microrganismos, fatores dietéticos, tempo de retenção urinária e armazenamento da amostra
- **Leucócitos:** o achado de leucócitos é um indicador de inflamação; são detectados leucócitos lisados e intactos
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.84.

Tabela 2.84	Valores de referência para exame de urina.
Teste	Valor de referência
Cor	Amarela
Aspecto	Límpido
Densidade	1,005 a 1,030
pH	4,6 a 8,0
Proteína	Negativa
Glicose	Negativa
Cetona	Negativa
Bilirrubina	Negativa
Sangue oculto	Negativo

Nitritos	Negativos
Urobilinogênio	Normal
Esterase leucocitária	Negativa
Leucócitos	0 a 2/CGA
Hemácias	0 a 2/CGA
Cilindros hialinos	0 a 2/CPA
Bactérias	Ausentes

CGA, campo de grande aumento; CPA, campo de pequeno aumento.

- Uso
- Teste de triagem frequentemente realizado para distúrbios metabólicos e renais e para infecções urinárias.

► Interpretação

- Para causas específicas de elevação e diminuição dos valores dos constituintes, consultar os testes específicos.

► Limitações (Tabela 2.85)

Tabela 2.85	Interferências capazes de produzir resultados falso-positivos ou falso-negativos.	
Analito	Causas de resultados falso-positivos	Causas de resultados falso-negativos
Densidade	Concentrações elevadas de proteína (entre 100 e 500 mg/dℓ) e presença de cetóácidos	Concentrações de glicólise e de ureia > 1 g/dℓ
pH	Nenhuma interferência conhecida	
Sangue	Contaminação com sangue menstrual, peroxidases microbianas, agentes oxidantes potentes (sabão e detergentes) Desidratação, exercício	Ácido ascórbico, densidade elevada, uso de captopril
Esterase leucocitária	As substâncias muito coloridas mascaram os resultados; beterraba, fármacos (fenazopiridina), contaminação da urina por secreção vaginal	Densidade elevada, níveis elevados de glicose, proteína, agentes oxidantes potentes, fármacos como gentamicina, cefalosporinas, presença de linfócitos
Nitritos	As substâncias muito coloridas mascaram os resultados, assim como a ingestão de beterraba, fármacos (fenazopiridina), conservação inadequada da amostra com proliferação bacteriana, exposição da tira reagente ao ar	Ácido ascórbico, vários fatores que inibem a formação de nitritos, apesar da bacteriúria
Proteína	Urina alcalina, fármacos alcalinos, conservação inadequada da amostra, contaminação com compostos de amônio quaternário; substâncias muito coloridas mascaram os resultados; ingestão de beterraba, fármacos (fenazopiridina)	Achado de proteína diferente da albumina
Glicose	Agentes oxidantes potentes, como alvejante, contaminantes peroxidase	Ácido ascórbico, conservação inadequada das amostras (glicólise)
Cetonas	Compostos contendo grupos sulfidríla livres, como captopril, N-acetilcisteína, urina altamente pigmentada, cores atípicas com fenilcetonas e ftaleínas, grandes quantidades de metabólitos da levodopa, urina ácida, densidade elevada	Conservação inadequada, resultando em volatilização, degradação bacteriana
Bilirrubina	Alterações da cor induzidas por fármacos como fenazopiridina, indicam indoxil-sulfato, grande quantidade de metabólitos da clorpromazina	Ácido ascórbico, altas concentrações de nitritos, concentração inadequada da amostra resultando em oxidação ou hidrólise a biliverdina não reativa e bilirrubina livre, exposição à luz, clorpromazina, selênio
Urobilinogênio	Cores atípicas produzidas por sulfonamidas, ácido p-aminobenzoico, ácido p-aminossalicílico, substâncias que induzem cor, mascarando os resultados; ingestão de beterraba, níveis elevados de nitritos	Formol, conservação inadequada da amostra, resultando em oxidação à urobilina

► Leitura sugerida

Brunzel NA. *Fundamentals of Urine and Body Fluid Analyses*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004.

Velocidade de hemossedimentação

► Definição

- A velocidade de hemossedimentação (VHS) é a distância, em milímetros, de sedimentação dos eritrócitos (hemácias) durante 1 h em uma amostra de sangue venoso (princípio de Westergren). Técnicas mais novas possibilitam a realização do teste em 30 min, resultando em melhor tempo de resposta
- **Valores de referência:** 0 a 15 mm/h nos homens e 0 a 20 mm/h nas mulheres.

► Uso

- A VHS não é um teste de triagem apropriado, em virtude de sua baixa sensibilidade. A PCR é superior à VHS; a PCR é mais sensível e reflete uma alteração mais rápida na condição do paciente. A VHS é usada como teste de triagem para detectar a presença de doença sistêmica; entretanto, um teste normal não afasta a possibilidade de neoplasia maligna ou outra doença grave, embora exclua a arterite temporal ou a polimialgia reumática
- O achado de VHS muito acelerada (> 100 mm/h) em pacientes com sintomas mal definidos orienta o médico para a pesquisa de uma doença sistêmica grave, particularmente paraproteinemias, neoplasias malignas disseminadas, doença do tecido conjuntivo e infecções graves, como endocardite bacteriana
- O achado de VHS normal em pacientes com paraproteinemia sugere o desenvolvimento de síndrome de hiperviscosidade
- A VHS também é usada para monitoramento da evolução ou resposta de doenças à terapia, quando acentuadamente acelerada no início.

► Interpretação

Valores elevados

- Infecções
- Vasculite, incluindo arterite temporal
- Artrite inflamatória

- Doença renal
- Anemia
- Neoplasias malignas e discrasias de plasmócitos
- Alergia aguda
- Lesão tecidual, incluindo infarto do miocárdio
- Gravidez (mas não no 1º trimestre)
- Administração de estrogênio
- Envelhecimento.

Valores diminuídos

- Policitemia vera
- Anemia falciforme
- ICC
- Febre tifoide e ondulante, paroxismo de malária, triquinose, coqueluche, mononucleose infecciosa, doenças virais não complicadas
- Úlcera péptica
- Alergia aguda.

► Limitações

Causas de VHS falsamente aumentada

- Níveis elevados de fibrinogênio; aumento das gamaglobulinas e betaglobulinas
- Fármacos (dextrana, penicilamina, teofilina, vitamina A, metildopa, metissergida)
- Fatores técnicos (p. ex., amostra hemolisada, alta temperatura no laboratório)
- Hipercolesterolemia.

Causas de VHS falsamente diminuída

- Eritrócitos de formato anormal (células falciformes, esferócitos, acantócitos)
- Microcitose
- Doença da Hb C
- Hipofibrinogenemia
- Fatores técnicos (baixa temperatura no laboratório, sangue coagulado)
- Leucocitose extrema
- Fármacos (quinina, salicilatos, níveis elevados de esteroides, fármacos que provocam níveis elevados de glicose).

Viscosidade, soro

► Definição

- A viscosidade do sangue é uma medida da resistência do fluxo sanguíneo devido a qualquer estresse. Alterações nas concentrações de uma ou mais frações proteicas do sangue resultam em mudança da viscosidade. Consequentemente, a viscosidade do sangue ou do soro pode ser usada como ferramenta diagnóstica de doenças que comprovadamente modificam as proteínas, bem como medida da magnitude da condição
- **Valores de referência:** 1,10 a 1,80 cP (em relação à água).

► Uso

- Avaliação da síndrome de viscosidade associada a estados de gamopatia monoclonal (mieloma, macroglobulinemia de Waldenström e outras disproteinemias, incluindo AR, LES, hiperfibrinogenemia).

► Interpretação

Valores elevados

- Contagem elevada de leucócitos
- Trombocitose
- Hiperlipoproteinemia
- Macroglobulinemia
- Síndrome de Sjögren
- LES
- Distúrbios linfoproliferativos
- Hiperglobulinemia associada à cirrose
- Hepatite crônica ativa
- Queimaduras térmicas agudas.

Valores diminuídos

- Sem importância clínica.

► Limitações

- A medição no sangue total é de utilidade limitada, devido a diferenças nas taxas de cisalhamento entre a instrumentação e as condições *in vivo*
- Sinais e sintomas clínicos não se correlacionam bem com os resultados do teste.

Vitamina A (retinol, caroteno)

► Definição

- A vitamina A é uma subclasse de uma família de compostos lipossolúveis, designados como ácido retinoico. Existem essencialmente 3 formas de vitamina A:

retinóis, betacarotenos e carotenoides. O retinol, também conhecido como vitamina A pré-formada, constitui a forma mais ativa, encontrada principalmente em alimentos de origem animal. O betacaroteno, também conhecido como pró-vitamina A, é a fonte vegetal de retinol, a partir da qual os mamíferos produzem 2/3 de sua vitamina A. Os carotenoides, que compreendem o maior grupo dos 3, contêm múltiplas ligações duplas conjugadas e ocorrem em uma forma de álcool livre ou de éster de ácidos graxos

- A vitamina A promove a visão normal e impede a cegueira noturna; contribui para o crescimento dos ossos, dentes e tecidos moles; sustenta a formação de tiroxina; mantém as membranas das células epiteliais, a pele e as mucosas; e atua como agente anti-infeccioso
- **Valores de referência:** Ver Tabela 2.86.

► Uso

- Exame complementar no diagnóstico da cegueira noturna
- Avaliação de distúrbios cutâneos
- Investigação da suspeita de deficiência de vitamina A.

► Interpretação

Valores elevados

- Doença renal crônica
- Hipercalcemia idiopática em lactentes
- Intoxicação por vitamina A.

Valores diminuídos

- Abetalipoproteinemia
- Síndrome carcinoide
- Infecções crônicas
- Fibrose cística
- TB disseminada
- Hipotireoidismo
- Cegueira infantil
- Doença hepática, GI ou pancreática
- Cegueira noturna
- Desnutrição proteica
- Esterilidade e teratogênese
- Deficiência de zinco.

► Limitações

- O álcool etílico (consumo moderado), os contraceptivos orais e o probucol aumentam os níveis de vitamina A
- O álcool etílico (consumo crônico, alcoolismo), o alopurinol, a colestiramina, o colestipol, o óleo mineral e a neomicina diminuem os níveis de vitamina A
- Tipicamente, o nível sérico de retinol é mantido até haver depleção quase total das reservas hepáticas. Valores $> 0,30 \text{ mg}/\ell$ representam reservas hepáticas adequadas, enquanto níveis inferiores a $0,10 \text{ mg}/\ell$ indicam deficiência
- As amostras que entram em contato com tubos de plástico ou que foram expostos à luz excessiva podem apresentar resultados baixos.

Tabela 2.86	Valores de referência da vitamina A de acordo com a idade.
Idade	Intervalo de referência (mg/dℓ)
0 a 1 mês	0,18 a 0,50
2 meses a 12 anos	0,20 a 0,50
13 a 17 anos	0,26 a 0,70
≥ 18 anos	0,30 a 1,20

Vitamina A, teste de dose-resposta relativa (RDR)

► Definição

- A determinação do retinol (vitamina A) no sangue tem várias desvantagens. Ele está diminuído apenas na deficiência grave de vitamina A, quando as reservas hepáticas estão quase esgotadas. Além disso, a infecção pode diminuir os níveis séricos de vitamina A, resultando em uma classificação incorreta dos pacientes. Como a maior parte da vitamina A é armazenada no fígado, foi elaborado o teste/cálculo da RDR para uma medição confiável do armazenamento de vitamina A
- Administra-se palmitato de retinol na forma de solução miscível em água ($1.000 \mu\text{g}$) por via IV durante 30 min ou $450 \mu\text{g}$ diluídos em óleo de milho e administrados por via oral. As amostras de plasma são coletadas em jejum e 5 h após a administração da dose
- A RDR é calculada como $\frac{\text{vitamina A depois de um jejum de 5 h}}{\text{vitamina A (0 h)}} \times 100$
- **Valores de referência:** $< 10\%$.

► Uso

- Identificar indivíduos com reservas hepáticas marginais de vitamina A
- Estimativa das reservas corporais totais de vitamina A.

► Interpretação

Valores elevados

- Valores de RDR $> 20\%$ indicam depleção das reservas hepáticas de vitamina A.

► Limitações

- O teste de RDR com dose oral de vitamina A tem limitações semelhantes a de outros testes de absorção. Apresenta-se diminuído nas síndromes diabóticas, cirrose, colestase, doença hepatocelular, desnutrição proteico-calórica e deficiência de zinco.

Vitamina B₁ (tiamina)

► Definição

- A tiamina, inicialmente denominada “fator antiberibéri”, em 1926, tem valor histórico devido à descrição muito antiga do beribéri nos textos médicos chineses, que datam de 2697 a.C. A tiamina é encontrada em maior quantidade em alimentos como levedura, verduras, carne de porco, arroz e cereais. Os derivados do leite, as frutas e os vegetais são pobres em tiamina. A molécula de tiamina sofre desnaturação em valores altos de pH e temperaturas elevadas. Conseqüentemente, cozer, assar e enlatar alguns alimentos, bem como a pasteurização podem destruir a tiamina
- A tiamina é uma vitamina essencial, necessária para metabolismo dos carboidratos, função do cérebro e mielinização dos nervos periféricos. A deficiência de tiamina tem sido associada a 3 distúrbios:
 - Beribéri (infantil e adulto)
 - Síndrome de Wernicke-Korsakoff
 - Síndrome de Leigh
- **Valores de referência:** 70 a 180 nmol/ℓ.

► Uso

- Avaliação da deficiência de tiamina. A determinação da tiamina é apropriada quando os pacientes apresentam alterações comportamentais, sinais oculares, transtornos da marcha, *delirium* e encefalopatia ou quando o estado nutricional do paciente é questionável, particularmente os que parecem correr risco e que também recebem insulina para hiperglicemia
- Investigação de suspeita de beribéri
- Monitoramento dos efeitos do alcoolismo crônico.

► Interpretação

Valores elevados

- Leucemia
- Policitemia vera
- Doença de Hodgkin.

Valores diminuídos

- Alcoolismo, com e sem doença hepática
- Dieta deficiente
- Infecções febris crônicas
- Diarreia prolongada
- DM
- Síndrome carcinoide
- Doença de Hartnup
- Pelagra.

► Limitações

- O sangue total constitui a amostra preferida para determinação da tiamina. Cerca de 80% da tiamina presente no sangue total são encontrados nos eritrócitos (hemácias)
- Os fármacos que diminuem os níveis de vitamina B₁ incluem glibenclamida, isoniazida e ácido valproico
- Dietas ricas em peixe de água doce e chá, que contêm antagonistas da tiamina, podem causar diminuição dos níveis de vitamina B₁
- A deficiência de tiamina pode ser avaliada pela determinação da concentração sanguínea de tiamina, tiamina trasncetolase eritrocitária (ETKA) ou excreção urinária de tiamina (com ou sem carga de tiamina de 5 mg). Na atualidade, a maioria dos laboratórios determina diretamente a concentração de tiamina, que é preferida ao método da ETKA. O método da ETKA é uma prova funcional, cujos resultados são influenciados pela concentração de hemoglobina.

Vitamina B₁₂ (cianocobalamina, cobalamina)

► Definição

- A vitamina B₁₂ é essencial para a síntese de DNA, a hematopoese e a integridade do SNC. Sua absorção depende da presença do fator intrínseco (FI) e sua deficiência pode ser devida à falta de secreção de FI pela mucosa gástrica (p. ex., gastrectomia, atrofia gástrica) ou má absorção intestinal (p. ex., ressecção ileal, doenças do intestino delgado). Com frequência, a deficiência de vitamina B₁₂ provoca anemia macrocítica, glossite, neuropatia periférica, fraqueza, hiper-reflexia, ataxia, perda da propriocepção, comprometimento da coordenação e alterações do comportamento afetivo. Essas manifestações podem ser observadas em qualquer combinação; muitos pacientes apresentam defeitos neurológicos, sem anemia macrocítica. A anemia perniciosa é uma anemia macrocítica causada pela deficiência de vitamina B₁₂, devido a ausência de secreção de FI pela mucosa gástrica
- Os níveis séricos de ácido metilmalônico (AMM) e de homocisteína também estão elevados nos estados de deficiência de vitamina B₁₂. Um aumento significativo no VCM dos eritrócitos é um importante indicador de deficiência de vitamina B₁₂
- **Valores de referência:** 180 a 914 pg/mℓ
 - Faixa indeterminada: 145 a 180 pg/mℓ
 - Faixa de deficiência: < 145 pg/mℓ.

► Uso

- Investigação de anemia macrocítica
- Pesquisa de deficiências observadas nas anemias megaloblásticas
- Exame complementar no diagnóstico de transtorno do SNC
- Avaliação do alcoolismo
- Avaliação de síndromes disabsortivas.

► Interpretação

Valores elevados

- Leucemia granulocítica crônica

- DPOC
- Insuficiência renal crônica
- DM
- Leucocitose
- Lesão dos hepatócitos (hepatite, cirrose)
- Obesidade
- Policitemia vera
- Desnutrição proteica
- ICC grave
- Alguns carcinomas.

Valores diminuídos

- Anormalidades no transporte ou no metabolismo da cobalamina
- Crescimento bacteriano excessivo
- Doença de Crohn
- Deficiência nutricional (p. ex., em vegetarianos)
- Infestação por *Diphyllobothrium latum* (tênia do peixe)
- Cirurgia gástrica ou do intestino delgado
- Hipocloridria
- Doença intestinal inflamatória
- Má absorção intestinal
- Deficiência de fator intrínseco
- Final da gravidez
- Anemia perniciosa.

► Limitações

- As amostras de soro devem ser protegidas da luz e mantidas na temperatura ambiente (15 a 30°C) por um período que não deve exceder uma hora. Se o ensaio não for concluído dentro de 2 h, as amostras devem ser congeladas e protegidas da exposição à luz
- Determinados fármacos, como o hidrato de cloral, aumentam os níveis de vitamina B₁₂. Por outro lado, o álcool etílico, o ácido aminossalicílico, os anticonvulsivantes, o ácido ascórbico, a colestiramina, cimetidina, a colchicina, a metformina, a neomicina, os contraceptivos orais, a ranitidina e o triantereno diminuem os níveis de vitamina B₁₂
- Muitas outras condições causam elevação (consumo de vitamina C, vitamina A e estrogênios, lesão hepatocelular, distúrbios mieloproliferativos, uremia) ou diminuição (gravidez, tabagismo, hemodiálise, mieloma múltiplo) dos níveis séricos de vitamina B₁₂
- A avaliação da anemia macrocítica exige a determinação dos níveis de vitamina B₁₂ e de folato; a conduta ideal consiste em sua determinação simultânea
- A coleta da amostra pouco depois de uma transfusão sanguínea pode aumentar falsamente os níveis de vitamina B₁₂
- Os resultados dos pacientes em uso de suplementos de vitamina B₁₂ não são confiáveis
- Uma concentração sérica normal de vitamina B₁₂ não afasta a possibilidade de deficiência tecidual da vitamina. O teste mais sensível para deficiência de vitamina B₁₂ em nível celular é o ensaio para AMM. Se as manifestações clínicas sugerirem deficiência, deve-se considerar a determinação do AMM e da homocisteína, mesmo quando as concentrações séricas de vitamina B₁₂ estão normais.

Vitamina B₂ (riboflavina)

► Definição

- A vitamina B₂ ou riboflavina é uma das vitaminas hidrossolúveis. É sintetizada por plantas e microrganismos e ocorre naturalmente em 3 formas: a riboflavina fisiologicamente inativa e as coenzimas fisiologicamente ativas, flavina mononucleotídeo (FMN) e flavina adenina dinucleotídeo (FAD). Essa última representa cerca de 90% da riboflavina total no sangue total. Em virtude de sua capacidade de transferir elétrons, a FAD e a FMN são essenciais para a transferência de prótons na cadeia respiratória para a desidratação dos ácidos graxos, a desaminação oxidativa de aminoácidos e outros processos redox
- **Valores de referência:** 3 a 15 µg/ℓ
 - Marginalmente baixa: 2 µg/ℓ
 - Diminuída: < 2 µg/ℓ.

► Uso

- Avaliação de indivíduos que apresentam sinais de arriboflavinose
- Detecção de deficiência de riboflavina.

► Interpretação

Valores diminuídos

- Pacientes com anorexia nervosa
- Indivíduos que evitam laticínios (aqueles com intolerância à lactose), visto que esses produtos constituem uma boa fonte de riboflavina
- Pacientes com síndromes disabsortivas, como espru celíaco, neoplasias malignas e síndrome do intestino curto
- Erros inatos raros do metabolismo, em que existe um defeito na síntese de riboflavina
- Uso prolongado de fenobarbital e outros barbitúricos, os quais levam à oxidação da riboflavina e comprometem a sua função.

► Limitações

- Os testes realizados em amostras de indivíduos que não fizeram jejum ou o uso de suplementação dietética de vitamina B₁₂ podem resultar em concentrações plasmáticas elevadas de vitamina B₂
- A amostra deve ser congelada imediatamente para reduzir a estabilidade da vitamina B₁₂ no soro.

► Leitura sugerida

Vitamina B₆ (piridoxina)

► Definição

- A vitamina B₆ é um complexo de seis vitâmeros: piridoxal, piridoxol, piridoxamina (piridoxina) e seus ésteres 5'-fosfato. Em virtude de seu papel como cofator em diversas reações enzimáticas, o fosfato de piridoxal (PLP) foi estabelecido como a forma biologicamente ativa da vitamina B₆. A vitamina B₆ é importante na síntese do heme e atua como coenzima no metabolismo dos aminoácidos e na glicogenólise
- A deficiência de vitamina B₆ está associada a clínicas de irritabilidade, fraqueza, depressão, tontura, neuropatia periférica e crises convulsivas. Na população pediátrica, a deficiência se caracteriza por diarreia, anemia e crises convulsivas
- **Valores de referência:** 5 a 50 µg/ℓ.

► Uso

- Determinação do estado da vitamina B₆
- Investigação nos casos de suspeita de disabsorção ou desnutrição
- Determinação do sucesso global de um programa de suplementação de vitamina B₆
- Diagnóstico e avaliação da hipofosfatasia.

► Interpretação

Valores elevados

- Hipofosfatasia.

Valores diminuídos

- Alcoolismo
- Asma
- Síndrome do túnel do carpo
- Diabetes gestacional
- Lactação
- Má absorção
- Desnutrição
- Convulsões neonatais
- Gravidez normal
- Exposição ocupacional a compostos hidrazina
- Pelagra
- Edema da pré-eclampsia
- Diálise renal
- Uremia.

► Limitações

- Além do fosfato de piridoxal, os seguintes métodos podem ser utilizados para avaliar se existe deficiência de vitamina B₆:
 - A atividade da transaminase eritrocitária com e sem acréscimo de fosfato de piridoxal, tem sido usada como prova funcional do estado da piridoxina
 - A excreção urinária de ácido 4-piridóxico > 3,0 mmol/dia pode ser usada como indicador de adequação a curto prazo da vitamina B₆
 - A excreção urinária de ácido xanturênico é normalmente < 65 mmol/dia após uma carga de 2 g de triptofano
- Os fármacos/substâncias psicoativas que diminuem os níveis de vitamina B₆ incluem: amiodarona, anticonvulsivantes, ciclosserina, dissulfiram, etanol, hidralazina, isoniazida, levodopa, contraceptivos orais, penicilamina, ácido pirazinoico e teofilina
- A vitamina B₆ pode estar diminuída na gravidez, na lactação, no alcoolismo, no DM e em um estado incomum de dependência de vitamina B₆, as convulsões neonatais responsivas à vitamina B₆. Há evidências de neurotoxicidade significativa associada à megavitaminose por piridoxina; os pacientes apresentam formigamento, parestesia, perda da coordenação motora, transtornos da marcha e pseudoatetose com doses de > 2 g/dia.

Vitamina C (ácido ascórbico)

► Definição

- O ácido ascórbico é essencial para amidação enzimática de neuropeptídios, produção dos hormônios esteroides do córtex suprarrenal, promoção da conversão do tropocolágeno em colágeno e metabolismo da tirosina e do folato. Além disso, participa no metabolismo dos lipídios e das vitaminas e atua como poderoso agente redutor ou antioxidante
- As ações específicas incluem ativação das enzimas de destoxificação no fígado, antioxidação, interceptação e desnutrição de radicais livres, preservação e restauração do potencial oxidante da vitamina E e bloqueio da formação de nitrosaminas carcinogênicas. A vitamina C promove a síntese de colágeno, mantém o crescimento capilar, facilita a liberação de ferro da ferritina para a formação de hemoglobina e atua na resposta ao estresse
- Além disso, a vitamina C parece atuar em vários outros processos metabólicos, nos quais o seu papel ainda não está bem caracterizado
- **Valores de referência:** 0,4 a 2,0 mg/dℓ.

► Uso

- Investigar a suspeita de distúrbios metabólicos ou disabsortivos
- Investigar a suspeita de escorbuto.

► Interpretação

Valores diminuídos

- Alcoolismo
- Anemia

- Câncer
- Hemodiálise
- Hipertireoidismo
- Má absorção
- Gravidez
- Doença reumatoide
- Escorbuto.

► Limitações

- Os fármacos e as substâncias que podem causar diminuição dos níveis da vitamina C incluem ácido acetilsalicílico (AAS), aminopirina, barbitúricos, estrogênios, metais pesados, contraceptivos orais, nitrosaminas e para-aldeído
- O tabagismo crônico diminui os níveis de vitamina C
- A análise de amostras de indivíduos que não estão em jejum ou o uso de suplementos da vitamina podem resultar em concentrações plasmáticas elevadas de vitamina C. Os valores de referência foram estabelecidos para pessoas em jejum
- Após o consumo de vitamina C, os níveis plasmáticos aumentam rapidamente (em 1 a 2 h) e alcançam uma concentração máxima 3 a 6 h após a sua ingestão.

Vitamina D, 1,25-di-hidroxi

► Definição

- Trata-se da forma ativa da vitamina D, que é produzida primariamente nos rins por hidroxilação da 25-hidroxivitamina D
- Outros nomes: calcitriol; 1,25-di-hidroxicolecalciferol; 1,25-OHD
- **Valores de referência:** 15 a 75 pg/mL.

► Uso

- Exame complementar na avaliação do estado da vitamina D, particularmente em pacientes com doença renal
- Investigação de alguns pacientes com evidências clínicas de deficiência de vitamina D (p. ex., raquitismo dependente de vitamina D, devido à deficiência hereditária da 1-alfa hidroxilase renal ou resistência do órgão-alvo a 1,25-di-hidroxivitamina D)
- Diagnóstico diferencial da hipercalcemia.

► Interpretação

Valores elevados

- Sarcoidose (sintetizada por macrófagos dentro dos granulomas)
- Linfoma não Hodgkin (cerca de 15% dos casos). Normaliza-se após tratamento.

Valores diminuídos

- Insuficiência renal
- Hiperfosfatemia
- Raquitismo dependente de vitamina D, tipos 1 e 2.

Valores normais

- HPT (hiperparatireoidismo)
- Hipercalcemia humoral de neoplasias malignas.

► Limitações

- O nível de 1,25 OHD é mantido apesar de depleção significativa de vitamina D, visto que o hiperparatireoidismo secundário estimula a conversão aumentada de 25OHD em 1,25 OHD nessa situação
- Embora a 1,25 OHD seja a forma biologicamente ativa da vitamina D, seu nível no corpo *não* fornece informações úteis sobre o estado de vitamina D do paciente. O rim controla rigorosamente os níveis séricos de 1,25 OHD, que frequentemente estão normais ou até mesmo elevados na deficiência de vitamina D. Consequentemente, um paciente com níveis normais ou elevados de 1,25 OHD apresenta deficiência de vitamina D, apesar dos níveis séricos elevados do hormônio ativo. No momento atual, existe um consenso de que o nível sérico de 1,25 OHD é apenas uma medida da função endócrina da vitamina D, e não um indicador das reservas corporais da vitamina D ou de sua capacidade de desempenhar suas funções autócrinas pleiotrópicas.

Vitamina D, 25-hidroxi

- Outros nomes: 25-hidroxi D₂; 25-hidroxi D₃; 5-hidroxi vitamina D; 25-hidroxicolecalciferol; 25-hidroxi ergocalciferol; 25-OH vitamina D; calcidiol.

► Definição

- Hormônio esteroide conhecido há muito tempo pelo seu importante papel na regulação dos níveis corporais de cálcio e de fósforo e na mineralização dos ossos
- O termo “vitamina D” refere-se, especificamente, a dois precursores biologicamente inertes: a vitamina D₃ (coleciferol) ou D₂ (ergocalciferol). Nem a vitamina D₃ nem a vitamina D₂ exercem atividade biológica significativa; na verdade, precisam ser metabolizadas no corpo à forma hormonalmente ativa. A vitamina D₃ é produzida na pele quando a energia da luz é absorvida (radiação UV no espectro UVB de 290 a 320 nm) por uma molécula precursora, o 7-desidrocolesterol (7-DHC; provitamina D₃). Entretanto, a produção cutânea de vitamina D₃ após uma única exposição prolongada à radiação UVB é limitada a aproximadamente 10 a 20% da concentração epidérmica original de 7-DHC, um limite alcançado com exposições suberitemogênicas à radiação UV. A vitamina D₂ é de origem vegetal e é produzida exogenamente por irradiação do ergosterol e entra na circulação por meio da dieta. A vitamina D₃ da pele e as vitaminas D₃ e D₂ da dieta entram na circulação e são metabolizadas a seus correspondentes 25-hidroxi
- Uma vez formada, a 25-hidroxivitamina D (25-OHD) é metabolizada no rim a 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25 OHD)
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.87.

Tabela 2.87	Valores de referência da 25-OH vitamina D.
Estado da vitamina D	25-OH vitamina D (ng/mL)
Deficiência	< 10

Insuficiência	10 a 30
Suficiência	30 a 100
Toxicidade	> 100

► Uso

- Diagnóstico de deficiência de vitamina D
- Diagnóstico diferencial das causas de raquitismo e osteomalacia
- Monitoramento da terapia de reposição com vitamina D
- Diagnóstico de hipervitaminose D.

► Interpretação

Valores elevados

- Intoxicação por vitamina D
- Exposição excessiva à luz solar.

Valores diminuídos

- Má absorção
- Esteatorreia
- Osteomalacia nutricional, osteomalacia por anticonvulsivantes
- Cirrose biliar e porta
- Tireotoxicose
- Insuficiência pancreática
- Doença celíaca
- Doença intestinal inflamatória
- Raquitismo
- Doença de Alzheimer.

► Limitações

- Mais recentemente, ficou evidente que os receptores de vitamina D são encontrados em uma ampla variedade de células e que esse hormônio exerce efeitos biológicos que se estendem além do controle do metabolismo mineral
- A definição de deficiência de vitamina D é modificada quase todos os anos. Os níveis necessários para evitar o desenvolvimento de raquitismo e de osteomalacia (15 ng/mℓ) são mais baixos dos que aqueles que suprimem acentuadamente os níveis de paratormônio (20 a 30 ng/mℓ). Por sua vez, esses níveis são mais baixos do que os valores necessários para otimizar a absorção intestinal de cálcio (34 ng/mℓ). O desempenho neuromuscular máximo está associado a níveis de cerca de 38 ng/mℓ. Um estudo recente declarou que o aumento dos níveis basais médios a partir de 29 a 38 ng/mℓ está associado a um risco 50% menor de câncer de cólon, enquanto níveis de 52 ng/mℓ estão associados a uma redução de 50% na incidência de câncer de mama
- Existem vários métodos para determinar as concentrações circulantes de 25-OHD. Os métodos atuais incluem RIA, CIA, HPLC, e CL/EM/espectrometria de massa em *tandem*. Os imunoenaios medem a 25-OHD total, que inclui os níveis de 25-OH D₂ e 25-OH D₃. Os anticorpos apresentam uma reação cruzada de 100% com a D₂ e a D₃, fornecendo a 25-OH D total. Alguns laboratórios comerciais usam a tecnologia de CLEM/EM e fornecem os valores de 25-OH D₂ e 25-OH D₃ separadamente, adicionando ambos os valores para fornecer o nível total de 25-OH D. Os estudos relatam uma correlação razoável entre os métodos, porém com diferenças significativas, por motivos ainda não elucidados. Podem existir muitas razões para essas variações, incluindo desvios nos reagentes fabricados, e há uma necessidade urgente de harmonização e padronização
- Os valores de referência discutidos anteriormente estão relacionados com a 25-OH D total; enquanto o valor total combinado for de 30 ng/mℓ ou mais, o paciente tem vitamina D suficiente. Tendo em vista a falta de padronização dos ensaios e a falta de consenso sobre valores de corte (*cut-off*) clínicos, os níveis de vitamina D devem ser interpretados dentro do contexto clínico de cada paciente, e não se deve confiar plenamente nos valores de corte com base nos denominados valores normais.

Vitamina E (alfatocoferol)

► Definição

- O tocoferol é uma vitamina lipossolúvel com propriedades antioxidantes; protege as membranas celulares da oxidação e destruição. A vitamina E é encontrada em vários tipos de alimentos, incluindo óleos, carne, ovos e verduras. Os níveis séricos de vitamina E são fortemente influenciados pela concentração sérica de lipídios e não refletem de modo acurado os níveis teciduais da vitamina. Os níveis efetivos de vitamina E são calculados como a razão de alfatocoferol sérico por grama de lipídios totais
- As reservas de vitamina E no tecido pulmonar proporcionam uma barreira contra a poluição do ar e protegem a integridade da membrana dos eritrócitos (hemácias) contra a oxidação. A oxidação dos ácidos graxos nas membranas eritrocitárias pode resultar em lesão irreversível da membrana e hemólise. Existem estudos em andamento para confirmar a suspeita de que a oxidação também contribui para a formação de cataratas e a degeneração macular da retina. Como a vitamina E é encontrada em uma ampla gama de alimentos, raramente ocorre deficiência secundária a aporte nutricional inadequado.
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.88.

Tabela 2.88	Valores de referência para a vitamina E.
	Faixa (mg/ℓ)
Idade: 0 a 17 anos	3,8 a 18,4
Idade: ≥ 18 anos	5,5 a 17,0
Deficiência significativa	< 3,0
Excesso significativo	> 40

► Uso

- Investigar distúrbios neuromusculares em prematuros e adultos
- Investigar pacientes com distúrbios disabsortivos
- Investigar suspeita de anemia hemolítica em prematuros e adultos
- Monitorar pacientes que recebem nutrição parenteral por períodos prolongados

- Avaliação de indivíduos com neuropatias motoras e sensoriais
- Monitoramento do estado da vitamina E de prematuros que necessitam de oxigenação.

► Interpretação

Valores elevados

- Doença hepática obstrutiva
- Hiperlipidemia
- Intoxicação por vitamina E

Valores diminuídos

- Abetalipoproteinemia
- Anemia hemolítica
- Distúrbios disabsortivos, como atresia biliar, cirrose, FC, pancreatite crônica, carcinoma pancreático e colestase crônica.

► Limitações

- Como já foi mencionado, os níveis séricos de vitamina E são fortemente influenciados pela concentração sérica de lipídios e não refletem de modo acurado os níveis teciduais da vitamina. Consequentemente, os níveis efetivos de vitamina E são calculados como a seguinte razão:
 - Nível sérico efetivo de vitamina E = alfatocoferol/(colesterol + triglicerídios)
 - A razão normal é $> 0,8$ mg de alfatocoferol/g de lipídios totais
 - Para pacientes com níveis séricos normais de lipídios, os níveis séricos de alfatocoferol fornecem uma estimativa adequada da suficiência de vitamina E. Níveis de alfatocoferol $< 0,5$ mg/dℓ (5 μg/mℓ) são considerados deficientes
- Os agentes anticonvulsivantes podem aumentar os níveis de vitamina E (em mulheres)
- Os agentes anticonvulsivantes podem diminuir os níveis de vitamina E (em homens)
- A exposição da amostra à luz diminui os níveis de vitamina E, resultando em valores falsamente baixos
- A determinação do tocoferol plaquetário é sugerida como uma medida mais apropriada do estado nutricional da vitamina E do que o tocoferol plasmático, visto que é mais sensível ao aporte da vitamina e não depende dos níveis circulantes dos lipídios.

■ Volume corpuscular médio

► Definição

- O volume corpuscular médio (VCM) representa a medida média do volume de eritrócitos (hemácias). É determinado diretamente por instrumentos automáticos e calculado como o Ht dividido pela contagem de eritrócitos nos métodos manuais
- **Valores de referência:** 82,0 a 101,0 fℓ.

► Uso

- O VCM é útil na classificação das anemias.

► Interpretação

Valores elevados

- Anemias macrocíticas (ver Capítulo 10)
- Síndromes mielodisplásicas (ver Capítulo 10)
- Alcoolismo
- Doença hepática
- Hipotireoidismo
- Hemólise com contagem elevada de reticulócitos
- Lactentes e recém-nascidos.

Valores diminuídos

- Anemias ferroprivas
- Talassemias (ver Capítulo 10)
- Anemia sideroblástica hereditária
- Intoxicação por chumbo
- Anemia de doenças crônicas (ver Capítulo 10) e outras hemoglobinopatias (pode estar diminuído ou normal).

► Limitações

- O VCM pode estar artificialmente aumentado devido à leucocitose pronunciada, numerosas plaquetas grandes, crioaglutininas, intoxicação por metanol, hiperglicemia acentuada e reticulocitose pronunciada
- O VCM pode estar falsamente diminuído na hemólise *in vitro* ou fragmentação dos eritrócitos.

■ Volume plaquetário médio

► Definição

- O volume plaquetário médio (VPM) reflete a frequência de distribuição dos volumes plaquetários
- **Valores de referência:** 7,8 a 11,0 fℓ.

► Uso

- O VPM é usado para avaliar variações no tamanho das plaquetas, quando relacionadas com várias anormalidades plaquetárias.

► Interpretação

Valores elevados

- Hipotireoidismo
- Neoplasias mieloproliferativas
- Todos os casos de produção acelerada de plaquetas pela medula óssea (trombocitopenias imunes, pós-quimioterapia)
- Síndrome de Bernard-Soulier.

Valores diminuídos

- Distúrbios associados à produção diminuída de plaquetas
- Em alguns pacientes com sepse
- Em alguns pacientes com trombocitopenias hereditárias, como síndrome de Wiskott-Aldrich.

► Limitações

- Os valores de referência parecem variar com a contagem de plaquetas. O VPM é afetado por numerosas variáveis relacionadas com a coleta da amostra, uso de anticoagulante, temperatura e duração do armazenamento.

Zinco (Zn)

► Definição

- O zinco, um oligoelemento essencial, é o componente metálico intrínseco ou cofator ativador de mais de 70 sistemas enzimáticos importantes, incluindo anitrase carbônica, ALP, desidrogenases e carboxipeptidase. O zinco está envolvido na regulação das nucleoproteínas e na atividade de várias células inflamatórias e também participa no crescimento, no reparo dos tecidos e na cicatrização de feridas, na tolerância de carboidratos e na síntese de hormônios testiculares. Existe uma correlação próxima entre a ingestão de zinco e a ingestão de proteína; em consequência, trata-se de um importante componente da morbidade nutricional relacionada no mundo inteiro
- Sinais e sintomas atribuíveis à depleção grave de zinco incluem déficit de crescimento, hipogonadismo primário, lesões cutâneas, comprometimento do paladar e do olfato e comprometimento da imunidade e resistência à infecção. A deficiência subclínica de zinco aumenta significativamente a incidência de diarreia, assim como as taxas de morbidade e mortalidade da diarreia e de infecções das vias respiratórias superiores. Juntamente com a deficiência de ferro, iodo e vitamina A, a deficiência de zinco é uma das deficiências de micronutrientes mais importantes no mundo inteiro. Vários estudos atuais já demonstraram que a suplementação das populações de alto risco pode ter benefícios substanciais para a saúde
- **Valores de referência:** ver Tabela 2.89.

Tabela 2.89	Valores de referência para o zinco de acordo com a idade.
Idade	Unidades convencionais ($\mu\text{g}/\text{d}\ell$)
Recém-nascido a 6 meses	26 a 141
6 a 11 meses	29 a 131
1 a 4 anos	31 a 115
4 a 5 anos	48 a 119
6 a 9 anos	48 a 129
10 a 13 anos	25 a 148
14 a 17 anos	46 a 130
Adulto	70 a 120

► Uso

- Detecção de deficiência de zinco
- Auxílio na confirmação da acrodermatite enteropática
- Avaliação de deficiência nutricional
- Avaliação de possível toxicidade
- Monitoramento da terapia de reposição em indivíduos com deficiências identificadas
- Monitoramento da terapia de indivíduos com doença de Wilson.

► Interpretação

Valores elevados

- Anemia
- Arteriosclerose
- Coronariopatia
- Osteossarcoma primário do osso.

Valores diminuídos

- Acrodermatite enteropática
- AIDS
- Infecções agudas
- Estresse agudo
- Queimaduras
- Cirrose
- Condições que causam diminuição da albumina
- DM
- NPT por períodos prolongados
- Má absorção
- Infarto do miocárdio
- Síndrome nefrótica
- Deficiência nutricional

- Gravidez
- TB pulmonar
- Colite ulcerativa, doença de Crohn
- Enterite regional, espru, *bypass* intestinal, doença neoplásica
- Aumento do catabolismo induzido por esteroides anabolizantes.

► Limitações

- Os níveis plasmáticos de zinco não se correlacionam necessariamente com os níveis teciduais e não identificam de modo confiável os indivíduos com deficiência de zinco. Embora os níveis plasmáticos geralmente sejam um bom índice do estado de zinco em indivíduos saudáveis, esses níveis tornam-se deprimidos durante doenças inflamatórias
- As concentrações eritrocitárias de zinco constituem uma medida mais útil do estado de zinco durante a inflamação aguda ou crônica. Vários índices funcionais também podem ser usados para avaliar indiretamente o estado do zinco. As atividades da superóxido dismutase sérica e da fosfatase alcalina eritrocitária foram propostas como marcadores indiretos do estado de zinco, contudo esses exames não são realizados em muitos laboratórios de análises clínicas
- Anorexia e inanição também resultam em baixos níveis de zinco
- Nas amostras hemolisadas pode ser encontrada elevação falsa dos níveis séricos de zinco
- As amostras devem ser coletadas em recipientes sem metais
- Auranofina, clortalidona, corticotropina, contraceptivos orais e penicilamina aumentam os níveis de zinco
- Anticonvulsivantes, cisplatina, citratos, corticosteroides, estrogênios, interferona e contraceptivos orais diminuem os níveis de zinco.

2 Preparado com a ajuda de Guilin Tang, M.D., e Diane Connor, M.T.

3 As elevações transitórias retornam ao normal em 2 a 6 semanas.

4 Dependendo da metodologia; podem ser evitadas pela determinação da velocidade de desenvolvimento de cor.

5 Conceitos semelhantes aplicam-se à quantificação do fator IV (ver Capítulo 10) e a seus inibidores.

6 O aumento do fibrinogênio pode contribuir para a trombofilia; todavia, isso não está bem documentado (ver Capítulo 10).

7 Pode causar hipoglicemia neonatal.

8 Pode causar hipoglicemia neonatal.

9 Pode causar hipoglicemia neonatal.

10 Pode causar hipoglicemia neonatal.

11 Pode causar hipoglicemia neonatal.

12 Pode causar hipoglicemia neonatal.

13 Pode causar hipoglicemia neonatal.

14 Pode causar hipoglicemia neonatal.

15 Pode causar hipoglicemia neonatal.

16 Pode causar hipoglicemia neonatal.

17 Pode causar hipoglicemia neonatal.

18 Pode causar hipoglicemia neonatal.

19 Pode causar hipoglicemia neonatal.

3

Exames para Diagnóstico de Doenças Infecciosas

Michael J. Mitchell e L.V. Rao

- Adenovírus respiratórios (exclusão) – cultura, 355
- Artrópodes – exame macroscópico, 356
- BAAR (bacilos álcool-acidorresistentes) – pesquisa de, 356
- Bactérias aeróbicas – cultura para, 357
- Bactérias anaeróbicas – cultura para, 358
- Bordetella pertussis* (exclusão) – cultura para, 360
- Bordetella pertussis* (IgG) – exame sorológico para, 361
- Borrelia burgdorferi* (doença de Lyme) – pesquisa de anticorpos, 362
- Borrelia burgdorferi* (doença de Lyme) – *Western blot*, 362
- Brucella* (exclusão) – Cultura para, 363
- Caxumba – pesquisa de anticorpos (IgG e IgM), 364
- Chlamydia trachomatis* – cultura para, 365
- Chlamydia trachomatis*, amplificação e detecção de ácidos nucleicos (urina, colo do útero, uretra), 366
- Citomegalovírus (CMV) (exclusão) – cultura para, 367
- Clostridium difficile* – detecção de, 368
- Coloração álcool-acidorresistente modificada, 369
- Coloração pelo método de Gram, 370
- Coprocultura (rotina), 371
- Corynebacterium diphtheriae* (exclusão) – cultura para, 373
- Cryptococcus* – pesquisa de antígeno de, 374
- Cryptosporidium* – detecção de antígeno de, 375
- Cultura de escarro (rotina), 375
- Cultura de ferida, 377
- Cultura de líquidos corporais, 378
- Cultura de material das vias respiratórias, exclusão de patógenos bacterianos, 379
- Cultura de material das vias respiratórias, exclusão de patógenos virais, 380
- Cultura de material genital, 381
- Cultura de orofaringe (rotina), 382
- Cultura de orofaringe, pacientes com fibrose cística, 383
- Detecção de antígeno bacteriano, 384
- Enterococos resistentes à vancomicina (ERV) – cultura de vigilância, 385
- Enterovírus (exclusão) – cultura para, 385
- Escherichia coli* (*E. coli* êntero-hemorrágica, produtora de toxina Shiga, STEC, *E. coli* O157:H7) (exclusão) – Cultura para, 386
- Escovado brônquico – cultura quantitativa de, 387
- Estreptozima, anticorpos antiestreptocócicos, antiestreptolisina O (ASO), anti-DNase B (ADB), 388
- Exame parasitológico das fezes, 389
- Exame parasitológico do sangue, 391
- Francisella tularensis* (exclusão) – cultura para, 392
- Fungos (bolores, leveduras, dimórficos e dermatófitos patogênicos) – cultura para, 393
- Fungos (KOH, calcoflúor) – exame a fresco para pesquisa de, 394
- Giardia* – detecção de antígeno de, 395
- Hemocultura de rotina, 396
- Hemocultura para fungos, 397
- Hemocultura para micobactérias, 398
- Herpes-vírus simples (HSV) – anticorpos IgG e IgM específicos contra os tipos 1 e 2, 398
- Herpes-vírus simples (HSV) – detecção direta do (imunofluorescência direta [IFD]), 399
- Herpes-vírus simples (HSV) (exclusão) – cultura, 400
- HIV – confirmação por *Western blot*, 401
- HIV (1 e 2) – pesquisa de anticorpos, 402
- HIV-1 – determinação quantitativa do RNA (carga viral) (ensaio molecular), 403
- Lavado broncoalveolar (LBA) – cultura quantitativa de, 403
- Legionella* – pesquisa de antígeno, 404
- Legionella* (exclusão) – cultura para, 405
- Líquido cefalorraquiano (LCS) – Cultura de, 406
- Marcadores de hepatite, 407
 - Vírus da hepatite A – anticorpos anti-HAV (IgM e total), 407
 - Vírus da hepatite B – anticorpo contra o antígeno de superfície (anti-HBs), 407
 - Vírus da hepatite B – antígeno de superfície (HBsAg), 408
 - Vírus da hepatite B – anticorpo contra o antígeno central (anti-HBc; total e IgM), 409
 - Vírus da hepatite Be – antígeno e anticorpo anti-e (HBeAg e anti-HBe), 409
 - Vírus da hepatite C – anticorpo anti-HCV, 410
 - Vírus da hepatite C – antígeno, 411
 - Vírus da hepatite C (HCV) – genotipagem, 411
 - Vírus da hepatite C (HCV) – *immunoblot* recombinante (RIBA) de Chiron, 412
 - Vírus da hepatite C (HCV), determinação quantitativa do RNA (carga viral): ensaio molecular, 412
 - Vírus da hepatite D (HDV; hepatite delta) – anticorpo anti-HDV, 413
 - Vírus da hepatite E (HEV) – anticorpos anti-HEV (IgM e IgG), 413
- Micobactérias (BAAR, TB) – cultura para, 414
- Microsporídios – pesquisa de, 416
- Mycobacterium tuberculosis* – teste de liberação de interferona gama, 417
- Neisseria gonorrhoeae* – amplificação e detecção de ácidos nucleicos (urina, colo do útero, uretra), 419
- Oxiúros – pesquisa de, 420

Parasitas – exame macroscópico, 420
Pesquisa de leucócitos nas fezes, 421
Pneumocystis jiroveci (antes, *Pneumocystis carinii*) – detecção microscópica, 421
Provas de sensibilidade especiais: concentração bactericida mínima (CBM) e testes bactericidas do soro (TBS, teste de Schlichter), 422
Rotavírus – detecção do antígeno nas fezes, 423
Rubéola – pesquisa de anticorpos (IgG e IgM), 424
Sarampo – pesquisa de anticorpos (IgG e IgM), 424
Sífilis – provas sorológicas, 425
Staphylococcus aureus resistente à metilina (exclusão) – cultura, 427
Streptococcus beta-hemolíticos do grupo B (*Streptococcus agalactiae*) (exclusão) – cultura, 427
Streptococcus do grupo A – detecção direta (antígeno, ácido nucleico), 429
Teste para identificação microbiana Affirm VPIII BD, 430
Toxoplasma gondii – anticorpos IgG e IgM, 431
Urinocultura (rotina), 432
Vibrio (exclusão) – cultura para, 433
Vírus Epstein-Barr (EBV) – exame sorológico para, 434
Vírus varicela-zóster (VZV) – anticorpos IgG e IgM, 435
Vírus varicela-zóster (VZV) – detecção direta (IFD) de, 436
Vírus varicela-zóster (VZV) (exclusão) – cultura, 437
Vírus influenza – detecção direta do por imunoenensaio enzimático (EIA) e imunofluorescência direta (IFD), 437
Vírus respiratórios – ensaio molecular para identificação, 438
Vírus sincicial respiratório (VSR) – detecção direta (EIA e IFD), 439
Yersinia enterocolitica (exclusão) – cultura, 440

Este capítulo apresenta, em ordem alfabética, os exames mais solicitados para o diagnóstico de doenças infecciosas. Os exames específicos para um patógeno estão reunidos sob o nome do mesmo. Os métodos dos exames apresentados neste capítulo incluem culturas gerais por material, culturas destinadas a descartar a existência de patógenos específicos, pesquisa direta de antígenos, pesquisa de anticorpos, detecção macroscópica e microscópica, além de métodos moleculares.

É importante ter em mente as limitações de cada método. Em geral, as culturas são consideradas o método ideal para detecção de patógenos; no entanto, geralmente o tempo de espera é de 24 a 48 h. É possível solicitar culturas específicas quando não se consegue detectar com eficiência os patógenos pelos métodos rotineiros de cultura. Todavia, é importante lembrar que (1) condições seletivas de cultura também podem inibir algumas cepas do patógeno de interesse, (2) é preciso inocular em meios não seletivos e seletivos e (3) as culturas para patógenos específicos podem não detectar outros patógenos importantes quando usadas para a avaliação de amostras de paciente infectado. Em geral, é recomendável fazer culturas bacterianas de rotina apropriadas para o tipo de amostra além das culturas específicas.

Os exames de detecção direta de antígeno estão disponíveis em grande escala e o tempo de espera é curto, contudo, muitas vezes a sensibilidade é baixa. Os métodos moleculares estão se tornando comuns na detecção de patógenos em razão da alta sensibilidade e do menor tempo de espera em comparação com as culturas convencionais, mas ainda têm custo elevado. Leia no Capítulo 13 mais informações sobre a base dos métodos de identificação microbiológicos e as doenças por patógenos específicos.

Adenovírus respiratórios (exclusão) – cultura

► Definição

- As infecções respiratórias causadas por adenovírus são mais comuns em crianças pequenas e tipicamente existem manifestações inespecíficas de infecção respiratória viral febril. Os adenovírus também causam conjuntivite, infecção intestinal, cistite hemorrágica e outras infecções
- A variabilidade sazonal (meses de inverno) das infecções respiratórias por adenovírus não é tão intensa quanto a das infecções respiratórias causadas por outros patógenos virais comuns.

► Uso

- Este exame é usado para detectar infecções virais respiratórias causadas por adenovírus
- As amostras respiratórias para adenovírus são inoculadas em linhagens celulares humanas; as linhagens de células A549, HeLa, HEp-2 e MRC-5 são usadas com frequência. As culturas são feitas em tubo ou *shell vial*. O diagnóstico presuntivo baseia-se no efeito citopático típico que é confirmado por técnicas imunológicas. O teste para detecção de adenovírus pode ser incluído nas culturas de vírus respiratórios
- **Tempo total:** a maioria das culturas é positiva em 2 semanas. As culturas em tubo podem ser incubadas por até 4 semanas antes de serem declaradas negativas. As culturas em *shell vial* são coradas nos 7 dias de incubação.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- A coleta da amostra deve ser feita na primeira semana depois do início dos sintomas
- Recomenda-se o uso de *swabs* ou aspirados da nasofaringe; outras amostras das vias respiratórias podem ser aceitas para cultura
- É aconselhável que as amostras sejam inoculadas em meio de transporte viral e levadas ao laboratório em gelo (4°C).

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo.

► Limitações

- Amostras enviadas mais de 7 dias depois do início de infecção aguda estão associadas a menor sensibilidade
- Crianças com infecção respiratória por adenovírus geralmente apresentam leucocitose (> 15.000 leucócitos/mm³) e elevação da VHS e da CRP, ao contrário de outras infecções respiratórias virais comuns.

Artrópodes – exame macroscópico

► Uso

- Esse exame é usado para a identificação visual de artrópodes. É indicado na identificação de carrapatos, ácaros, pulgas, aranhas, piolhos, larvas de mosca e outros insetos associados a infecção, infestação, doença ou transmissão de doença em seres humanos.

► Método

- Esses agentes são enviados ao laboratório em frascos limpos e bem vedados. As amostras para detecção de escabiose podem ser coletadas por raspagem cutânea
- Pelos ou fios de cabelo podem ser usados para a identificação de lêndeas e ovos de piolhos. As larvas de mosca podem ser expelidas espontaneamente, coletadas cirurgicamente, obtidas por extração a vácuo ou por outros métodos

- Os artrópodes e insetos são examinados a olho nu ou ao microscópio de pequeno aumento, como o estereomicroscópio. A identificação baseia-se em características morfológicas

- **Tempo total:** 24 a 48 h.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo.

BAAR (bacilos álcool-acidorresistentes) – pesquisa de

► Definição e uso

- Os esfregaços de amostras coletadas do paciente são corados e examinados à procura de micobactérias
 - A coloração para BAAR deve ser realizada na maioria das amostras de cultura para pesquisa de micobactérias
 - Alguns corantes ligam-se às paredes celulares bacterianas, que são espessas e ricas em ácido micólico. Os lipídios da parede celular tornam as células resistentes à descoloração com soluções de álcool-ácido
- O esfregaço para BAAR oferece evidências precoces de TB ou outra doença causada por micobactérias

• Métodos

- Existem dois tipos de coloração para BAAR: cromogênica (corantes carbolfucsina [a quente: Ziehl-Neelsen; a frio: Kinyoun]) e fluorogênica (auramina O + rodamina). Depois da coloração, o esfregaço é descorado com solução de álcool-ácido, tipicamente HCl em etanol. As micobactérias preservam a coloração
 - Nos métodos cromogênicos, as lâminas são examinadas ao microscópio óptico com lente objetiva de imersão em óleo de 100×. As células não micobacterianas são contracoradas com azul de metileno. As micobactérias são coradas em vermelho, ao passo que as outras bactérias e o fundo são corados de azul
 - Nos métodos fluorogênicos, as lâminas coradas por auramina são examinadas ao microscópio de fluorescência com objetiva de 25× ou 40×. As micobactérias são coradas de amarelo-alaranjado sobre fundo escuro
 - A melhor relação sinal-ruído da coloração pelo fluorocromo auramina, que possibilita o exame com objetiva de menor aumento, propicia o exame de uma área maior da lâmina por unidade de tempo e, portanto, maior sensibilidade. Qualquer microrganismo detectado deve ser confirmado por observação da morfologia típica com a objetiva de 100×. Alguns laboratórios usam coloração por carbolfucsina para confirmar os esfregaços positivos por fluorocromo
- A coleta e o transporte das amostras até o laboratório devem obedecer às recomendações para a cultura de micobactérias
- **Tempo total:** < 24 h.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo
 - A detecção confiável demanda 10.000 microrganismos ou mais por mililitro ou grama de amostra
 - A sensibilidade pode ser aumentada por concentração da amostra, como por centrifugação, e por exame de várias amostras. As micobactérias de crescimento rápido, como *Mycobacterium fortuitum*, apresentam camadas relativamente finas de ácido micólico na parede celular e podem ser descoradas por soluções de álcool-ácido. Esses microrganismos podem ser corados por um ácido mais fraco em solução aquosa
- **Resultados positivos:**
 - É muito provável que haja crescimento de micobactérias na cultura das amostras positivas (> 90%)
 - Microrganismos inviáveis podem ser detectados por coloração para BAAR. *Nocardia* e espécies correlatas são discretamente álcool-acidorresistentes e podem causar resultado falso-positivo se os protocolos não forem seguidos com rigor.

► Limitações

- Protocolos padronizados, como os publicados pela American Thoracic Society, devem ser seguidos com atenção para garantir a sensibilidade da detecção e a exatidão da interpretação dos esfregaços
- **Armadilhas comuns:**
 - É necessário cuidado para evitar a contaminação das lâminas por microrganismos álcool-acidorresistentes
 - As causas comuns de contaminação da lâmina são uso de água corrente para preparo da solução, resíduos entre as lâminas com óleo de imersão e uso de bandejas de coloração comuns.

Bactérias aeróbicas – cultura para

► Definição e uso

- As culturas para bactérias aeróbicas são indicadas na avaliação de amostras retiradas de locais com sinais e sintomas de infecção bacteriana (p. ex., tumefação, eritema, calor, pus ou exsudato)
- Essas culturas são usadas para a detecção de patógenos bacterianos aeróbicos comuns em amostras coletadas de pacientes. É recomendável fazer culturas para bactérias de locais específicos (p. ex., escarro, material genital), se possível
- As amostras são inoculadas em vários tipos de meios de cultura aeróbicos, que incluem meios de crescimento, diferenciais e seletivos. Os meios típicos para cultura aeróbica são:
 - Crescimento: ágar sangue de carneiro (SBA)
 - Enriquecido: ágar chocolate
 - Seletivo/diferencial, bacilos gram-negativos: MacConkey ou eosina-azul de metileno
 - Seletivo/diferencial, gram-positivo: ágar-sangue com colistina-ácido nalidíxico (CNA) ou com álcool feniletílico (PEA)
 - Caldo (p. ex., *Brucella*, infusão de cérebro e coração, tripticase-soja).
 - É possível inocular um volume maior em caldo do que em placas de ágar, o que pode facilitar a detecção de infecções com baixas concentrações de patógenos. O caldo possibilita a detecção de alguns patógenos anaeróbicos relativamente aerotolerantes
 - As culturas em caldo, porém, foram associadas a maior taxa de contaminação
- **Resultado esperado:** nenhum patógeno isolado
- **Tempo total:** 48 a 72 h
 - Nas culturas positivas é preciso mais tempo para outros testes necessários para isolamento, identificação, antibiograma e caracterização adicional, quando for o caso.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- Siga as precauções padronizadas

- É necessário cuidado ao coletar o material do local da infecção
- É necessário descontaminar a pele ou as mucosas que serão atravessadas para obter a amostra
- É necessário empregar material estéril apropriado para coletar a amostra
- A amostra deve ser colocada em embalagem para transporte estéril e vedada. A tampa deve estar bem ajustada, mas não apertada demais
- Use meios e/ou procedimentos de transporte específicos necessários para os prováveis patógenos (descritos adiante) ou se o transporte até o laboratório for demorar (> 2 h)
- É necessário colocar uma etiqueta na amostra com informações que identifiquem o paciente e o tipo de amostra, conforme descrição adiante
- A amostra deve ser levada para o laboratório o mais rapidamente possível, evitando extremos de temperatura
- Note que os protocolos de coleta de alguns tipos de amostras exigem treinamento específico e/ou certificação do profissional de saúde responsável pela coleta. As coletas de amostras de medula óssea e de LCS são dois exemplos.

► Limitações

- A cultura anaeróbica é recomendada nas infecções em locais de provável acometimento por patógenos anaeróbicos. São exemplos as infecções pélvicas, as infecções intra-abdominais, os abscessos e as feridas traumáticas e cirúrgicas
- A detecção de alguns patógenos aeróbicos, como espécies de *Legionella*, exige técnicas especiais de processamento ou cultura
- **Armadilhas comuns:**
 - As amostras podem não ser colhidas do local primário de infecção ativa (embora possa haver sinais inflamatórios locais)
 - O preparo inadequado do local pode ocasionar culturas falso-positivas por contaminação da amostra pela flora endógena. Amostras contaminadas também podem mascarar o reconhecimento de patógenos de crescimento lento ou exigentes na cultura.

Bactérias anaeróbicas – cultura para

► Definição e uso

- A solicitação de culturas para bactérias anaeróbicas é indicada para a avaliação de amostras retiradas de locais com sinais e sintomas de infecção bacteriana (p. ex., tumefação, eritema, calor, pus ou exsudato). As infecções associadas a patógenos anaeróbicos incluem:
 - Feridas cirúrgicas e traumáticas
 - Sinusite e infecções pararrespiratórias
 - Infecções pélvicas e intra-abdominais
 - Osteomielite
 - Miosite, gangrena e feridas necróticas
 - Abscessos
 - Actinomicose e infecções associadas à formação de fistulas
- Esses exames são usados para a detecção de patógenos bacterianos anaeróbicos comuns em amostras obtidas de pacientes. É recomendável fazer culturas para bactérias aeróbicas de locais específicos (p. ex., tecido, abscesso, ferida), se possível
- As amostras são inoculadas em vários tipos de meios de cultura anaeróbicos, que incluem meios de crescimento, diferenciais/seletivos e caldo. Os meios devem ser frescos e pré-reduzidos. Os meios de cultura típicos para anaeróbios são:
 - Crescimento: ágar-sangue anaeróbico para *Brucella*, ágar-Schaedler, ágar-sangue para anaeróbios CDC
 - Meios seletivos/diferenciais:
 - Ágar com álcool feniletílico ou CAN para patógenos gram-positivos anaeróbicos
 - Ágar de sangue hemolisado com canamicina-vancomicina, para bacilos gram-negativos anaeróbicos
 - Ágar bile-esculina para *Bacteroides*, para a espécie *Bacteroides fragilis*
 - Ágar gema de ovo, para caracterização de espécies de *Clostridium*
 - Ágar cicloserina-cefoxitina-gema de ovo-frutose (CCFA), para *Clostridium difficile*
 - Caldo:
 - As amostras geralmente são inoculadas em caldo, como meio de tioglicolato enriquecido ou caldo de carne picada
 - É possível inocular um volume maior em caldo do que em placas de ágar, o que pode melhorar a detecção de infecções com baixa concentração de patógenos
 - As culturas em caldo, porém, foram associadas a maior taxa de contaminação
- **Tempo total:** em geral, incubação por até 7 dias.
 - Nas culturas positivas é preciso mais tempo para outros testes necessários para isolamento, confirmação como anaeróbico (teste de aerotolerância), identificação, antibiograma e caracterização adicional, quando for o caso
 - As infecções anaeróbicas frequentemente são polimicrobianas; o resultado final pode levar várias semanas até a avaliação laboratorial completa, se necessário.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- Por causa da flora endógena anaeróbica, as amostras dos seguintes locais não devem ser enviadas para cultura anaeróbica:
 - Escarro ou amostras das vias respiratórias inferiores coletadas por broncoscopia
 - *Swabs* da pele ou das mucosas
 - Amostras do trato GI, inclusive de fistulas, superfície de estomas etc.
 - Úlceras superficiais ou escaras, inclusive úlceras de decúbito
 - *Swabs* vaginais ou cervicais
 - Urina (exceto amostra obtida por aspiração suprapúbica)
- As precauções padronizadas devem ser obedecidas
- É necessário coletar material do local da infecção
- É necessário coletar material suficiente para todos os exames necessários para o diagnóstico (p. ex., culturas e colorações para microrganismos aeróbicos, fungos e/ou micobactérias)
- É necessário descontaminar a pele ou as mucosas que serão atravessadas para obter a amostra
- É necessário utilizar material estéril apropriado para coletar a amostra
- É necessário minimizar a exposição ao oxigênio atmosférico e transportar a amostra em sistema anaeróbico
- É necessário colocar uma etiqueta nas amostras com a identificação do paciente e do tipo de amostra

- É necessário levar a amostra ao laboratório o mais rapidamente possível, evitando extremos de temperatura
- As amostras para cultura anaeróbica não devem ser refrigeradas nem congeladas
- É necessário lembrar o seguinte:
 - Amostras coletadas e transportadas para cultura anaeróbica também são aceitáveis para cultura de bactérias aeróbicas, fungos ou micobactérias, desde que o volume seja suficiente
 - Os protocolos de coleta de alguns tipos de amostras exigem treinamento específico e/ou certificação do profissional de saúde responsável pela coleta. Os exemplos são coleta de amostras de empiema ou de abscesso pulmonar.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** nenhum patógeno isolado.

► Limitações

- As infecções anaeróbicas frequentemente são polimicrobianas
 - O isolamento inicial e o teste de aerotolerância podem exigir subcultura repetida em meios diferentes
 - Além disso, muitos patógenos anaeróbicos apresentam crescimento lento e são bioquimicamente indolentes, o que torna muito mais demoradas a identificação, a prova de sensibilidade e outras caracterizações de microrganismos isolados em laboratório muito mais lentas do que na maioria das bactérias aeróbicas patogênicas. Portanto, a utilidade clínica da avaliação metódica de anaeróbios isolados em culturas pode ser limitada. Muitas infecções por anaeróbios podem ser tratadas empiricamente, com documentação da resposta do paciente antes do resultado laboratorial final
- **Armadilhas comuns:**
 - Muitas vezes as amostras não são coletadas do local de infecção ativa por técnica anaeróbica
 - A cultura para anaeróbicos pode ser muito comprometida por condições de transporte que não sejam estritamente anaeróbicas ou por causa da refrigeração durante o transporte
 - O preparo inadequado do local pode resultar em culturas falso-positivas por contaminação da amostra pela flora endógena. As culturas contaminadas também podem mascarar o reconhecimento de patógenos anaeróbicos de crescimento lento ou exigentes na cultura.

***Bordetella pertussis* (exclusão) – cultura para**

► Definição e uso

- Esse exame é usado para detectar infecção aguda causada pelo patógeno de crescimento lento e exigente *B. pertussis*
- *B. pertussis* é a causa da coqueluche. Pode-se fazer um diagnóstico presuntivo de coqueluche com base na apresentação clínica; deve-se solicitar cultura quando é necessário um diagnóstico específico
- As amostras geralmente são inoculadas em ágar de Regan-Lowe ou de Bordet-Gengou fresco
- Devem-se usar amostras da nasofaringe para a cultura de *B. pertussis*; os aspirados são preferíveis
- O ideal é que a amostra seja inoculada no meio no local de coleta ou transportada rapidamente até o laboratório. O meio de transporte, como a fórmula de Regan-Lowe modificada, pode ser usado em caso de demora no transporte
- **Tempo total:**
 - A maioria das culturas é positiva em 7 a 10 dias, embora algumas sejam incubadas por até 14 dias
 - É necessário mais tempo para a identificação final e caracterização adicional.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo. A cultura negativa não exclui o diagnóstico de coqueluche, sobretudo quando a coleta da amostra é feita depois da fase aguda inicial de infecção
- **Resultado positivo:** confirma o diagnóstico de coqueluche.

► Limitações

- A sensibilidade da cultura para *B. pertussis* cai muito depois dos primeiros 7 a 14 dias após o surgimento de sintomas
- A coleta inadequada da amostra, o envio de amostras de outros locais que não a nasofaringe e o envio de amostras durante a fase crônica da doença estão associados a baixa sensibilidade da cultura.

► Outras considerações

- Os métodos de PCR foram descritos no diagnóstico de coqueluche. Há relatos de reações cruzadas (p. ex., *Bordetella holmesii*), que podem limitar a utilidade do teste de diagnóstico molecular. A sensibilidade da PCR é máxima na fase aguda inicial da infecção, mas o DNA de *B. pertussis* pode ser detectável durante semanas após a resolução da doença aguda
- Há vários exames sorológicos comercializados, inclusive ensaios para IgM e IgA. A sensibilidade e a especificidade variáveis limitaram a utilidade clínica desses exames.

***Bordetella pertussis* (IgG) – exame sorológico para**

► Definição

- A infecção por *B. pertussis* é uma doença aguda e extremamente contagiosa. O quadro clínico característico é de tosse intensa e prolongada. Os acessos de tosse podem ser paroxísticos e, geralmente em lactentes, seguidos por “guincho” inspiratório. O diagnóstico clínico será a base da maioria dos diagnósticos e das decisões tomadas para o tratamento da coqueluche. O CDC apresenta a seguinte definição de caso clínico de coqueluche. Tosse com duração mínima de 2 semanas e uma destas características: paroxismos de tosse, “guincho” inspiratório ou vômito pós-tosse, sem outra causa aparente
- Tendo em vista o caráter contagioso da infecção, podem ser necessários exames laboratoriais específicos para confirmar o diagnóstico quando há suspeita clínica de coqueluche. O diagnóstico laboratorial de coqueluche é complicado pela limitação dos exames disponíveis. As opções de exames para diagnóstico e confirmação, quando necessários, dependem da idade do paciente e da fase da doença
- **Valores de referência:** negativo.

► Uso

- Embora o exame sorológico para *B. pertussis* seja mais útil em investigações epidemiológicas ou em ensaios vacinais, tem alguma aplicação no diagnóstico de coqueluche em alguns pacientes, sobretudo adolescentes, adultos e indivíduos já vacinados. O exame sorológico também pode ser útil nos pacientes com tosse com duração > 2 a 3 semanas. É possível detectar anticorpos contra antígenos de *B. pertussis* 1 a 2 semanas depois do início dos sintomas de coqueluche em indivíduos não vacinados. Os isótipos IgG e IgA são produzidos em resposta à infecção, ao passo que IgG é o isótipo predominante detectado após a vacinação. No entanto, nenhum antígeno ou isótipo pode ser usado para distinguir com certeza entre infecção e resposta à vacinação. Em geral, não se medem as respostas

de IgM na coqueluche, que têm significado questionável no diagnóstico

- O teste sorológico para infecção por *B. pertussis* requer a detecção de anticorpos contra antígenos da coqueluche com o auxílio de exames padronizados. A toxina *pertussis* (PT) e a hemaglutinina filamentosa (FHA) são os antígenos mais usados. Somente a PT é específica para *B. pertussis*; os antígenos de FHA e pertactina apresentam reação cruzada com anticorpos produzidos na infecção por outras espécies de *Bordetella* e possivelmente por outras bactérias. O nível de anticorpos séricos foi determinado por ELISA, fixação do complemento, aglutinação e neutralização de toxinas; ELISA é o método de escolha em razão de sua ampla disponibilidade e facilidade de execução
- A técnica sorológica mais fidedigna para o diagnóstico de coqueluche é o teste simultâneo de amostras de soro das fases aguda e convalescente. O aumento significativo (quatro vezes ou mais) dos títulos de anticorpos IgG ou IgA contra PT ou FHA, ao se compararem as amostras das fases convalescente e aguda, sugere infecção recente por *B. pertussis* em pacientes com quadro clínico compatível com coqueluche. No entanto, a comparação das amostras de soro é inviável na maioria das situações clínicas
- A coleta de amostra única para pesquisa de IgG *antipertussis* deve ser feita no mínimo 2 semanas depois do início dos sintomas. Um título elevado de anticorpos > 2 anos depois da vacinação confirma o diagnóstico de coqueluche
- Auxilia a detecção de infecção por *B. pertussis*.

► Interpretação

- **Positivo:** detecção de anticorpo IgG contra *B. pertussis*, o que pode indicar exposição à *B. pertussis* ou imunização, atual ou passada.

► Limitações

- Atualmente o CDC não aceita o teste sorológico como confirmação laboratorial de coqueluche; casos que correspondem à definição de caso clínico com sorologia positiva, mas resultado negativo da cultura ou PCR são considerados casos prováveis. A prova sorológica isolada é usada no diagnóstico de coqueluche pelo laboratório público de Massachusetts e por alguns países da União Europeia
- Os resultados da dosagem de IgG não são passíveis de interpretação em crianças menores de 11 anos por causa da interferência decorrente da persistência de anticorpos produzidos pela vacinação na infância. Também não é possível interpretar o exame em idosos vacinados com Tdap nos 3 anos anteriores.

Borrelia burgdorferi (doença de Lyme) – pesquisa de anticorpos

► Definição

Ensaio imunossorvente ligado a enzima (ELISA) para detecção de anticorpos IgG e/ou IgM contra *Borrelia burgdorferi*.

► Uso

Esse exame é usado quando se suspeita de doença de Lyme em pacientes de risco. É desnecessário se o paciente apresentar-se com picada de carrapato e eritema migratório.

► Interpretação

< 1,00 = negativo

1,00 a 1,19 = indeterminado

> 1,19 = positivo

Nota: As recomendações atuais do CDC são de que os resultados indeterminados e positivos sejam confirmados por *Western blot* antes da liberação do laudo. Se o teste for negativo, devem-se considerar outros microrganismos transmitidos por carrapatos (ou seja, *Babesia*, *Ehrlichia*).

► Limitações

- Os resultados podem ser falso-negativos se o teste for realizado muito cedo; nesse caso, deve-se repetir o teste em 2 a 4 semanas. A resposta de anticorpos IgG geralmente só é detectável 4 a 6 semanas após a infecção; a resposta de anticorpos IgM geralmente não é detectada durante as duas primeiras semanas de infecção, alcançando seu máximo 3 a 6 semanas depois da infecção
- Resultados falso-positivos podem ser causados por outras doenças causadas por espiroquetas, doenças autoimunes ou outras infecções (EBV, HIV, sífilis, mononucleose infecciosa etc.)
- Não existem exames objetivos para borreliose de Lyme com sensibilidade e especificidade de 100%
- O diagnóstico depende das manifestações clínicas e dos exames complementares disponíveis.

► Referências

FDA Public Health Advisory: Assays for Antibodies to *Borrelia burgdorferi*; Limitations, Use, and Interpretation for Supporting a Clinical Diagnosis of Lyme Disease. July 7, 1997. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/UCM062429>

Borrelia burgdorferi (doença de Lyme) – Western blot

► Definição

O *Western blot* para detectar anticorpos contra *Borrelia burgdorferi*, agente etiológico da doença de Lyme, é um método qualitativo para a classificação de imunorreatividades específicas séricas ou plasmáticas contra proteínas de *B. burgdorferi* organizadas, de acordo com o peso molecular, em diferentes bandas em fitas de nitrocelulose.

► Uso

- *Western blot* para *B. burgdorferi* é usado como exame de segundo nível para caracterizar a especificidade da resposta imune de uma pessoa às proteínas constituintes de *B. burgdorferi* mediante a identificação da presença, do nível relativo e do padrão de reatividade a todo o conjunto das proteínas bacterianas
- O exame faz parte da rotina para comprovação sorológica da infecção depois de um teste de rastreamento mais sensível, porém menos específico (como EIA) para reatividade geral contra *B. burgdorferi*. Analisam-se as reatividades de IgM e IgG contra as proteínas bacterianas para obter informações sobre a evolução da resposta imune em relação ao estágio da infecção (*i. e.*, localizada inicial, disseminada inicial ou disseminada avançada).

► Interpretação

- Graus de reatividade: as reações da amostra com bandas de proteína são classificadas inicialmente em termos da relativa intensidade da reação em comparação com um controle de nível de corte ou intensidade da reação da banda positiva mínima (“+”) por uma amostra de controle positiva
- Interpretação do teste (reatividade da classe IgM)
 - **Positivo:** graus de reatividade de “+” ou maior de pelo menos duas das três proteínas de importância clínica no estágio inicial da doença (2 a 3 semanas após a infecção): 41, 39, 23 kDa
 - **Negativo:** ausência de reatividade em todas as bandas na fita de teste ou reatividade de apenas uma das três proteínas de importância clínica
- Interpretação do teste (reatividade da classe IgG)
 - **Positivo:** graus de reatividade de “+” ou maior de pelo menos cinco das dez proteínas de importância clínica nos estágios mais avançados da doença (semanas a meses após a infecção): 93, 66, 58, 45, 41, 39, 30, 28, 23, 18 kDa
 - **Negativo:** ausência de reatividade em todas as bandas na fita de teste ou reatividade de menos de cinco das dez proteínas de importância clínica.

► Limitações

- O volume mínimo da amostra é de 40 $\mu\ell$ (20 $\mu\ell$ para cada exame, IgM e IgG)
- Como todo exame de segundo nível, o valor preditivo positivo no método de *Western blot* é uma função da probabilidade *a priori* da doença por critérios clínicos e epidemiológicos, enquanto o valor preditivo negativo não é tão bem definido em razão da variabilidade da resposta imune em indivíduos infectados. Na maioria das vezes, as doenças com reatividade cruzada são evidenciadas por reatividade à proteína flagelar de 41 kDa e, com frequência muito menor, à proteína do choque térmico de 66 kDa. As amostras de pacientes com diagnóstico de infecção por *Ehrlichia* ou *Babesia* podem mostrar outras bandas específicas para *Borrelia*.

Brucella (exclusão) – cultura para

► Definição

- A infecção humana pode ser causada por várias espécies do gênero *Brucella*. Esses microrganismos são bacilos gram-negativos de crescimento lento e exigentes, capazes de provocar infecção localizada e sistêmica grave. Em geral, as infecções são adquiridas por transmissão zoonótica, relacionada principalmente com os setores de pecuária e laticínios
- Há grande preocupação acerca do uso deste microrganismo em um ataque de bioterrorismo. A transmissão é fácil, portanto, é essencial que o laboratório seja informado sempre que houver suspeita de brucelose. O período de incubação após exposição é variável, de 1 a 8 semanas. As espécies de *Brucella* podem causar diversas infecções de início agudo ou insidioso e apresentação clínica bastante inespecífica. As síndromes típicas são:
 - Bacteriemia, febre de origem indeterminada, sepsse
 - Infecções hepáticas e GI
 - Infecção óssea e articular
 - Pneumonia e infecção pulmonar
 - Meningoencefalite e infecção do SNC.

► Uso

- Essa cultura é usada para isolar espécies de *Brucella* das amostras clínicas
- Método: as amostras são inoculadas em ágar-sangue (como ágar-sangue para *Brucella*), ágar chocolate e ágar de Thayer-Martin (se houver suspeita de contaminação por flora endógena). As amostras para *Brucella* também são inoculadas em ágar de MacConkey
- Como existe o risco de infecção contraída no laboratório e o isolamento de espécies de *Brucella* pode representar um evento sentinela de ataque bioterrorista, a maioria dos laboratórios de microbiologia clínica limita a avaliação de microrganismos isolados a exames simples para descartar colônias suspeitas, encaminhando ao laboratório de saúde pública local os microrganismos isolados quando não é possível descartar o diagnóstico de infecção por *Brucella* para identificação e caracterização adicional. Portanto, o resultado final do exame pode demorar mais que os de bactérias comuns
- **Tempo total:** o isolamento e a identificação preliminar para culturas de rotina geralmente estão disponíveis em 5 a 7 dias. A transferência para o laboratório de saúde pública local, a confirmação da identificação e a realização de outros exames exigem mais tempo.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- Os microrganismos infectam principalmente o sistema reticuloendotelial, portanto as amostras de medula óssea e de sangue são ideais para a avaliação do paciente. Amostras de outros tecidos ou locais infectados também devem ser cultivadas
- A cultura de medula óssea e a hemocultura são recomendadas para a avaliação de pacientes com suspeita de brucelose
- Os exames sorológicos são recomendados para o diagnóstico de pacientes com suspeita de brucelose
- A PCR para espécies de *Brucella* específicas pode ser feita em laboratórios de saúde pública locais para a avaliação de pacientes sob alta suspeita de brucelose.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo
- **Positivo:** o isolamento de *Brucella* em cultura confirma o diagnóstico de brucelose; é obrigatória a notificação de culturas positivas ao órgão de saúde local.

► Limitações

- A detecção de *Brucella* por coloração pelo método de Gram em amostras primárias pode ser difícil
- **Armadilhas comuns:**
 - Como a apresentação da brucelose pode ocorrer após um longo período de incubação, ou com sintomas inespecíficos e início lento, o diagnóstico pode ser considerado apenas na fase crônica da doença
 - O profissional de saúde pode não solicitar culturas específicas para brucelose ou não alertar o laboratório sobre sua suspeita clínica.

► Outras considerações

- A brucelose é uma doença de notificação compulsória. É necessário comunicar o diagnóstico de brucelose ao órgão de saúde local.

Caxumba – pesquisa de anticorpos (IgG e IgM)

► Definição

- A caxumba é uma doença sistêmica caracterizada por febre e por inflamação e aumento de volume das glândulas salivares, sobretudo as parótidas. Em geral, não é grave em crianças, mas no adulto a inflamação pode acometer os ovários ou os testículos (orquite)
- A inflamação e o aumento de volume das glândulas parótidas (parotidite) na caxumba geralmente são suficientes para se fazer o diagnóstico e dispensar a confirmação sorológica. No entanto, como até um terço dos casos de caxumba é subclínico, pode ser necessário o isolamento do vírus e/ou algum outro exame sorológico
- **Valores de referência:** negativo.

► Uso

- O isolamento do vírus é complexo e demorado, e geralmente é inviável no laboratório de análises clínicas típico. O diagnóstico sorológico de caxumba foi feito por métodos de neutralização, hemaglutinação-inibição (HI), imunofluorescência indireta e fixação do complemento (CF). Esses métodos não têm especificidade, o que limita sua utilidade na detecção do estado imunológico. O teste de HI também exige pré-tratamento do soro testado para a retirada de inibidores inespecíficos da hemaglutinação
- Os imunoenaios enzimáticos (EIA, ELISA) são sensíveis e específicos, sua sensibilidade é igual à do teste de neutralização e maior que a da CF ou da HI. São, portanto, exames fidedignos para a determinação do estado imune. A dosagem de anticorpos IgM no soro deve ser feita a partir de 3 dias após o surgimento dos sinais e sintomas. Em geral, o exame mantém-se positivo por até 4 semanas, mas pode ser negativo em até 50 a 60% das amostras de pessoas com doença aguda que tenham sido previamente imunizadas. Portanto, o título de IgM negativo em indivíduos vacinados não descarta a possibilidade de caxumba. A imunidade contra caxumba é determinada pela demonstração de anticorpos IgG no exame por ELISA

- O exame é usado para auxiliar o diagnóstico de infecção aguda pelo vírus da caxumba e para auxiliar a identificação de indivíduos não imunes.

► Interpretação

- O resultado positivo de IgM, com ou sem resultado positivo de IgG, indica infecção recente pelo vírus da caxumba
- O resultado positivo de IgG associado a um resultado negativo da IgM indica exposição prévia ao vírus da caxumba e imunidade contra essa infecção viral
- Resultados negativos de IgG e IgM indicam ausência de exposição prévia à caxumba e inexistência de imunidade
- Os resultados indeterminados devem ser acompanhados por exame de nova amostra de soro em 10 a 14 dias.

► Limitações

- Se for usada amostra de sangue do cordão umbilical, os resultados positivos devem ser interpretados com cuidado. O achado de anticorpos IgG contra caxumba no sangue do cordão pode ser consequência da transferência passiva de anticorpos maternos para o feto. O resultado negativo, porém, ajuda a descartar a infecção.

Chlamydia trachomatis – cultura para

► Uso

- *C. trachomatis* é um patógeno intracelular obrigatório, e essa cultura é usada para diagnóstico de infecções por *C. trachomatis*
- Embora os testes de amplificação de ácidos nucleicos tenham surgido como os métodos mais sensíveis para o diagnóstico de infecções genitais por *Chlamydia*, a cultura para *Chlamydia* ainda é necessária nos tipos de amostras para as quais os exames moleculares não foram validados
- As culturas para *Chlamydia* também são recomendadas nos casos com implicações legais, como estupro e abuso sexual de crianças
- Método
 - Células infectadas das amostras coletadas do paciente são inoculadas em células eucarióticas cultivadas, na maioria das vezes células de McCoy
 - As culturas são incubadas durante 48 a 72 h
 - Atualmente, o método mais comum de detecção de culturas positivas é a coloração de monocamadas fixas com anticorpos específicos contra *C. trachomatis*; nas culturas positivas observa-se a coloração de inclusões intracelulares. A sensibilidade de culturas para detecção de *C. trachomatis* é aumentada por repiques não selecionados de uma cultura primária após a incubação inicial
- **Tempo total:** as culturas são incubadas durante 72 h. São necessárias mais 48 a 72 h se houver subcultura das culturas primárias antes do exame final.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- É essencial coletar células epiteliais infectadas de locais de infecção, geralmente com *swabs* atóxicos. Os *swabs* podem ser umedecidos com solução salina não bacteriostática estéril antes da coleta. Em alguns tipos de amostra são usados raspados ou peças de biopsia (Ver amostras adiante.)
- Depois da coleta, as amostras devem ser colocadas em meio de transporte para *Chlamydia*, como 2-SP, e transportadas para o laboratório a 4°C (gelo). A amostra deve ser levada ao laboratório o mais rápido possível
- As amostras geralmente enviadas para cultura de *Chlamydia* são obtidas dos seguintes locais:
 - **Colo do útero:** é necessário retirar o excesso de muco da exocérvice. Introduza cerca de 1 cm de um *swab* novo no canal cervical e gire delicadamente por 10 a 15 segundos. Retire e ponha em meio de transporte
 - **Uretra:** “ordenhe” o excesso de muco da uretra e limpe o meato com um *swab*. Introduza 2 a 4 cm de um *swab* novo de haste fina na uretra e gire delicadamente por 10 a 15 segundos. Retire e coloque em meio de transporte
 - **Conjuntiva:** é necessário retirar o excesso de secreção purulenta com um *swab*. Gire delicadamente um novo *swab* sobre a superfície conjuntival afetada
 - **Ânus:** introduza um *swab* pré-umedecido na junção anorretal e gire com delicadeza. É importante que não haja muito material fecal no *swab*. Retire e coloque em meio de transporte
 - **Tuba uterina ou epidídimo:** coloque o aspirado em volume igual de meio de transporte para *Chlamydia*
 - **Vias respiratórias (neonato):** coloque o aspirado ou lavado em volume igual de meio de transporte para *Chlamydia*
- Podem ser feitas biopsias (linfonodo, endométrio, tuba uterina, pulmão). A peça de biopsia em frasco estéril deve ser colocada em meio de transporte para *Chlamydia*.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** ausência de crescimento
- **Resultado positivo:** a cultura para *Chlamydia* é muito específica para infecção causada por *C. trachomatis*
- **Resultado negativo:** a infecção por *Chlamydia* não é descartada por cultura negativa. Os exames de amplificação de ácido nucleico são mais sensíveis e recomendados para pacientes com cultura negativa e alta suspeita de infecção por *Chlamydia*.

► Limitações

- A cultura para *Chlamydia* é intrinsecamente menos sensível que as técnicas de diagnóstico molecular
- As espécies de *Chlamydophila* (*Chlamydia*) *C. psittaci* e *C. pneumoniae* não são isoladas por cultura para *C. trachomatis*
- As amostras a seguir não são recomendadas para cultura de *Chlamydia*:
 - Líquido peritoneal
 - Secreção uretral
 - Urina
 - Líquido do fundo de saco de Douglas
 - Vagina ou líquido vaginal
 - Orofaringe
- **Armadilhas comuns:**
 - A coleta inadequada da amostra (seleção ou técnica de coleta da amostra) e a perda de viabilidade durante o transporte estão associadas a culturas falso-negativas
 - Os *swabs* podem ser tóxicos para *C. trachomatis*. É preciso testar a toxicidade de tipos e lotes específicos de *swabs* antes de liberá-los para uso clínico
 - Amostras uretrais só devem ser colhidas a partir de uma hora depois da micção. Adie a coleta para melhorar a detecção.

Chlamydia trachomatis, amplificação e detecção de ácidos nucleicos (urina, colo do útero, uretra)

► Uso

- *C. trachomatis* – o exame de amplificação de ácido nucleico é usado para avaliação de pacientes sexualmente ativos cujos sinais e sintomas sejam compatíveis com DST
 - As técnicas de amplificação de ácido nucleico são as mais sensíveis para a detecção de *C. trachomatis* em amostras de urina e de material urogenital
 - Os exames de amplificação de ácido nucleico comercializados podem ser usados em amostras de urina e de material urogenital. Não são validados para uso com outros tipos de amostras e não devem ser usados como único método na avaliação de estupro ou abuso sexual de crianças
- As técnicas de cultura para a detecção de *C. trachomatis* exigem condições otimizadas de cultura celular e transporte, que muitas vezes não estão disponíveis na prática clínica
- Método
 - Várias técnicas de amplificação foram usadas em *kits* aprovados pela FDA para o diagnóstico de infecção por *C. trachomatis*, entre elas amplificação mediada por transcrição (Gen-Probe, San Diego, CA), amplificação por deslocamento do filamento (BD Diagnostics-GeneOhm, San Diego, CA) e PCR (Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA)
 - Também existem exames combinados para a detecção simultânea de *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*
- É preciso coletar e transportar as amostras de acordo com as instruções dos *kits* específicos e usar os tipos de amostras para as quais cada *kit* é validado
- **Tempo total:** 24 a 72 h.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo.

► Limitações

- As **armadilhas comuns** são o uso de *swabs* errados para coleta da amostra, enchimento impróprio dos tubos para transporte de urina e envio de tipos impróprios de amostras.

► Outras considerações

- O CDC recomendou a confirmação de exames positivos para *C. trachomatis* em pacientes de populações com prevalência baixa ou moderada (1 a 7%); no entanto, publicações recentes mostraram limitada utilidade clínica dos resultados de exames de confirmação de rotina das amostras positivas. Caso seja necessário exame de confirmação, deve ser feito com outro tipo de teste ou sequência-alvo
- Os exames de amplificação de ácido nucleico não são recomendados para avaliação de cura (nas primeiras 4 semanas após o tratamento), porque o DNA pode ser detectável mesmo após a eliminação de microrganismos viáveis
- Os laboratórios que realizam os exames de amplificação de ácido nucleico devem avaliar a possibilidade de contaminação laboratorial e de exames falso-positivos por meio de testes de esfregaço (*wipe tests*) das superfícies no laboratório e monitoramento das taxas de infecção por *C. trachomatis* detectadas por técnicas de amplificação de ácido nucleico. (O aumento significativo das taxas pode ser causado por contaminação no laboratório e deve ser investigado.)

► Leitura sugerida

Moncada J, E Donegan, J Schachter. Evaluation of CDC-Recommended Approaches for Confirmatory Testing of Positive *Neisseria gonorrhoeae* Nucleic Acid Amplification Test Results. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1614–19.

Schachter J, JM Chow, H Howard, G Bolan, J Moncada. Detection of *Chlamydia trachomatis* by Nucleic Acid Amplification Testing: Our Evaluation Suggests that CDC-Recommended Approaches for Confirmatory Testing Are Ill-Advised. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2512–17.

Citomegalovírus (CMV) (exclusão) – cultura para

► Definição e uso

- O CMV é um patógeno viral onipresente. A maioria das infecções em pacientes imunocompetentes é assintomática ou levemente sintomática, inclusive uma síndrome de mononucleose autolimitada. Em populações de pacientes imunocomprometidos, inclusive recém-nascidos, pacientes com AIDS e pacientes transplantados, pode haver infecção grave localizada (p. ex., retinite, colite, polirradiculopatia, encefalopatia) ou sistêmica
- O exame é solicitado para se fazer um diagnóstico específico de infecção por CMV
- Método
 - As amostras para cultura de CMV geralmente são inoculadas em monocamadas de fibroblastos humanos (p. ex., prepúcio, pulmão fetal). Podem-se usar técnicas de cultura em *shell vial*, que são mais rápidas que as culturas em tubo, mas são um pouco menos sensíveis para detecção. Sempre se deve fazer cultura em tubo junto com a cultura em *shell vial*
 - A infecção presuntiva por CMV pode ser deduzida pelo efeito citopático típico, mas culturas positivas devem ser confirmadas por técnicas imunológicas, como imunofluorescência direta (IFD) com reagentes específicos para CMV
- **Tempo total:** as amostras com alta carga viral, como urina, podem produzir resultado positivo em vários dias, mas culturas negativas exigem incubação por até 4 semanas antes de serem declaradas negativas. As culturas em *shell vial* podem ser positivas 48 a 72 h após a inoculação.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- As amostras devem ser colhidas de acordo com as recomendações gerais para cultura viral do tipo de amostra
- As amostras devem ser colhidas no início da infecção aguda
- A urina é a mais recomendada para avaliação de suspeita de infecção por CMV em neonatos. Para avaliação de pacientes com suspeita de viremia, as culturas são inoculadas com sangue total heparinizado ou células isoladas da camada leucoplaquetária (creme leucocitário)
- O CMV é um vírus exigente, e a amostra deve ser levada ao laboratório o mais rápido possível. O vírus não sobrevive ao congelamento se for necessário transporte prolongado. A maioria das amostras deve ser posta em meio de transporte viral e transportada em gelo “molhado” (4°C).

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo. As culturas negativas não excluem infecção por CMV; a causa pode ser a perda de viabilidade após coleta ou a baixa carga viral na amostra analisada
- **Resultado positivo:** as culturas positivas geralmente indicam infecção ativa por CMV. Às vezes, culturas positivas representam eliminação assintomática de vírus sem importância clínica.

► Limitações

- As culturas positivas podem ser causadas por desajuste de doença controlada ou eliminação assintomática, e pode ser necessária a correlação com o exame histopatológico e com outros sinais e sintomas clínicos para garantir o diagnóstico específico.

► Outras considerações

- A cultura viral pode ser usada para prova de sensibilidade ou caracterização adicional
- Os exames de antigenemia de CMV ou determinação da carga viral de CMV são mais efetivos que a cultura viral na identificação da ocorrência iminente de infecção clínica por CMV em pacientes submetidos a transplante e outros pacientes imunocomprometidos.

Clostridium difficile – detecção de

► Definição e uso

- *Clostridium difficile*, importante causa de diarreia associada a antibióticos e colite pseudomembranosa, é um agente relevante e grave de infecção hospitalar. A doença causada por *C. difficile* pode ser leve e autolimitada depois da interrupção de antibióticos, mas um número significativo de pacientes apresenta doença diarreica persistente e/ou grave que pode evoluir para colite pseudomembranosa ou megacólon tóxico
- O *C. difficile* é um bacilo gram-positivo anaeróbico formador de esporos. Produz várias toxinas que foram usadas como base para sua detecção. A toxina A é uma enterotoxina e a toxina B é uma potente citotoxina
- A detecção de *C. difficile* é recomendada para pacientes cuja doença diarreica surge após antibioticoterapia ou durante hospitalização, principalmente quando a colite (aumento dos leucócitos fecais) é uma característica proeminente
- Métodos
 - **Citotoxicidade:** a princípio, a detecção de citotoxicidade específica foi o principal método diagnóstico. Nesse método, uma suspensão de fezes, passada através de um filtro de membrana para retirar bactérias, é inoculada em células eucarióticas cultivadas (p. ex., WI-38). A monocamada celular é examinada durante 48 h à procura de indícios de citotoxicidade “actinomórfica” típica (perturbação da morfologia celular normal na monocamada). Para excluir citotoxicidade inespecífica que pode ser observada nos filtrados de fezes, é preciso demonstrar a neutralização do efeito citotóxico, usando antissoro anti-*C. difficile*
 - **Cultura toxigênica:** O *C. difficile* pode ser isolado nas fezes usando-se uma técnica de seleção de esporos (por choque térmico ou pré-tratamento com álcool etílico de uma suspensão de fezes antes da inoculação no meio) e meios seletivos. Como nem todos *C. difficile* isolados produzem as toxinas associadas à doença, é preciso verificar se há produção de toxina pelo sobrenadante da cultura para fazer o diagnóstico de doença associada ao *C. difficile*
 - **Detecção de toxina por métodos de imunodiagnóstico:** vários kits comercializados de aglutinação de látex ou EIA foram desenvolvidos para a detecção de toxina A e/ou toxina B de *C. difficile* em amostras de fezes. Esses exames proporcionam resultado mais rápido que a cultura ou testes de citotoxicidade
 - **Detecção de antígeno glutamato desidrogenase de *C. difficile*:** a detecção de antígeno glutamato desidrogenase de *C. difficile* pode ser usada para pesquisar *C. difficile* nas fezes. Como a glutamato desidrogenase não é específica para *C. difficile* toxigênico, é preciso verificar se as amostras positivas contêm toxina para confirmar o diagnóstico de doença associada ao *C. difficile*
 - **Métodos de diagnóstico molecular:** métodos de diagnóstico molecular para detecção da toxina ou de outros genes informativos de *C. difficile* estão sendo desenvolvidos e podem se tornar os métodos mais sensíveis para detecção de doença
- **Tempo total:**
 - Exames de diagnóstico molecular, imunoensaios e detecção de glutamato desidrogenase: 24 h
 - Testes de citotoxicidade: 24 a 72 h
 - Cultura: 96 h
- Amostras de fezes líquidas coletadas em frascos limpos com boa vedação devem ser transportadas ao laboratório em temperatura ambiente dentro de 2 h. Caso o transporte demore mais que isso, a amostra deve ser refrigerada. Não deve ser congelada.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo.

► Limitações

- A sensibilidade e a especificidade dos exames disponíveis para o diagnóstico de doença por *C. difficile* variam um pouco. A escolha dos métodos de diagnóstico tem de levar em conta o custo, o desempenho, o tempo de espera e outros fatores
- A toxina de *C. difficile* pode ser detectada nas fezes de lactentes saudáveis sem sinais de doença diarreica ou colite.

Coloração álcool-acidorresistente modificada

► Definição e uso

- Essa coloração é usada para detecção de *Nocardia* em amostras coletadas de pacientes ou em microrganismos isolados de cultura quando há suspeita de nocardiose com base na apresentação clínica ou na morfologia típica dos microrganismos isolados na cultura
 - A coloração pelo método de Gram é muito sensível para a detecção de *Nocardia* em amostras do paciente
 - A coloração álcool-acidorresistente modificada é usada tipicamente para confirmar microrganismos nocardioformes detectados por coloração pelo método de Gram. A coloração álcool-acidorresistente modificada é útil para diferenciar *Nocardia* (positiva) de *Streptomyces* (negativa), sobretudo em microrganismos isolados em cultura
- A coloração álcool-acidorresistente modificada é semelhante às colorações álcool-acidorresistentes com carbolfucsina (colorações de Ziehl-Neelsen ou Kinyoun), exceto pelo uso de um descolorante menos ativo (H₂SO₄ a 1% ou HCl a 3% em solução aquosa)
- A coleta e o transporte das amostras devem ser apropriados para a rotina de cultura de bactérias para o tipo de amostra
- **Tempo total:** 24 a 72 h.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo. As colorações negativas não descartam nocardiose. Micobactérias de crescimento rápido, como *M. fortuitum*, podem ser negativas na coloração álcool-acidorresistente de rotina (em virtude de uma fina camada de ácido micólico na parede celular), mas positivas na coloração álcool-acidorresistente modificada
- **Resultado positivo com *Nocardia*:** filamentos ramificados delicados que retêm o corante carbolfucsina.

► Limitações

- Os microrganismos do gênero *Nocardia* podem corar-se mal na coloração direta de amostras do paciente
- As colorações pelo método de Gram também devem ser examinadas com cuidado à procura de microrganismos com morfologia nocardioforme típica.

► Outras considerações

Vários microrganismos, como *Rhodococcus equi* e bactérias corineformes esporádicas, podem ser positivos na coloração álcool-acidorresistente modificada.

► Leitura sugerida

Winn Jr. WC, SD Allen, WM Janda, et al. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins (Baltimore, MD and Philadelphia, PA). 2006.

Coloração pelo método de Gram

► Definição e uso

- Indicações

- Esse exame deve fazer parte da rotina em determinados tipos de amostras enviadas ao laboratório para cultura bacteriana (p. ex., vias respiratórias inferiores, ferida, tecido, abscesso e drenagem, líquidos estéreis, LCS, amostras genitais)
- Como a coloração pelo método de Gram é menos sensível que a cultura para a detecção de bactérias, a cultura da amostra sempre deve ser feita junto com a coloração pelo Gram, com algumas possíveis exceções. A coloração pelo método de Gram sem cultura permite a detecção acurada de candidíase vaginal e orofaríngea (infecções da mucosa por *Candida albicans*)
- A coloração pelo método de Gram é usada para a detecção direta e a identificação presuntiva inicial de bactérias e leveduras em amostras do paciente. É uma técnica rápida e efetiva de diagnóstico para vários tipos de amostras
- A coleta e o transporte devem obedecer às instruções para os tipos específicos de amostra
- As amostras de pacientes possivelmente infectadas são usadas para preparar esfregaços sobre lâminas de vidro para microscópio. Depois da fixação, as lâminas são coradas com violeta cristal e, em seguida, solução de iodo. Os complexos intracelulares de violeta cristal-iodo formados são grandes demais e não saem através da espessa parede celular de peptidoglicanas dos microrganismos gram-positivos depois da aplicação de álcool, o que torna as células azul-escuro. Mas, durante a lavagem com álcool, os complexos de violeta cristal-iodo saem através da parede celular fenestrada e mais fina dos microrganismos gram-negativos, que se tornam incolores. Depois da lavagem, podem-se corar com safranina os microrganismos gram-negativos descorados, o que produz coloração rosa leve a intensa
- Portanto, o método de Gram é uma técnica de coloração diferencial que identifica características de coloração (p. ex., rosa ou azul) e morfologia (p. ex., cocos ou bacilos) e outras características dos patógenos primários. Essas informações contribuem para a escolha consciente da terapia empírica inicial enquanto se aguardam os resultados definitivos da cultura
- A coloração pelo método de Gram também pode mostrar as células hospedeiras e outras evidências de inflamação, ou outros tipos de células, como as células epiteliais provenientes de superfícies mucosas ou cutâneas que não participam da reação inflamatória. O achado dessas células indica a possibilidade de contaminação da amostra pela flora endógena do paciente
- **Tempo total:** < 4 h.

► Interpretação

• Resultado esperado:

- Os esfregaços preparados com amostras de locais estéreis devem ser negativos para microrganismos. Os esfregaços de locais não estéreis, como a superfície das mucosas, geralmente apresentam microrganismos de morfologia e concentração variadas, típicos da flora endógena do local (p. ex., respiratória, vaginal e entérica)
- Os PMN e outros sinais de reação inflamatória não são típicos de amostras de tecido normal e sugerem infecção (ou outra afecção inflamatória) no local de coleta

• Resultado positivo:

- Os microrganismos (geralmente de um único morfotipo), em quantidade moderada ou grande, com PMN e outros marcadores inflamatórios são típicos de infecções piogênicas
- Os patógenos presentes na amostra em concentrações maiores que aproximadamente 10^3 a 10^4 microrganismos por mililitro devem ser detectados por coloração pelo método de Gram e, em geral, há pelo menos crescimento moderado em cultura. A concentração de algumas amostras, por meio de técnicas como centrifugação, melhora a detecção de microrganismos em líquidos estéreis
- Qualquer tipo de microrganismo observado por coloração pelo método de Gram deve ser isolado por cultura se a inoculação for feita em meios apropriados. Portanto, o monitoramento da correlação dos resultados da coloração pelo Gram e da cultura bacteriana pode ser usado como importante método de controle de qualidade (CQ). Por exemplo, a demonstração, pelo método de Gram, de cocobacilos gram-negativos 4+ de coloração fraca sem crescimento comparável de microrganismos na cultura bacteriana de rotina da amostra sugere que um anaeróbio, como *B. fragilis*, tem papel importante na infecção, mas não foi isolado porque não houve inoculação de meio apropriado para o isolamento de anaeróbios

• Resultado negativo:

- As infecções podem estar associadas a baixas concentrações de patógenos ($< 10^3$ microrganismos/ $m\ell$). Por exemplo, em adultos com bacteriemia grave e sepse, a concentração de microrganismos na corrente sanguínea geralmente é de cerca de 1 a 10 microrganismos/ $m\ell$ (bem abaixo do nível de detecção por exame microscópico de lâmina corada pelo método de Gram)
- O achado de PMN e outros sinais de inflamação podem aumentar a suspeita de infecção em esfregaços negativos para microrganismos.

► Limitações

- Alguns microrganismos patogênicos não se coram intensamente pelo método de Gram. Modificações ou colorações especiais podem melhorar a detecção, como o uso de fucsina como contracorante na coloração pelo Gram, ou laranja de acridina como opção fluorogênica à coloração pelo Gram
- A coleta inadequada da amostra, como a coleta fora do local de infecção, pode produzir resultados falso-negativos ou confusos.

► Leitura sugerida

Winn Jr. WC, SD Allen, WM Janda, et al. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins (Baltimore, MD and Philadelphia, PA). 2006.

■ Coprocultura (rotina)

► Definição

- A solicitação de coprocultura de rotina deve ser considerada quando os pacientes se queixam de doença diarreica aguda com eliminação frequente de fezes de consistência mole. O paciente também pode apresentar náuseas, dor abdominal e vômito. O paciente pode apresentar febre, mas não é uma característica proeminente na infecção entérica não complicada. A perda de líquido, principalmente em lactentes e crianças pequenas, pode ser substancial e associada a complicações, entre elas desequilíbrio eletrolítico e instabilidade cardiovascular.

► Uso

- A coprocultura de rotina é usada para detectar infecções GI causadas por patógenos bacterianos entéricos. Os patógenos de interesse identificados por coprocultura de rotina variam um pouco de acordo com o laboratório, mas todos devem ser capazes de detectar espécies de *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter*. Outros patógenos podem ser incluídos, como *E. coli* produtora de toxina Shiga (STEC), dependendo da prevalência local. A detecção de outros patógenos entéricos exigiria exames complementares especiais
- Método: as amostras de fezes geralmente são inoculadas em vários meios de ágar, entre eles um meio não seletivo (p. ex., SBA), um meio diferencial levemente seletivo (p. ex., ágar de MacConkey) e um meio diferencial moderadamente seletivo (p. ex., ágar entérico de Hektoen). Alguns laboratórios usaram enriquecimento seletivo do caldo (p. ex., caldo de cultura Selenite) antes da inoculação em placa, mas a custo-efetividade dessas estratégias já foi questionada. Os meios de ágar seletivos e a incubação em temperatura mais alta (42°C) e condições microaerófilas são usados para isolamento de espécies entéricas de *Campylobacter*
- **Tempo total:** As culturas são examinadas em 24 a 48 h para avaliação do crescimento. As colônias suspeitas são isoladas para testes de confirmação.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- Amostras aceitáveis: fezes, *swab* retal
- Não é necessário usar frascos estéreis para a coleta. As amostras podem ser armazenadas em frascos limpos, sem detergente nem conservante

- O transporte das amostras ao laboratório deve ser o mais rápido possível. Caso o transporte vá demorar mais de duas horas, é aconselhável usar um meio de transporte, como Cary-Blair
- É recomendável coletar três amostras, em dias consecutivos, para a detecção sensível de patógenos entéricos, principalmente quando há risco de complicações ou maior risco de transmissão de patógenos entéricos, como é o caso de pacientes que manipulam alimentos
- Não é aceitável a coleta de amostras em papel higiênico nem fraldas. Amostras contaminadas por urina não são aceitáveis.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo
- **Positivo:** qualquer crescimento de *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* ou outro patógeno entérico.

► Limitações

- A detecção efetiva de infecção entérica por *E. coli* êntero-hemorrágica (p. ex., *E. coli* O157:H7), *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio* sp., *Aeromonas* sp., *C. difficile* ou outros patógenos bacterianos demanda culturas especiais para detecção sensível
- A doença diarreica causada por patógenos parasitários ou virais exige métodos especiais de exame
- A pesquisa *C. difficile* deve ser considerada uma opção ao teste para patógenos entéricos de rotina em pacientes internados > 6 meses de idade
- A coprocultura pode ser negativa em infecções entéricas invasivas, como a febre tifoide. As hemoculturas são recomendadas para pacientes com infecções gastrintestinais primárias que evoluem para febre significativa associada a sinais de infecção sistêmica
- As espécies de *Shigella* podem não sobreviver quando se usam técnicas de enriquecimento de caldo
- Armadilhas comuns:
 - Os *swabs* retais coletam pequena quantidade de fezes; o uso deve ser restrito a lactentes
 - As espécies de *Shigella* são exigentes e podem não sobreviver à mudança de pH das fezes que ocorre após a eliminação. O transporte rápido e o uso de meio de transporte são importantes para o isolamento fidedigno por cultura.

► Outras considerações

- A ausência de flora fecal normal ou o crescimento predominante de levedura, *S. aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa* podem ser reconhecidos pela inspeção da placa de SBA, oferecendo informações clinicamente pertinentes sobre outros diagnósticos
- O teste da oxidase pode ser feito em microrganismo isolado em SBA com crescimento acentuado para rastreamento de infecção entérica inesperada por espécies de *Vibrio*, *Aeromonas* ou *Plesiomonas*.

■ **Corynebacterium diphtheriae (exclusão) – cultura para**

► Definição e uso

- Essa cultura é usada para detectar *Corynebacterium diphtheriae* em amostras clínicas
- Deve ser considerada quando os pacientes apresentam sinais e sintomas compatíveis com difteria, que é causada por infecção local, na maioria das vezes respiratória ou cutânea, ou doença sistêmica causada pela ação da toxina diftérica, principalmente no coração, no sistema nervoso central ou periférico, no fígado e no rim. Atualmente, a difteria é rara nos países que instituíram programas de vacinação em larga escala contra esse patógeno
- Método:
 - Amostras respiratórias ou cutâneas são inoculadas em ágar SBA ou CNA, bem como em meios ágar contendo cistina e telurito, como o ágar-sangue cistina-telurito ou o ágar de Tinsdale modificado. O SBA e o CNA são usados para identificar *Streptococcus* do grupo A, *Arcanobacterium hemolyticum* ou outras causas de faringite grave. Também se pode observar proliferação acentuada de *C. diphtheriae* em placas de SBA
 - Em ágar cistina-telurito, *C. diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* e *Corynebacterium pseudodiphtheriae* produzem colônias pretas circundadas por um halo escuro (meio de Tinsdale modificado). É necessária a coloração pelo método de Gram das colônias suspeitas porque microrganismos como *Staphylococcus aureus* produzem colônias pretas nesses meios
 - A identificação de colônias suspeitas tem de ser confirmada. As linhagens de *C. diphtheriae* produtoras de toxina e não produtoras de toxina podem ser isoladas de amostras clínicas. *C. diphtheriae* isolados devem ser encaminhados para teste de produção de toxinas
- **Tempo total:** 48 a 72 h para o isolamento inicial. É necessário mais tempo para confirmação da identidade, teste de toxinas e caracterização adicional de microrganismos isolados suspeitos.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- O laboratório deve ser alertado antes do envio da amostra para garantir que haja meios apropriados para inoculação da cultura
- Amostras de *swabs* são coletadas de vários locais inflamados da faringe ou de outras regiões da mucosa respiratória. É recomendável a coleta de amostras de regiões próximas da membrana diftérica ou sob a membrana
- A coleta de amostras de vários locais inflamados aumenta a sensibilidade para detecção
- Amostras de aspirado, *swab* ou tecido para detecção de difteria cutânea são coletadas segundo as recomendações gerais de coleta em lesões cutâneas
- Meios de transporte de rotina podem ser usados para transporte. O transporte das amostras ao laboratório deve ser o mais rápido possível – dentro de 24 h.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** ausência de crescimento
- **Resultado positivo:** o isolamento de linhagens toxigênicas de *C. diphtheriae* das vias respiratórias superiores ou de lesões cutâneas é diagnóstico de difteria
- **Resultado negativo:** o isolamento de *C. diphtheriae* pode exigir o envio de várias amostras.

► Limitação

- O envio de amostras mal coletadas ou de uma única amostra pode limitar a sensibilidade das culturas para exclusão do *C. diphtheriae*.

■ **Cryptococcus – pesquisa de antígeno de**

► Uso

- Esse exame pode ser solicitado para o diagnóstico precoce de infecções causadas por *Cryptococcus neoformans*. Geralmente é apropriado em pacientes imunocomprometidos com sinais clínicos de meningite
- O exame é mais esclarecedor quando se envia LCS para diagnóstico de meningite criptocócica. O exame do soro tem menor sensibilidade para meningite ou infecção em outros locais. O título de antígeno pode ser determinado pelo exame de diluições seriadas na razão 2 da amostra
- Método
 - Vários formatos de pesquisa de antígeno criptocócico são comercializados, a maioria ensaios de aglutinação de látex. Nesses ensaios, as partículas de látex são

recobertas por anticorpos policlonais ou monoclonais contra antígenos de *C. neoformans*

- A aglutinação em diluição de 1:8 ou maior indica doença ativa. É possível detectar aproximadamente 95% dos pacientes com meningite criptocócica por pesquisa de antígeno criptocócico no LCS
 - A sensibilidade no LCS é de 93 a 100%, enquanto no soro é de 83 a 97%. A especificidade nas duas amostras geralmente é > 95%
- Instruções especiais para coleta e transporte
 - A coleta de amostras de LCS é feita segundo as recomendações específicas para cultura
 - Não há recomendações especiais para a coleta de amostras de soro

• **Tempo total:** < 24 h.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo
- **Resultado positivo:** alta probabilidade de infecção criptocócica. Os resultados positivos devem ser confirmados por cultura
- **Resultado negativo:** a infecção criptocócica é improvável. Use cultura fúngica para excluir definitivamente a infecção criptocócica.

► Limitações

- Pode haver reações falso-negativas, principalmente por um efeito pró-zona na amostra do soro. (O tratamento de amostras de soro com pronase diminui a incidência do fenômeno pró-zona.) Alguns microrganismos isolados de pacientes com imunocomprometimento grave podem produzir material capsular com poucos polissacarídeos, que resulta em exames falso-negativos
- Existem várias causas de reações falso-positivas. As reações positivas causadas pelo fator reumatoide (FR) podem ser reduzidas por pré-tratamento da amostra com pronase, EDTA ou agentes redutores. O líquido da sinérese de meio ágar pode causar resultados falso-positivos; deve-se remover uma alíquota da amostra para a pesquisa de antígeno criptocócico antes da inoculação no meio. Por fim, vários patógenos raros, entre eles *Trichosporon beigeli* e *Capnocytophaga canimorsus*, podem causar reações de aglutinação criptocócica falso-positivas
- **Armadilhas comuns:**
 - Os títulos positivos de antígeno criptocócico devem ser confirmados por cultura para documentar infecção ativa e descartar reações falso-positivas
 - Alguns pacientes infectados podem ter títulos muito baixos de antígeno. Todas as amostras enviadas para pesquisa de antígeno criptocócico devem ser acompanhadas por culturas de líquido cefalorraquiano, sangue ou outro material possivelmente infectado para isolamento de fungos.

► Outras considerações

- Os títulos de antígenos geralmente são maiores em pacientes com AIDS do que em pacientes HIV-negativos com infecção criptocócica. Em pacientes com AIDS, os títulos iniciais de antígenos no LCS abaixo de 1:2.048 estão associados a melhor prognóstico
- Os títulos de antígeno devem cair com a terapia antifúngica eficaz. (A mesma metodologia deve ser usada para a determinação do título.) Os títulos estáveis ou crescentes de antígeno criptocócico, mesmo com esterilização das culturas, indicam provável fracasso do tratamento e recorrência da infecção.

■ **Cryptosporidium – detecção de antígeno de**

► Uso

- Esse exame é usado para avaliar doença diarreica em pacientes de risco para criptosporidiose, especificamente para a identificação de *Cryptosporidium parvum* em amostras de fezes
- Método
 - Usam-se os métodos de EIA. Eles têm altíssima sensibilidade (quase 100%) e especificidade (quase 100%) em comparação com uma série de exames parasitológicos das fezes. Veja mais informações sobre a detecção microscópica de *Cryptosporidium* em Exame parasitológico das fezes, mais adiante
 - Diferentes EIA para a detecção de parasitos fecais exigem diferentes amostras (frescas ou preservadas) e condições de transporte. Os laboratórios devem fornecer informações específicas sobre o ensaio aos profissionais de saúde
- **Tempo total:** 24 a 48 h.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo.

► Limitações

- Pode ser necessário examinar várias amostras em pacientes com infecção leve. A repetição do exame aumenta a sensibilidade de detecção. É recomendável fazer uma série de exames parasitológicos das fezes em pacientes com imunoenaios negativos repetidos, mas ainda com suspeita de parasitose
- O envio de amostra do tipo errado para o ensaio é uma armadilha comum. Para que os imunoenaios sejam precisos, é essencial seguir rigorosamente as instruções do *kit* acerca do tipo correto de amostra (preservada ou fresca) e dos procedimentos.

► Leitura sugerida

CLSI. *Procedures for the Recovery and Identification of Parasites from the Intestinal Tract, Approved Guideline*. 2nd ed. CLSI document M47-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.

Garcia LS. *Diagnostic Parasitology*, 5th ed. ASM Press (Washington, DC). 2007.

■ **Cultura de escarro (rotina)**

► Definição

- As infecções respiratórias baixas (IRB) podem acometer qualquer área anatômica inferior à laringe. As infecções incluem traqueobronquite (doença das grandes vias respiratórias), bronquiolite (doença das pequenas vias respiratórias) e pneumonia (doença alveolar). As etiologias comuns dependem do local de infecção, da idade e saúde do paciente, da estação e de outros fatores
- Os pacientes com infecções respiratórias baixas geralmente apresentam um conjunto de sintomas de intensidade variável, entre eles febre, tosse, produção de escarro, dificuldade respiratória e dispneia. A coriza e a rinorreia são menos frequentes com os patógenos bacterianos comuns do que com os vírus respiratórios e micoplasmas. Os sintomas e o exame clínico podem ajudar a distinguir entre traqueobronquite, bronquiolite e pneumonia.

► Uso

- Essas culturas são usadas para identificar patógenos bacterianos responsáveis por infecções respiratórias baixas (IRB), inclusive pneumonia. Uma grande variedade de patógenos humanos pode causar IRB, e há uma grande superposição de sinais e sintomas clínicos
- Método
 - As técnicas não invasivas e minimamente invasivas de coleta podem resultar em contaminação da amostra pela flora respiratória alta endógena do paciente. Como as IRB geralmente são causadas pela flora do paciente, essa contaminação pode comprometer a interpretação das culturas de escarro. Assim, deve-se

realizar o exame do escarro corado pelo método de Gram para evitar que amostras de má qualidade sejam processadas para cultura de escarro de rotina. Foram propostas várias estratégias de rastreamento. A classificação das amostras de escarro é feita segundo a presença e a quantidade de PMN e CEP

- Amostras aceitáveis são inoculadas em meios enriquecidos não seletivos e meios básicos, como ágar chocolate e SBA, e em meios seletivos-diferenciais, como o ágar de MacConkey
- As amostras de rotina para cultura de escarro não são aceitáveis para cultura anaeróbica porque geralmente são contaminadas por anaeróbios endógenos não relacionados com a infecção. Se houver suspeita de infecção anaeróbica, são necessárias técnicas especializadas, como a aspiração por agulha

• **Tempo total:**

- As culturas são incubadas por 48 a 72 h
- É necessário mais tempo para isolamento, identificação, prova de sensibilidade e outros exames, quando for o caso.

► **Instruções especiais para coleta e transporte**

- No caso das amostras de escarro expectoradas, a instrução do paciente é essencial para a coleta de uma amostra informativa de boa qualidade
- As amostras devem ser coletadas em frascos de transporte estéreis com boa vedação
- As primeiras amostras matinais geralmente são mais sensíveis em razão do acúmulo de secreções durante o sono
- A contaminação é reduzida em pacientes que escovam os dentes e gargarejam antes da coleta
- O paciente tem de compreender que é necessário obter escarro de tosse profunda, e a saliva não deve ser expectorada no copo de coleta
- A produção de escarro pode ser aumentada por percussão da parede torácica
- As amostras obtidas por métodos mais invasivos, como a indução de escarro, lavagem broncoalveolar (LBA), aspiração traqueal e punção pulmonar, são coletadas por médicos ou fisioterapeutas respiratórios treinados segundo protocolos específicos
- É preciso levar as amostras ao laboratório o mais rápido possível em temperatura ambiente.

► **Interpretação**

- **Resultado esperado:** crescimento leve ou raro de flora endógena normal das vias respiratórias (ou ausência de crescimento)
- **Positivo:** as culturas positivas têm de ser interpretadas com cuidado, levando em conta os resultados da coloração pelo Gram e outros achados laboratoriais, exames de imagem e quadro clínico. Possíveis microrganismos endógenos, como *S. pneumoniae* e *H. influenzae*, fazem parte da etiologia da pneumonia contraída na comunidade e de outras infecções respiratórias baixas
- **Negativo:** a cultura negativa não exclui IRB. A má qualidade da amostra e das condições de transporte pode impedir o isolamento dos patógenos exigentes. Os patógenos podem ser inibidos pela flora contaminadora ou ficar “perdidos” em meio a ela. A detecção de outros patógenos de IRB, como *Bordetella pertussis*, por cultura de rotina do escarro não é fidedigna.

► **Limitações**

- A sensibilidade e a especificidade das culturas de escarro de rotina são relativamente baixas para o diagnóstico de IRB. Os diagnósticos podem ser melhorados pelo uso de hemoculturas, pesquisa de antígeno na urina (*Legionella*, *S. pneumoniae*), sorologia e técnicas e exames de diagnóstico molecular para outros tipos de patógenos de IRB, como as espécies de *Mycoplasma*
- **Armadilhas comuns:**
 - A coleta e o transporte inadequados da amostra são as principais causas de comprometimento das informações das culturas de escarro
 - Os critérios de rejeição podem ser aplicados impropriamente a amostras especiais de IRB destinadas ao isolamento de patógenos exigentes, como *Legionella*, micobactérias, fungos ou vírus.

Cultura de ferida

► **Definição e uso**

- As culturas de ferida são usadas para identificar bactérias patogênicas causadoras de infecção
- A lesão traumática do tecido pode ser complicada por infecção. As infecções podem ser causadas por microrganismos introduzidos do meio externo, como em mordidas, e em feridas cirúrgicas e traumáticas, ou por microrganismos da flora endógena do paciente, como na sinusite, na peritonite associada à ruptura do apêndice e em abscessos dentários. A cultura de ferida deve ser cogitada quando uma ferida apresenta manifestações típicas de infecção: edema, eritema, formação de exsudato ou pus, formação de fístula, dor ou outros
- A maioria das amostras para cultura bacteriana de feridas deve ser examinada depois de coloração pelo método de Gram. As amostras de feridas superficiais com grande quantidade de células epiteliais provavelmente estão contaminadas por flora endógena não relacionada com a infecção. Deve-se cogitar a obtenção de outras amostras com melhor descontaminação superficial ou por meios mais invasivos, como aspiração ou biopsia
- As amostras são inoculadas em meios de suporte e não seletivos enriquecidos, como SAB e ágar chocolate, e em meios seletivos, como ágar de MacConkey, PEA e CNA. Alguns laboratórios incluem um meio de caldo, como o caldo de tioglicolato, nas culturas de rotina. Meios anaeróbicos são inoculados com amostras apropriadas e enviados em condições anaeróbicas
- **Tempo total:** as culturas são incubadas por 48 a 72 h. É necessário mais tempo para isolamento, identificação, prova de sensibilidade e caracterização adicional, quando for o caso.

► **Instruções especiais para coleta e transporte**

- Lave e descontamine o local da coleta com sabão e álcool a 70%
- As amostras devem ser retiradas do local de infecção ativa. Áreas adjacentes podem apresentar sinais “coincidentes” de inflamação, mas não conter patógenos relevantes
- É recomendável obter, pelo menos, um grama de tecido infectado ou aspirado. A coleta com *swabs* não é recomendável
- A coleta e o transporte em condições anaeróbicas são recomendados, principalmente no caso de feridas fechadas. As amostras devem ser transportadas ao laboratório em no máximo 2 h e podem ser mantidas a 4°C por um curto período se houver demora no transporte.

► **Interpretação**

- **Resultado esperado:** ausência de crescimento
- **Positivo:** em geral, há crescimento de vários tipos de microrganismos nas culturas de feridas infectadas. É necessário cuidado na interpretação. Culturas mistas podem ser causadas por contaminação decorrente da coleta inadequada da amostra, mas podem representar infecções polimicrobianas sinérgicas, sobretudo quando há isolamento de anaeróbios.

► **Limitações**

- Patógenos importantes podem não ser isolados em culturas mistas em razão da contaminação ou de infecções polimicrobianas
- Podem ser necessárias múltiplas culturas para identificar a causa de infecções crônicas. A estrutura e o meio dos abscessos podem impedir o tratamento clínico efetivo. Eles são espaços avasculares, e sua cápsula externa pode impedir a entrada dos agentes antimicrobianos. Além disso, os antibióticos podem ser

inativados pelo meio ácido e pelas enzimas decompositoras presentes. Às vezes é necessário tratamento cirúrgico, principalmente quando há grandes coleções de pus

- **Armadilha comum:** a coleta de amostras fora do local de infecção ativa, como em trajetos fistulosos, geralmente produz crescimento de flora endógena não relacionada com a infecção.

► Outras considerações

- As infecções piogênicas geralmente estão associadas a crescimento intenso (10^5 UFC/ $m\ell$ ou mais) do patógeno responsável
- Deve-se fazer a coloração pelo Gram das amostras enviadas para cultura de ferida
- O tratamento das infecções polimicrobianas com cirurgia e/ou terapia antimicrobiana empírica costuma ser eficaz. Em geral, não há indicação clínica de análise meticolosa da cultura com identificação e prova de sensibilidade de vários microrganismos isolados
- Alguns patógenos estão associados a tipos específicos de infecções de ferida, como *P. aeruginosa* nas feridas perfurantes do pé através do calçado, e *P. multocida* nas mordeduras de gato.

Cultura de líquidos corporais

► Definição

- Espaços preenchidos por líquido estéril são encontrados em várias localizações anatômicas e estão sujeitos a infecção. Os exemplos de líquido estéril incluem os líquidos peritoneal, pleural, pericárdico, sinovial/articular e outros. As infecções associadas ao LCS podem ser fatais e estão associadas a uma etiologia diferente de patógenos bacterianos; portanto, de modo geral, o processamento dessas culturas é diferente do processamento de outros líquidos estéreis. A urina também é processada por outras técnicas de cultura em virtude da conexão com o meio externo, através da uretra, e da patogênese da infecção
- Uma grande variedade de patógenos bacterianos pode causar infecção de locais estéreis, e os métodos de cultura são otimizados para a detecção de microrganismos presentes em baixa concentração. A estratégia de diagnóstico pode ser influenciada pela patogenia das infecções (p. ex., hematogênica, extensão direta de local contíguo infectado, traumatismo/inoculação direta).

► Uso

- As amostras para cultura de líquidos estéreis devem ser coletadas de locais que apresentem sinais e sintomas de inflamação, entre eles eritema, edema, dor, calor, acúmulo de líquido, formação de pus e assim por diante
- **Método:** em geral, a inoculação é feita em meios de ágar sólido básico e enriquecido (SBA e ágar chocolate) e caldo (meios de hemocultura); a inoculação em meios de ágar seletivos/diferenciais, como ágar de MacConkey (bacilos gram-negativos), CNA ou ágar com álcool feniletílico (microrganismos gram-positivos) deve ser feita no caso de amostras com provável infecção polimicrobiana (p. ex., peritonite) ou contaminação por flora endógena (p. ex., aspirados do fundo de saco). A inoculação em caldos anaeróbicos e ágar anaeróbico é recomendada quando há considerável possibilidade de patógenos anaeróbicos. Se houver suspeita de infecção por um patógeno exigente e raro, o laboratório deve ser informado para que seja feita inoculação em culturas especiais, quando necessário
- **Tempo total:** as culturas são incubadas por até 7 dias. É necessário mais tempo para isolamento, identificação, prova de sensibilidade e caracterização adicional, quando for o caso.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- O líquido é aspirado depois do preparo cirúrgico do local da punção. Não se devem usar amostras obtidas de drenos em razão da alta incidência de contaminação por flora endógena; recomenda-se a coleta direta do líquido estéril
- Recomenda-se a coleta da quantidade máxima de líquido do local infectado. A amostra pode ser inoculada em frascos de hemocultura, o que é recomendável nos casos de peritonite bacteriana espontânea, mas deve-se guardar uma pequena quantidade de líquido para coloração pelo método de Gram e inoculação em cultura especial, se necessário, no laboratório
- Não se devem usar *swabs* para coleta de líquido
- O líquido é posto em tubos de transporte estéreis; amostras de pequeno volume, ou vários mililitros de amostras de grande volume, devem ser postas em tubo de transporte anaeróbico. Nota: amostras transportadas em condições anaeróbicas são aceitáveis para inoculação de culturas para bactérias aeróbicas, micobactérias e fungos
- O envio de amostras de coletas repetidas de líquido antes da antibioticoterapia pode aumentar bastante a sensibilidade da cultura
- Não se devem usar anticoagulantes em virtude da possibilidade de inibição de alguns patógenos. Caso haja necessidade de anticoagulação, recomenda-se o uso de heparina ou SPS
- Transporte as amostras em temperatura ambiente; não refrigere nem congele as amostras.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** ausência de crescimento. A cultura negativa não descarta infecção, principalmente depois do início da antibioticoterapia. Patógenos exigentes e raros podem não ser isolados em cultura se não houver inoculação em meios especiais
- Culturas positivas indicam infecção do local estéril, mas culturas que podem ser contaminadas por flora contígua têm de ser interpretadas com cuidado, levando-se em conta a quantidade ou o crescimento bacteriano, a pureza da cultura, os achados na coloração pelo método de Gram e os sinais e sintomas clínicos
- De modo geral, há crescimento de numerosos patógenos aeróbicos e anaeróbicos no líquido peritoneal infectado. A identificação extensa e a prova de sensibilidade geralmente não têm utilidade clínica; muitas vezes os resultados finais só estão disponíveis quando o tratamento já está bem avançado, e os esquemas empíricos de tratamento costumam ser eficazes.

► Leitura sugerida

Atkins BL, Athanassou N, Deeks JJ, et al., and the Osiris Collaborative Study Group. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. *J Clin Microbiol.* 1998;36:2932–2939.

Baselski V, Beavis KG, Bell M, et al. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, 3rd Edition. Editor in Chief: Lynne S. Garcia, ASM Press (Washington, DC). 2010.

Bernard L, Pron B, Vaugnat A, et al., and the Groupe d'Etude sur l'Osteite. The value of suction drainage fluid culture during aseptic and septic orthopedic surgery: a prospective study of 901 patients. *Clin Infect Dis.* 2002;34:46–49.

Cultura de material das vias respiratórias, exclusão de patógenos bacterianos

► Definição

- A maioria das infecções é relativamente leve e resolve-se espontaneamente em vários dias. As culturas podem ser consideradas em pacientes com sinais e sintomas muito graves compatíveis com sinusite, otite média ou outra infecção pararrespiratória, ou ainda com sintomas que persistam por mais de 7 dias
- As infecções virais foram apontadas como agentes primários ou infecções associadas em um número significativo de pacientes. Os patógenos bacterianos comuns são *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*. As bactérias anaeróbicas também foram apontadas, mas principalmente na infecção crônica ou na infecção aguda associada a traumatismo. Bolores oportunistas, como espécies de *Mucor*, podem causar infecções respiratórias altas invasivas e graves em pacientes imunocomprometidos, sobretudo em pacientes com DM.

► Uso

- Essa cultura pode ser usada para isolar um patógeno específico em infecções adjacentes às vias respiratórias. Os patógenos geralmente são derivados da flora

respiratória alta endógena do paciente

- As amostras geralmente são inoculadas em ágar SBA e de MacConkey; também se pode inocular em ágar CNA. A inoculação em meio anaeróbico é feita quando solicitada
- **Tempo total:** as culturas são examinadas por no mínimo 48 h. São necessários vários dias para isolamento, identificação, antibiograma e caracterização adicional do microrganismo isolado.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- As amostras em *swab* são inaceitáveis para cultura, exceto aquelas coletadas por visualização direta pelo otorrinolaringologista. Amostras de *swab* não são ideais para isolamento de patógenos anaeróbicos em infecções crônicas ou abscessos agudos
- O pus coletado por aspiração ou drenagem cirúrgica ou por aspiração dos seios da face deve ser transportado ao laboratório em condições anaeróbicas o mais rápido possível.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** ausência de crescimento (o crescimento leve da flora respiratória endógena é comum)
- **Positivo:** como os causadores comuns de infecções pararespiratórias são os microrganismos da flora endógena das vias respiratórias superiores, a cultura positiva tem de ser interpretada com cuidado, levando-se em conta a quantidade ou o crescimento bacteriano, a pureza da cultura, os achados à coloração pelo Gram e os sinais e sintomas clínicos.

► Limitações

- **Armadilha comum:** é frequente o envio de amostras obtidas por técnica não invasiva, que provavelmente representam a flora endógena, e não a patogênica.

Cultura de material das vias respiratórias, exclusão de patógenos virais

► Definição

- Muitas das síndromes virais respiratórias que ocorrem no inverno são relativamente leves e autolimitadas. Às vezes, porém, ocorre doença grave, com necessidade de diagnóstico específico para otimizar as decisões terapêuticas e de conduta. A cultura viral pode ser usada para obter amostras para prova de sensibilidade aos agentes antivirais ou para fazer a caracterização complementar com finalidade epidemiológica
- A cultura para adenovírus pode ser incluída nos exames para detecção de vírus respiratórios. Os adenovírus não costumam ser sazonais como outros vírus respiratórios
- Outros vírus, como os metapneumovírus e rinovírus humanos, apresentam variação sazonal, mas o tratamento dessas infecções geralmente é sintomático, sem necessidade de diagnóstico específico.

► Uso

- Esse exame pode ser solicitado para diagnóstico específico de doença viral respiratória sazonal grave. Os agentes cultivados geralmente são vírus influenza A e B, RSV e vírus parainfluenza tipos 1, 2 e 3
- Método
 - Diversas amostras das vias respiratórias superiores e inferiores podem ser usadas em cultura. A sensibilidade da cultura geralmente é maior com amostras de lavados ou *swabs* da nasofaringe
 - Em regra, as amostras são inoculadas em vários tipos diferentes de linhagens celulares para ajudar a garantir o crescimento de todos os patógenos de interesse. Podem-se inocular culturas em *shell vial* além das culturas em tubo. Como os vírus influenza e parainfluenza geralmente não são identificados pelo efeito citopático, é comum empregarem-se técnicas imunológicas, como a coloração com anticorpos monoclonais marcados contra vírus específicos, a intervalos predeterminados depois da inoculação
- **Tempo total:**
 - As culturas em *shell vial* podem ser positivas em 48 a 72 h
 - A maioria dos patógenos virais respiratórios pode ser detectada em culturas em tubo por coloração às cegas com reagentes imunológicos 7 dias após a inoculação.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- As amostras devem ser coletadas de acordo com as recomendações gerais para cultural viral do tipo de amostra
- As amostras devem ser coletadas no início da infecção aguda
- As amostras da nasofaringe geralmente são ideais para o diagnóstico
- O RSV é um vírus exigente e a amostra deve ser levada ao laboratório o mais rápido possível. O vírus pode não resistir ao congelamento se o transporte for demorado. A maioria das amostras deve ser posta em meio de transporte viral e transportada em gelo (4°C)
- As amostras para diagnóstico molecular, IFD, EIA ou outros exames para diagnóstico de vírus respiratórios devem ser enviadas de acordo com as recomendações do laboratório.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo. Culturas negativas não descartam a infecção por vírus respiratório
- **Resultado positivo:** as culturas positivas para vírus específicos indicam infecção ativa por esse agente.

► Limitações

- As culturas negativas podem ser decorrentes de técnica inadequada de coleta da amostra, coleta de amostras após a doença aguda, quando a concentração viral está caindo e assim por diante
- As técnicas de diagnóstico molecular mostraram que a coinfeção por dois ou mais patógenos virais respiratórios é relativamente comum. O impacto da coinfeção por determinados patógenos virais, como o metapneumovírus humano, aguarda melhor caracterização à medida que o aperfeiçoamento das técnicas de diagnóstico for possibilitando melhor avaliação clínica e laboratorial dos pacientes
- A coinfeção por vários patógenos virais respiratórios pode não ser bem detectada por uma cultura viral respiratória geral.

Cultura de material genital

► Definição

- As culturas de material genital devem ser feitas em pacientes com sinais e sintomas de infecção genital localizada ou doença sexualmente transmitida, o que inclui corrimento, disúria ou dor abdominal baixa.

► Uso

- Essa cultura é usada para detectar patógenos bacterianos em amostras genitais. Os patógenos de interesse geralmente são *N. gonorrhoeae*, levedura (*C. albicans*), estreptococos beta-hemolíticos dos grupos A e B, *Staphylococcus aureus* e *Listeria monocytogenes*. A *Gardnerella vaginalis* deve ser descrita se for predominante e isolada em crescimento moderado a intenso. A cultura para isolamento desses microrganismos, bem como de uma ampla variedade de patógenos invasivos, deve usar amostras obtidas por técnica invasiva
- Método
 - Deve-se preparar a coloração pelo Gram das amostras enviadas para cultura genital. O achado de muitos diplococos gram-negativos intracelulares em homens é compatível com o diagnóstico de gonorreia, enquanto nas mulheres, a coloração pelo Gram pode ser usada para identificar “células indicadoras”. A ausência de lactobacilos pode ser um indicador de alteração da flora vaginal normal, como na vaginose bacteriana
 - As amostras são semeadas em meios seletivos e não seletivos que favorecem o crescimento de patógenos exigentes:
 - Ágar-sangue e chocolate
 - Ágar CNA e de MacConkey ou ágar seletivo comparável para isolamento de microrganismos gram-positivos e gram-negativos.
 - Ágar seletivo para *N. gonorrhoeae*, como os meios de Thayer-Martin, Martin-Lewis, NYC ou comparável
- **Tempo total:** as culturas genitais de rotina são incubadas por até 72 h. É necessário mais tempo em culturas positivas para isolamento, identificação final e outros exames.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- Sexo masculino: deve-se fazer a coleta com *swab* uretral. Pode ser possível coletar a secreção ordenhada da parte peniana da uretra. A coleta de secreção uretral após massagem prostática melhora a detecção em pacientes com sintomas de prostatite
- Sexo feminino:
 - recomendam-se *swabs* uretrais ou do óstio cervical. O colo do útero é examinado com o auxílio de espéculo lubrificado apenas com água. Antes da coleta da amostra cervical, deve-se remover o muco exocervical com um *swab* de limpeza
 - Não é recomendável o uso de amostras vaginais para culturas genitais de rotina. As amostras vaginais podem ser úteis para o diagnóstico de candidíase vaginal, infecção por *Trichomonas vaginalis* ou superinfecção por *S. aureus*
 - Outras amostras geralmente exigem técnicas mais invasivas de coleta, como a curetagem endometrial, a aspiração da glândula de Bartholin e a culdocentese.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** só deve haver crescimento da flora endógena correspondente à amostra
 - **Positivo:** a interpretação de culturas positivas pode depender do microrganismo isolado e da quantidade. *N. gonorrhoeae* nunca faz parte da flora normal e indica gonorreia
 - **Negativo:** uma única cultura negativa não descarta a possibilidade de infecção por *N. gonorrhoeae*. A coleta de amostra de vários locais, como o colo do útero e a uretra, e as amostras seriadas podem melhorar a detecção.

► Limitações

- Os sinais sintomas relacionados com as infecções genitais podem superpor-se aos da infecção urinária, portanto, a urinocultura é recomendável na maioria dos casos em que se solicita a cultura de material genital. Na maioria das vezes, as culturas de material genital de rotina destinam-se ao diagnóstico de DST causada por *N. gonorrhoeae*. Várias DST não são detectadas por cultura bacteriana de rotina de material genital, entre elas as infecções por *C. trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, *Ureaplasma urealyticum*, *T. vaginalis*, HSV e HPV. A detecção de infecção por esses patógenos requer culturas ou procedimentos especiais
- As culturas especiais de *swabs* retais e vaginais são recomendadas com 35 a 37 semanas de gravidez para detecção de portadoras de *Streptococcus* beta-hemolíticos do grupo B
- Outras informações
 - Se houver suspeita de *N. gonorrhoeae* nas infecções de áreas não genitais, como o reto ou a orofaringe, o profissional de saúde deve solicitar culturas especiais para descartar esse patógeno da amostra
 - As técnicas de diagnóstico molecular garantem maior sensibilidade para o diagnóstico de infecções genitais por *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*
 - As culturas de material genital (e a cultura para patógenos sexualmente transmitidos em outros locais relevantes) devem ser feitas na avaliação de abuso sexual ou estupro
 - O isolamento de um patógeno sexualmente transmitido em criança tem de ser investigado como sinal de possível abuso.

Cultura de orofaringe (rotina)

► Definição e uso

- Essa cultura é usada principalmente para detectar *Streptococcus* beta-hemolíticos do grupo A (SBHGA, *S. pyogenes*) em *swabs* da orofaringe
- O exame geralmente é empregado em crianças com sinais e sintomas de faringite estreptocócica. O quadro clínico típico é de faringite moderada a grave com sintomas sistêmicos, que incluem febre, mal-estar, cefaleia e dor abdominal. Coriza, tosse, diarreia e outros sintomas são mais sugestivos de outra causa, geralmente viral
 - A cultura de material da orofaringe para SBHGA é recomendada para confirmar resultados negativos dos testes de rastreamento de antígeno de *S. pyogenes* em crianças. As culturas de confirmação não são necessárias em adultos com resultado negativo do teste de detecção de antígeno quando a sensibilidade do teste específico usado é > 80%
 - A importância do diagnóstico de faringite por SBHGA é a prevenção de sequelas não supurativas. A antibioticoterapia durante a fase aguda da infecção por SBHGA é efetiva na prevenção de febre reumática (FR), glomerulonefrite e outras complicações. A faringite por SBHGA também pode ser complicada por abscesso peritonsilar ou outras infecções pararrespiratórias supurativas
 - A cultura de material da orofaringe para SBHGA não é recomendável para confirmar a cura depois do tratamento de faringite estreptocócica documentada; as culturas podem mostrar baixos níveis do microrganismo, clinicamente insignificantes, após tratamento bem-sucedido
- Os *swabs* de orofaringe são inoculados em SBA; alguns laboratórios inoculam em ágar seletivo (por acréscimo de antibióticos) para inibir o crescimento da flora endógena normal e facilitar o isolamento de SBHGA. As culturas geralmente são incubadas por 24 h; no entanto, a incubação de placas por 48 h pode aumentar bastante a detecção, principalmente no caso de culturas em meios seletivos
- Os *S. pyogenes* isolados continuam previsivelmente sensíveis à penicilina, o tratamento de escolha. A prova de sensibilidade só é feita quando solicitada por motivo de alergia à penicilina
- **Tempo total:** as culturas são examinadas por 24 a 48 h. Pode ser necessário mais 1 dia para isolamento e identificação de microrganismos isolados suspeitos de amostras muito contaminadas
- **Instruções especiais para coleta e transporte**
 - Esfrega-se vigorosamente um *swab* na mucosa tonsilar e faríngea posterior afetada, com cuidado para evitar a contaminação pela mucosa da língua, da boca ou por outra mucosa
 - O *swab* é transportado ao laboratório em meio de transporte de acordo com as recomendações rotineiras para amostras bacterianas.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** ausência de crescimento de *Streptococcus* beta-hemolíticos do grupo A (SBHGA)
 - **Positivo:** culturas positivas, associadas ao diagnóstico clínico, são diagnósticas de faringite por SBHGA. Na ausência de sintomas, as culturas positivas podem indicar estado de portador e não infecção
 - **Negativo:** as culturas de orofaringe podem ser negativas se a coleta da amostra for inadequada ou se houver crescimento intenso de flora endógena.

► Limitações

- As culturas geralmente são negativas em pacientes com sinais e sintomas compatíveis com complicações não supurativas de infecção por SBHGA. Os testes sorológicos, como ASO e outros anticorpos anti-*S. pyogenes*, podem respaldar o diagnóstico
- **Armadilha comum:** a cultura de orofaringe não é a ideal para a detecção de outros microrganismos além do *S. pyogenes* (Os estreptococos beta-hemolíticos dos grupos C e G e/ou *A. hemolyticum* são identificados em culturas da orofaringe em alguns laboratórios)
- A solicitação de cultura da orofaringe não é recomendada para a detecção de portador ou de infecção por outros microrganismos. Procedimentos especiais de coleta e cultura (p. ex., cultura para bactérias das vias respiratórias superiores) são necessários para identificar a causa de sinusite ou de outras infecções pararrespiratórias.

► Outras considerações

- Outras causas de faringite são vírus (mais comuns), micoplasmas, estreptococos beta-hemolíticos dos grupos C e V e *Arcanobacterium hemolyticum*. *N. gonorrhoeae* deve ser considerada em pacientes de risco. *C. diphtheriae*, e espécies correlatas, são raros nos EUA, mas devem ser cogitados em pacientes com apresentação típica após possível exposição em regiões endêmicas. Em geral, é necessário exame especial para detectar outros patógenos que não o *S. pyogenes* em culturas da orofaringe
- O SBHGA pode causar infecção em outros locais, sobretudo celulite. Devem ser solicitadas culturas bacterianas de rotina apropriadas para esses locais.

Cultura de orofaringe, pacientes com fibrose cística

► Uso

- Essa cultura é usada para detectar patógenos bacterianos que costumam causar infecções respiratórias baixas em pacientes com fibrose cística (FC). As amostras da faringe são mais úteis para documentar a colonização e a infecção crônica, enquanto as amostras das vias respiratórias inferiores são recomendadas para avaliação de infecção aguda e clinicamente evidente
- Pneumonia e outras infecções respiratórias baixas causam morbidade e mortalidade relevantes em pacientes com FC. A etiologia dessas infecções é muito diferente da etiologia da pneumonia observada em outros grupos de pacientes. *P. aeruginosa* (inclusive variantes mucoides), microrganismos complexos como *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *H. influenzae* e outros bacilos gram-negativos que fermentam e não fermentam glicose, bem como *S. aureus* e *S. pneumoniae*, são isolados com frequência em amostras das vias respiratórias inferiores e superiores de pacientes com FC
- O escarro de pacientes com FC não deve ser examinado pelo método de Gram, recomendado nas culturas de escarro de rotina de pacientes sem FC
- Método
 - A inoculação é feita em vários meios de ágar básicos, seletivos e diferenciais. Os meios mais usados são:
 - SBA como meio básico capaz de garantir o crescimento de muitos patógenos, inclusive *S. pneumoniae*
 - Ágar CNA para patógenos gram-positivos; ágar manitol salgado para isolamento de *S. aureus*
 - Ágar de MacConkey para bacilos gram-negativos não exigentes, inclusive *P. aeruginosa* e *S. maltophilia*
 - Ágar seletivo para *B. cepacia*
 - Ágar chocolate para isolamento de *H. influenzae*
 - Além das culturas bacterianas, culturas para micobactérias, fungos, vírus ou outros patógenos respiratórios também são recomendadas
- **Tempo total:** as culturas são examinadas diariamente durante 96 h. São necessários vários dias para isolamento, prova de sensibilidade e identificação dos microrganismos isolados suspeitos
- Instruções especiais para coleta e transporte
 - Podem ser usados *swabs* da parte posterior da faringe coletados da parte profunda por técnica ativa
 - O escarro expectorado ou as amostras das vias respiratórias inferiores obtidas por técnica invasiva são recomendados para avaliação de colonização/infecção crônica e de exacerbação aguda de infecção pulmonar
 - O transporte das amostras é igual ao das amostras de escarro de rotina.

► Interpretação

- Os pacientes com FC costumam apresentar colonização das vias respiratórias que se modifica pouco com o tempo, mesmo em resposta à terapia antimicrobiana. A interpretação de culturas que mostram essa “flora anormal” pode ser difícil; as decisões clínicas e terapêuticas têm de ser fundamentadas em vários fatores clínicos e de outros tipos, além do resultado da cultura
- A avaliação e a interpretação de culturas respiratórias para FC geralmente baseiam-se em vários fatores, entre eles o tipo de amostra usada, o(s) microrganismo(s) isolado(s) e o predomínio de um patógeno específico em relação ao restante da flora.

► Limitações

- Embora micobactérias e bolores de crescimento rápido possam ser isolados em culturas respiratórias para FC, são necessárias culturas especiais para realizar a detecção sensível de micobactérias que não *M. tuberculosis*, de espécies de *Aspergillus* e outros bolores e de vírus que podem causar infecções respiratórias agudas nesses pacientes
- É difícil diferenciar entre microrganismos isolados que representam colonização crônica e exacerbação aguda com base em critérios laboratoriais
- **Armadilhas comuns:**
 - Os profissionais de saúde têm de solicitar culturas especiais de orofaringe ou das vias respiratórias inferiores para avaliação de pacientes com FC; as culturas de rotina não são ideais para avaliação da flora que costuma ser isolada nessas amostras
 - Os laboratórios não devem aplicar os critérios de rejeição da amostra com base no rastreamento por coloração pelo Gram recomendado para culturas de escarro de rotina de outros pacientes.

Detecção de antígeno bacteriano

► Definição e uso

- O propósito desse exame é a detecção inicial rápida de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* do tipo b, *Streptococcus* beta-hemolíticos do grupo B (SGB) ou *Neisseria meningitidis* no LCS
- A indicação desse exame provavelmente é limitada. Os relatos publicados mostraram sensibilidade limitada para detecção de pacientes com meningite causada por patógenos comuns, e os resultados raramente determinam a modificação da conduta ou do tratamento

- Pode ter alguma utilidade em pacientes tratados com antibióticos antes da coleta de LCS
- Há algumas evidências de que o desempenho na detecção inicial de meningite por SGB em neonatos é aceitável
- Partículas de látex são recobertas por anticorpos contra antígenos específicos dos patógenos supracitados. Deve haver aglutinação se o antígeno estiver presente no LCS, seja na forma de antígeno livre, seja na forma de bactérias intactas
- As amostras são coletadas e transportadas de acordo com as orientações para cultura de LCS
- **Tempo total:** < 4 h.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo; a ausência de aglutinação significa menor probabilidade de infecção do LCS pelo patógeno específico
- Aglutinação positiva com reagente Látex específico: é maior a probabilidade de infecção do LCS pelo patógeno específico.

► Limitações

- A sensibilidade para detecção é baixa demais para se recomendar o emprego na rotina de avaliação de pacientes com suspeita de meningite. Há relato de reações falso-positivas.

► Leitura sugerida

Perkins MD, Mirrett S, Reller LB. Rapid bacterial antigen detection is not clinically useful. *J Clin Microbiol.* 1995; 30(06):1486–1491.
Ringelmann R, Heym B, Kniehl E. Role of immunologic tests in diagnosis of bacterial meningitis. *Antibiot Chemother.* 1992;45:68–78.

Enterococos resistentes à vancomicina (ERV) – cultura de vigilância

► Definição e uso

- Esse exame geralmente é solicitado para detectar colonização por ERV em pacientes assintomáticos com o propósito de controle da infecção. É indicado no rastreamento de pacientes com risco de transmitir ERV a contatos íntimos, como outros pacientes hospitalizados. O exame também pode ser solicitado para documentar o fim da colonização por ERV
- A amostra coletada do paciente é plaqueada em ágar seletivo, geralmente contendo 6 µg de vancomicina/ml. Qualquer crescimento de *Enterococcus* provavelmente indica ERV, mas a resistência à vancomicina e a identificação devem ser confirmadas por exames subsequentes do microrganismo isolado
- Amostras de *swab* do reto ou da pele perianal são recomendadas para culturas de vigilância para ERV
- **Tempo total:** 48 h.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo.

► Limitações

- **Armadilha comum:** em geral, a cultura de vigilância para ERV não é indicada para avaliação de material potencialmente infectado. Por serem usados apenas meios seletivos na vigilância, outros possíveis patógenos não seriam detectados se fosse solicitada apenas cultura de vigilância para ERV. O ERV cresce bem em culturas de feridas e de outros tipos enviadas para avaliação de amostras infectadas.

Enterovírus (exclusão) – cultura para

► Definição

- Os poliovírus, vírus Coxsackie (A e B) e vírus ECHO são enterovírus (EV). Como indica o nome, a replicação dos EV é mais comum no trato GI e a transmissão orofecal é típica
- A maioria das manifestações clínicas de infecção por EV ocorre fora do trato GI. A infecção por EV é cogitada com maior frequência em crianças que apresentam sinais e sintomas de meningite asséptica ou meningoencefalite, geralmente nos meses de verão. Os EV também causam uma síndrome séptica grave em neonatos (< 2 semanas de idade), pleurodinia, miocardite e miocardiopatia, além de doenças das mucosas respiratória e oral
- Exceto pela síndrome séptica neonatal e pela poliomielite endêmica ou associada à vacina, a infecção por EV geralmente é seguida por recuperação completa.

► Uso

- Esse exame é usado para detectar infecções virais causadas por EV
- Várias linhagens celulares diferentes são suscetíveis à infecção por EV. Diferentes EV apresentam diferentes graus de infecciosidades para linhagens celulares específicas, portanto é comum a inoculação em várias linhagens diferentes para isolar o EV. As células renais de macaco podem ser usadas para poliovírus, vírus Coxsackie B e vírus ECHO. WI-38 e as células fibroblásticas pulmonares embrionárias humanas podem ser usadas para o vírus Coxsackie A
- **Tempo total:**
 - As culturas em tubo podem ser incubadas por até 4 semanas antes de serem declaradas negativas
 - As culturas do LCS geralmente são positivas em 7 dias (quando positivas)
 - As coproculturas, ou outros tipos de amostra com maior concentração de vírus, geralmente são positivas em vários dias
- **Instruções especiais para coleta e transporte:**
 - A coleta da amostra deve ser feita na primeira semana depois do início dos sintomas
 - As amostras devem ser coletadas de acordo com as recomendações gerais para a cultura viral do tipo de amostra. Nos pacientes com meningite asséptica, o LCS deve ser transportado ao laboratório em gelo (4°C). O uso de fezes para cultura viral pode melhorar a detecção de infecção do SNC por EV.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo.

► Limitações

- **Armadilha comum:** o envio de amostras mais de 7 dias depois do início de infecção aguda está associado a menor sensibilidade
- A cultura celular é negativa em 25% ou mais dos pacientes com infecção típica por EV. Os EV podem crescer lentamente em cultura. O crescimento de vírus Coxsackie A isolados em cultura é insatisfatório; a sensibilidade para detecção é bastante baixa
- Recentemente, as técnicas de RT-PCR surgiram como alternativas sensíveis e específicas para detecção de meningite asséptica por EV.

Escherichia coli (*E. coli* êntero-hemorrágica, produtora de toxina Shiga, STEC, *E. coli* O157:H7) (exclusão) – cultura para

► Definição

- Esse exame é uma coprocultura especializada para detecção de infecção GI causada por linhagens de *Escherichia coli* associadas a infecção êntero-hemorrágica. Essas linhagens produzem uma toxina Shiga e na maioria das vezes, mas nem sempre, estão associadas às linhagens O157:H7 de *E. coli*
- A gastroenterite por *E. coli* O157:H7 êntero-hemorrágica geralmente causa dor abdominal com vômito e diarreia. As fezes podem conter sangue e pode haver sinais de colite e febre baixa. Na maioria dos pacientes, os sintomas cessam dentro de 1 semana depois do início dos sintomas. Raros pacientes, geralmente idosos ou muito jovens, desenvolvem síndrome hemoliticourêmica (SHU) 7 dias ou mais depois do início dos sintomas diarreicos.

► Uso

- Essa cultura é usada no diagnóstico de infecção GI por *E. coli* produtora de toxina Shiga (Uma alternativa ao isolamento por cultura é a pesquisa direta de toxina Shiga nas fezes)
- Meios especiais são usados para triagem das fezes. Microrganismos isolados suspeitos são submetidos a outros exames de sorotipagem e/ou pesquisa de produção de toxina Shiga
- Quase todas as linhagens de *E. coli* O157:H7 são negativas para sorbitol. As fezes diarreicas podem ser examinadas por inoculação em ágar de MacConkey-sorbitol (sorbitol em vez de lactose); as colônias que não fermentam o sorbitol são confirmadas com antissoros O157:H7 ou pesquisa específica de toxina Shiga
- **Tempo total:** 48 a 72 h. Quando a cultura é positiva, é necessário mais tempo para confirmar a identificação final
- **Instruções especiais para coleta e transporte:** as amostras são coletadas e transportadas de acordo com as recomendações para coprocultura de rotina.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo. Uma única cultura negativa não exclui infecção causada por *E. coli* êntero-hemorrágica. Resultados negativos podem ser causados pela resolução da fase ativa da gastroenterite, por infecção por linhagens de *E. coli* O157 positivas para sorbitol ou linhagens não O157 positivas para toxina Shiga ou por outras causas
- O teste positivo indica infecção por *E. coli* O157:H7 em pacientes com quadro clínico compatível.

► Limitações

- As culturas geralmente só são positivas na infecção inicial aguda. O uso de coprocultura para avaliação de pacientes com SHU é limitado
- O uso de ágar de MacConkey-sorbitol não é sensível para detecção de linhagens de *E. coli* não O157 produtoras de toxina Shiga; devem-se usar outros métodos de teste nas áreas de prevalência de linhagens não O157 toxigênicas ou durante surtos causados por linhagens não O157
- A antibioticoterapia na infecção por *E. coli* O157:H7 pode induzir a produção de toxina Shiga e agravar a doença
- Outros sorotipos de *E. coli* podem produzir toxina Shiga, mas linhagens não O157 toxigênicas são raras nos EUA.

Escovado brônquico – cultura quantitativa de

► Uso

- Geralmente, as culturas bacterianas quantitativas de amostras obtidas por broncoscopia com uso de escova protegida destinam-se à avaliação de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV)
- O diagnóstico de PAV é difícil e demanda a associação de exames clínicos, de imagem e laboratoriais. As culturas são comparadas a limiares estabelecidos pelo laboratório em conjunto com os profissionais de saúde. Sua maior utilidade é a oferta de informações que ajudam a limitar a terapia antimicrobiana de amplo espectro prolongada por meio de redução progressiva do tratamento empírico na suspeita de PAV. Devem ser cogitadas na avaliação de pacientes intubados com anormalidades pulmonares compatíveis com PAV. O exame histopatológico dos tecidos e a cultura quantitativa da peça de biópsia são considerados o padrão-ouro para o diagnóstico
- Método
 - A escova é agitada vigorosamente na solução salina de transporte para liberar os microrganismos aprisionados. Em seguida, usa-se a solução salina para inocular os meios e/ou preparar outras diluições para inoculação dos meios
 - Volumes conhecidos da amostra (ou diluição da amostra) são inoculados em ágar sangue de carneiro, ágar chocolate e ágar de MacConkey (e em outros meios, quando necessário, para patógenos raros, como *Legionella*)
 - Os meios são incubados de acordo com o protocolo padronizado do laboratório
 - A concentração de cada tipo de microrganismo é calculada usando-se a contagem de colônias em meio sólido, o volume inoculado em meios sólidos e a diluição da amostra original. As culturas são interpretadas de acordo com a identificação do microrganismo isolado, a quantidade de microrganismo isolado em cultura e a existência de outra flora, sobretudo flora endógena de baixa patogenicidade
- **Tempo total:** incubação por 48 h. É necessário mais tempo para isolamento do patógeno, identificação, prova de sensibilidade e caracterização adicional, quando for o caso.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- As amostras de escovado protegido são coletadas por um médico treinado segundo procedimentos padronizados. A escova é inserida através de um cateter tampado pelo canal de biópsia do broncoscópio. Após a expulsão da tampa, a escova é usada para coletar células e secreções das porções distais das vias respiratórias
- A extremidade da escova deve ser removida, observando-se técnica estéril, e posta em pequeno volume (1 mL) de solução salina não bacteriostática para transporte
- É preciso transportar as amostras ao laboratório o mais rápido possível, usando protocolos padronizados para cultura bacteriana.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** é frequente a observação de baixa quantidade ($< 10^4$ UFC/mL) de flora endógena das vias respiratórias superiores
- **Resultado positivo:** em pacientes com pneumonia, espera-se o crescimento de um patógeno respiratório em concentração $> 10^3$ UFC/mL
- **Resultado negativo:**
 - As culturas falso-negativas podem ser consequência da terapia antimicrobiana prévia
 - A detecção de pneumonia causada por alguns patógenos exigentes pode demandar inoculação em meios especiais
 - A contaminação intensa da amostra por flora endógena pode mascarar o crescimento do patógeno responsável pela doença.

► Limitações

- A cultura quantitativa de amostras de escovado protegido tem desempenho moderado a bom, com VPP e VPN de 74% e 85%, respectivamente. O achado de microrganismos intracelulares em $> 5\%$ das células está associado a maior especificidade
- **Armadilhas comuns:**
 - Há diminuição acentuada do valor preditivo das culturas em pacientes submetidos a qualquer antibioticoterapia antes do procedimento
 - As espécies de *Candida* são contaminantes comuns e a identificação das espécies não deve fazer parte da rotina.

► Leitura sugerida

Carroll KC. Laboratory diagnosis of lower respiratory tract infections: controversy and conundrums. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3115–3120.
Koenig SM, Truitt JD. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:637–657.

Estreptozima, anticorpos antiestreptocócicos, antiestreptolisina O (ASO), anti-DNase B (ADB)

► Definição

- Existem várias linhagens de estreptococos causadoras de doença (grupos A, B, C, D e G), identificadas por seu comportamento, composição química e aparência. Cada grupo causa tipos específicos de infecções e sintomas. Os estreptococos do grupo A são a espécie mais virulenta para seres humanos e causam “faringite estreptocócica”, amigdalite, infecções cutâneas e de feridas, infecções do sangue, escarlatina, pneumonia, FR, coreia de Sydenham (antes chamada dança de São Vito) e GN (glomerulonefrite). Embora os sintomas possam sugerir infecção estreptocócica, é essencial a confirmação do diagnóstico por exames complementares. O melhor procedimento, e o mais usado na infecção aguda, é a coleta de amostra da área infectada para cultura. No entanto, as culturas são inúteis cerca de 2 a 3 semanas após a infecção inicial, por isso, usam-se ASO, estreptozima e anti-DNase B (ADB) para diagnosticar a infecção estreptocócica
- Estreptozima
 - O teste de estreptozima é usado com frequência como teste de pesquisa de anticorpos contra os antígenos estreptocócicos DNase, estreptoquinase, estreptolisina O e hialuronidase. É mais útil na avaliação de suspeita de doença após infecção por *S. pyogenes*, como na febre reumática. A estreptozima tem algumas vantagens em relação à ASO e à ADB. Vários anticorpos podem ser detectados em um único ensaio, a execução é rápida e fácil, além de não ser afetada por fatores que podem provocar resultados falso-positivos no teste de ASO
 - As desvantagens são que, embora detecte diferentes anticorpos, não indica qual deles foi detectado e não é tão sensível em crianças quanto em adultos. Na verdade, as elevações limítrofes dos níveis de anticorpos, que poderiam ser significativas em crianças, podem não ser detectadas
- ASO
 - O título de ASO é usado para mostrar a reação do corpo a uma infecção causada por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A. Os estreptococos do grupo A produzem a enzima estreptolisina O, que pode destruir (lisar) hemácias
 - A ASO surge no soro no período de 1 semana a 1 mês depois do início de uma infecção estreptocócica. O título elevado não é específico para nenhum tipo de doença pós-estreptocócica, mas indica infecção estreptocócica atual ou passada. Muitas vezes, a dosagem seriada de ASO é usada para determinar a diferença entre amostras de sangue das fases aguda e convalescente. O diagnóstico de infecção estreptocócica prévia é confirmado quando os títulos seriados de ASO elevam-se no decorrer de semanas e depois caem lentamente. O título de ASO alcança o auge durante a terceira semana depois do início dos sintomas agudos de uma doença estreptocócica; 6 meses depois do início, cerca de 30% dos pacientes apresentam títulos anormais
 - Títulos elevados são observados em 80 a 85% dos pacientes com FR aguda e em 95% dos pacientes com GN aguda
- Anti-DNase B ou ADB
 - Esse exame também detecta antígenos produzidos por estreptococos do grupo A e está elevado na maioria dos pacientes com FR e GN pós-estreptocócica
 - Com frequência, é feito concomitantemente com o título de ASO. A realização simultânea de ASO e ADB detecta 95% das infecções estreptocócicas
- Os **valores normais** podem variar com a estação do ano, a idade e a localização geográfica do paciente. Os **valores esperados** para adultos normais descritos na literatura geralmente são abaixo de 100 UI/mℓ. O limite máximo normal (LMN) do título de ASO em crianças é < 100 UI/mℓ; em crianças em idade escolar ou adultos jovens, varia entre 166 e 250 UI/mℓ. A duplicação do nível de ASO, observada por análise seriada, 1 a 2 semanas depois do resultado inicial, respalda o diagnóstico de infecção estreptocócica prévia. Na ausência de complicações ou de reinfeção, o nível de ASO geralmente cai a valores pré-infecção em 6 a 12 meses
- **Valores de referência:** LMN, 116 mUI/mℓ.

► Uso

- Utilidade direta no diagnóstico de escarlatina, de erisipela e de faringite e amigdalite estreptocócica
- Utilidade indireta no diagnóstico de FR, GN, na detecção de infecção estreptocócica subclínica e no diagnóstico diferencial de dor articular na FR e na artrite reumatoide (AR).

► Interpretação

- Elevação nos casos de pioderma, nefrite pós-impetigo causada por estreptococos do grupo A (SGA), FR e faringite.

► Limitações

- Na avaliação de pacientes com FR aguda, a American Heart Association recomenda o título de ASO em vez de ADB. Embora a ADB seja mais sensível que a ASO, os resultados são muito variáveis. Também se deve notar que, embora a ASO seja o exame recomendado, a associação de ASO e ADB é melhor que qualquer uma das duas isoladamente
- Na dosagem de ASO, observam-se resultados falso-positivos quando há aumento dos níveis séricos das betalipoproteínas produzidas na hepatopatia e na contaminação do soro por *Bacillus cereus* ou espécies de *Pseudomonas*. Além disso, esses títulos não ocorrem no pioderma estreptocócico. Do ponto de vista técnico, resultados falso-positivos são causados por oxidação dos reagentes
- Uma análise única de ASO pode não ser significativa em razão da variabilidade dos níveis de ASO na população normal. Os achados clínicos e laboratoriais devem ser levados em conta ao se fazer o diagnóstico
- As infecções estreptocócicas já tratadas com antibióticos podem não produzir níveis elevados.

Exame parasitológico das fezes

► Definição

- Esse exame é solicitado para o diagnóstico de parasitos patogênicos entéricos comuns na amostra fecal
- As parasitoses provocam uma diversidade extraordinária de sinais e sintomas. As indicações do exame para pesquisa de parasitoses endêmicas podem ser bem objetivas. Os médicos precisam manter alto índice de suspeita de parasitose quando os pacientes apresentam sintomas depois de viagens para regiões onde há outros parasitos endêmicos.

► Uso

- As amostras devem ser examinadas visualmente para que seja possível identificar qualquer forma macroscópica do parasito, como oxiúros ou proglótides de tênia
 - O exame parasitológico de fezes de rotina tem três componentes: um exame direto a fresco (apenas fezes líquidas sem conservante), preparação a fresco de concentrado de fezes (amostra fixada com formol) e esfregaço permanente corado (amostra fixada com álcool polivinílico [APV]). O exame direto a fresco pode propiciar um diagnóstico rápido e mostra a motilidade dos trofozoítas em pacientes com infecção intensa
 - A preparação a fresco de concentrado de fezes, feita a partir de amostra fixada com formol por sedimentação ou flutuação, possibilita a detecção de formas císticas do protozoário, oocistos de coccídios, microsporídios e ovos e larvas de helmintos
 - O esfregaço permanente, preparado a partir da amostra de fezes preservada com APV, garante a melhor morfologia para identificação de parasitos e reconhecimento de artefatos, além de fornecer uma lâmina permanente que pode ser consultada para identificação, se necessário. As colorações permanentes

devem ser usadas para confirmar a identificação de qualquer parasito detectado na preparação a fresco

- **Tempo total:** 48 a 72 h.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- As fezes devem ser enviadas ao laboratório em frascos limpos bem vedados. Não é necessário usar frascos estéreis. As amostras de fezes coletadas por *swab*, do vaso sanitário ou de papel higiênico não são apropriadas. A detecção de parasitos pode ser inibida por contraste intestinal (sulfato de bário), óleo mineral, medicamentos que contenham bismuto, antidiarreicos e medicamentos com ação antiparasitária. Aguarde 1 a 2 semanas depois do uso desses agentes para coletar a amostra
- Envie as fezes durante a fase diarreica da doença. Os trofozoítas são detectados apenas nas fezes diarreicas; os cistos são mais comuns nas fezes formadas
- Devem ser enviadas no mínimo três amostras de fezes, coletadas em dias separados, dentro de 10 dias. Um agente purgativo, como o sulfato de magnésio, aumenta a detecção de parasitos intestinais. Seis amostras, coletadas em dias diferentes durante 2 semanas, devem detectar mais de 90% das infecções amebianas
- O transporte das amostras de fezes ao laboratório deve ser o mais rápido possível. O exame das fezes tem de ser feito nos 60 min seguintes a eliminação (30 min no caso de fezes líquidas ou semilíquidas) se houver necessidade de exame direto a fresco para detecção de formas móveis. Se houver demora no transporte até o laboratório, as fezes devem ser postas em conservante. Os *kits* de coleta de fezes geralmente contêm um frasco com formol a 10% e um frasco com solução de APV. A inoculação no frasco com APV é feita de modo a obter uma proporção de 3:1 de fixador e fezes. A proporção do formol deve ser de 3:1 ou maior. É preciso misturar totalmente as fezes com o conservante para impedir a degradação dos elementos parasitários durante o armazenamento. A suspensão de formol é usada no preparo do material concentrado para exame direto a fresco. O material fixado com APV é usado para preparar esfregaços para colorações permanentes
- Devem-se fazer três exames parasitológicos depois do tratamento: 3 ou 4 semanas depois do tratamento de protozooses e 5 ou 6 semanas depois do tratamento de teníase
- São necessárias técnicas especiais para coleta de amostra duodenal ou de amostras por endoscopia ou outras técnicas invasivas.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo
- **Positivo:** exames parasitológicos positivos estão associados a alta probabilidade de infecção ou colonização por parasitos
- **Negativo:** um único teste negativo não descarta efetivamente a possibilidade de parasitose entérica.

► Limitações

- Em algumas parasitoses entéricas, podem ser necessárias outras amostras além de fezes, como o conteúdo duodenal, para confirmar o diagnóstico. Técnicas especiais, como técnicas de eclosão de ovos, podem ser necessárias para a detecção sensível de alguns parasitos
- **Armadilhas comuns:**
 - O envio de amostras insuficientes limita o rendimento do exame parasitológico de fezes
 - Técnicas especiais de coloração são necessárias para a detecção efetiva de alguns patógenos parasitos entéricos, como *Cryptosporidium parvum* ou microsporídios
- O mercúrio em soluções de APV propicia a melhor morfologia em colorações permanentes, mas restrições locais quanto ao uso de mercúrio levaram ao desenvolvimento de conservantes contendo zinco ou cobre. Outros conservantes são o MIF (mertiolate-iodo-formol), que cora um pouco o material conservado, e o SAF (acetato de sódio-ácido acético-formol), cujo melhor uso é a coloração da hematoxilina férrica.

Exame parasitológico do sangue

► Definição e uso

- Esse exame é usado para detectar parasitos circulantes no sangue periférico. Deve ser solicitado quando houver suspeita de infecção causada por *Plasmodium* (malária), *Babesia* (babesiose), *Trypanosoma* (doença do sono, doença de Chagas), algumas espécies de microfilárias ou de infecção sistêmica por *Leishmania*
- As lâminas de esfregaço e de gota espessa são preparadas com sangue capilar de fluxo espontâneo ou com sangue anticoagulado com EDTA. As lâminas são examinadas após coloração pelos métodos de Giemsa, Wright ou Wright-Giemsa. Se o resultado for positivo, deve-se determinar o nível de parasitemia em cada amostra
- **Tempo total:**
 - Deve-se realizar exame preliminar imediatamente se houver suspeita de malária (tempo total < 4 h)
 - Laudo final de esfregaços positivos: < 24 h.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- O preparo das lâminas feito junto ao leito, com sangue capilar de fluxo espontâneo, se possível, é o que mostra melhor a morfologia
- Outra opção é o uso de sangue anticoagulado com EDTA
- Se houver suspeita de tripanossomos ou microfilárias, é recomendável o exame de esfregaços da camada leucoplaquetária ou o uso de outra técnica de concentração. No caso das microfilárias, deve-se levar em conta a circulação diurna de algumas espécies para escolher o horário de coleta da amostra
- As amostras devem ser transportadas ao laboratório logo que possível
- Em geral, as amostras devem ser coletadas em 3 dias consecutivos. Nos casos suspeitos, a detecção ideal exige coleta de amostras a cada 6 a 8 h (até que seja positiva). O sangue dos pacientes tratados deve ser examinado após 24, 48 e 72 h para determinar a efetividade do tratamento.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo
- A detecção sensível de parasitemia pode exigir o exame de várias amostras, como foi recomendado anteriormente
- **Resultado positivo:** doença causada por parasito específico identificado.

► Limitações

- A detecção de parasitemia de baixo nível pode exigir o exame de várias amostras. O exame de esfregaços preparados com a camada leucoplaquetária aumenta a sensibilidade de detecção de alguns parasitos, como microfilárias e tripanossomos
- A detecção eficiente de microfilárias exige coleta de amostras durante as horas específicas em que se espera a circulação do parasito
- As **armadilhas comuns** incluem a coleta de amostras insuficientes para exame.

► Outras considerações

- Nos pacientes tratados com eficácia, a queda do nível de parasitemia deve ser muito rápida. Nos pacientes parasitos resistentes aos fármacos, o nível pode se manter estável ou até mesmo aumentar.

► Leitura sugerida

Francisella tularensis (exclusão) – cultura para

► Definição

- *Francisella tularensis* é um bacilo gram-negativo exigente e de crescimento lento, capaz de causar infecção grave, que inclui doença localizada e sistêmica. Em geral, as infecções são contraídas por transmissão zoonótica por picada de carrapato ou por contato direto. Os reservatórios comuns de microrganismos são coelhos, roedores, veados, esquilos e outros mamíferos selvagens. Animais domésticos podem abrigar o microrganismo. *Francisella tularensis* é facilmente transmissível, portanto, é essencial que o laboratório seja informado sempre que houver suspeita de tularemia. As síndromes típicas são tularemia glandular, oculoglandular e ulceroglandular; tularemia orofaríngea; tularemia tifoide e tularemia pulmonar
- É grande a preocupação acerca do uso desse microrganismo em um ataque de bioterrorismo.

► Uso

- Essa cultura é usada para isolar espécies de *F. tularensis* nas amostras clínicas
- Método
 - As amostras para o isolamento de *F. tularensis* devem ser inoculadas em meios de ágar enriquecidos. É recomendável usar o ágar-sangue-cisteína-glicose; a maioria dos microrganismos isolados clínicos cresce em ágar chocolate, ágar de Thayer-Martin e ágar tamponado de carvão e extrato de levedura (BCYE) não seletivo. Também devem ser inoculadas em caldos enriquecidos, como o caldo de tioglicolato. Amostras clínicas geralmente são inoculadas em ágar-sangue e ágar de MacConkey
 - Como existe o risco de infecção contraída no laboratório e o isolamento de espécies de *F. tularensis* pode ser um evento sentinela de ataque bioterrorista, a maioria dos laboratórios de microbiologia clínica limita a avaliação de microrganismos isolados suspeitos a exames simples para descartar colônias suspeitas, encaminhando ao laboratório de saúde pública local os microrganismos isolados quando não é possível descartar a existência de *F. tularensis* para identificação e caracterização adicional. Portanto, o resultado final do exame pode demorar mais que os de bactérias comuns
- **Tempo total:** o isolamento e a identificação preliminar geralmente estão disponíveis em 5 a 7 dias. A transferência para o laboratório de saúde pública local, a confirmação da identificação e a realização de outros exames exigem mais tempo.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- Em geral, são enviados para diagnóstico aspirado de linfonodo, lesões ulcerativas, escarro, lavado broncoalveolar (LBA) ou outras amostras localizadas, dependendo da apresentação clínica
- A cultura de várias amostras de diferentes tecidos infectados pode melhorar a detecção
- As hemoculturas são recomendadas na avaliação de pacientes com suspeita de tularemia
- Os exames sorológicos são recomendados para diagnosticar de pacientes com suspeita de tularemia.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo. Depois da fase aguda de infecção, as culturas podem tornar-se negativas. Culturas negativas não excluem a tularemia com segurança
- **Positivo:** o isolamento de *F. tularensis* é diagnóstico de tularemia. A tularemia é uma doença de notificação compulsória; é obrigatória a comunicação de culturas positivas ao órgão de saúde local.

► Limitações

- Como *F. tularensis* são diminutos e se coram pouco, a detecção direta pela coloração das amostras pelo método de Gram é incomum
- As culturas na fase final da infecção podem ser negativas. O diagnóstico sorológico é útil em pacientes com doença compatível com tularemia, mas culturas negativas
- **Armadilhas comuns:**
 - Pode ocorrer que o diagnóstico de tularemia só seja cogitado depois da fase mais aguda da doença, um período em que é menor a probabilidade de que as culturas sejam positivas
 - Os profissionais de saúde podem não solicitar culturas específicas para tularemia ou não alertar o laboratório sobre sua suspeita clínica.

Fungos (bolores, leveduras, dimórficos e dermatófitos patogênicos) – cultura para

► Definição e uso

- As culturas para fungos são indicadas quando há suspeita de micose clinicamente relevante. As micoses sintomáticas geralmente podem ser caracterizadas do seguinte modo:
 - Superficial (pele/unhas/pelos)
 - Subcutânea (cromoblastomicose, micetoma, cisto feo-hifomicótico, esporotricose)
 - Micose sistêmica (p. ex., coccidiomicose)
 - Micose oportunista (p. ex., aspergilose)
- Essas culturas são o método laboratorial de rotina mais sensível para detecção de micoses.

Método

- Os meios inoculados variam de acordo com a amostra e o tipo de patógeno de que se suspeita
- O exame direto, como a preparação a fresco ou a coloração com calcoflúor branco, deve ser realizado na maioria dos tipos de amostra. As amostras para cultura fúngica de rotina são inoculadas em meios não seletivos, como ágar BHI (infusão de cérebro e coração) ou Sabouraud-dextrose-BHI. Inocula-se um meio contendo sangue, como ágar-sangue BHI, para aumentar o isolamento de patógenos fúngicos dimórficos. Nos casos de provável contaminação da amostra, inoculam-se meios seletivos, como ágar inibidor de bolores. Antibióticos, como cicloeximida, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e cloranfenicol, são usados com frequência para tornar os meios seletivos. Sempre se deve inocular meios não seletivos e meios seletivos porque alguns patógenos podem ser inibidos pelos antibióticos
- Meios especiais podem ser inoculados em alguns tipos de amostra ou patógenos suspeitos: ágar com alpiste para *Cryptococcus neoformans*; ágar cromogênico para diferenciação de *Candida* isolados; meio de teste para dermatófitos (DTM). Se houver suspeita de *Malassezia furfur*, inoculam-se meios suplementados com uma fonte de ácidos graxos de cadeia longa (como azeite de oliva)
- Em geral, os meios inoculados são incubados a 25°C a 30°C em ar ambiente por até 4 semanas. As culturas para isolamento de patógenos dimórficos sistêmicos podem ser incubadas a 35° a 37°C, mas o aumento de rendimento, em comparação com a incubação a 30°C, é mínimo. As culturas para patógenos exigentes são incubadas por até 8 semanas
- Os meios inoculados para cultura de bactérias aeróbicas dão suporte ao crescimento de leveduras patogênicas comuns, espécies de *Candida*, portanto geralmente não há necessidade de cultura específica para levedura. As culturas para leveduras patogênicas comuns são inoculadas e incubadas como culturas fúngicas

genéricas, mas podem ser finalizadas após 7 dias de incubação

- Veja em Hemocultura para fungos, mais adiante, informações sobre a detecção de fungemia.

Tempo total

- As culturas para leveduras são incubadas durante 7 dias. As culturas de rotina para fungos são incubadas por até 4 semanas. As culturas para patógenos dimórficos sistêmicos são incubadas por até 8 semanas
- É necessário mais tempo para isolamento e identificação dos microrganismos isolados.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- As amostras são coletadas por técnica estéril e transportadas em frasco estéril dentro de duas horas. Armazene as amostras a 4°C em caso de demora no transporte
- A coleta da maioria das amostras para cultura fúngica é feita segundo as instruções padronizadas de coleta de amostras
 - Não é recomendável a coleta de amostras com *swabs*, exceto no caso de amostras das mucosas para diagnóstico de candidíase
 - A anticoagulação com SPS (polianetolsulfonato de sódio) é recomendada nas amostras de sangue e medula óssea
 - Retire vários fios de cabelo (10 ou mais) e raspe o couro cabeludo nas áreas acometidas
 - Limpe a unha afetada com álcool etílico a 70%. Envie fragmentos de unha e raspados da área sob a unha em frasco limpo
 - Limpe as lesões cutâneas com álcool etílico a 70%. Raspe a borda que avança para retirar células superficiais e material queratinizado; envie em frasco limpo.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** ausência de crescimento
- **Positivo:** culturas positivas têm de ser interpretadas com cuidado para garantir o reconhecimento da flora endógena de fungos e de contaminantes da cultura.

► Limitações

- Os resultados das culturas para fungos podem não estar disponíveis quando é necessário decidir sobre o tratamento da infecção aguda. Pode ser necessário tratamento empírico
- **Armadilhas comuns:** o isolamento de espécies endógenas de *Candida* ou de bolores contaminantes pode ser interpretado como clinicamente relevante e resultar em tratamento desnecessário.

► Outras considerações

- Informações clínicas, como história de viagens, estado imune e exposição a animais, devem ser incluídas nas solicitações de cultura fúngica
- Exames histopatológicos e imunológicos são métodos importantes para o diagnóstico de micoses invasivas. A técnica de diagnóstico molecular específico é promissora para o diagnóstico sensível e específico com pequeno tempo de espera
- O diagnóstico de candidíase (monilíase) vaginal e oral pode ser feito com segurança por exame microscópico direto (coloração pelo método de Gram ou preparação a fresco) de raspados da mucosa sem necessidade de cultura para fungos
- A detecção de antígeno ou de produtos fúngicos, como antígeno criptocócico, antígeno de histoplasma ou manana, pode ser útil no diagnóstico de fungos patogênicos específicos
- A preparação a fresco corada com tinta nanquim é menos sensível que a pesquisa de antígeno criptocócico para o diagnóstico de meningite causada por *C. neoformans*.

Fungos (KOH, calcoflúor) – exame a fresco para pesquisa de

► Definição

- O exame direto para a pesquisa de elementos fúngicos pode levar à rápida detecção de micose e é recomendado para a maioria dos tipos de amostras enviadas para cultura fúngica.

► Uso

- Esse exame é usado para a detecção direta de formas fúngicas em amostras coletadas do paciente
- A amostra é processada para produzir uma suspensão líquida da amostra do paciente
 - Amostras sólidas, como tecidos, devem ser picadas para facilitar a suspensão
 - A amostra pode ser suspensa em solução salina ou solução de KOH a 10%. O uso de KOH pode melhorar a liquefação da amostra, além de causar lise das células hospedeiras e da queratina, enquanto as células fúngicas resistem à digestão por KOH. A ação de KOH facilita a detecção dos elementos fúngicos por eliminação parcial do sinal de fundo causado por elementos do hospedeiro
 - A lâmina é coberta com lamínula para exame ao microscópio óptico convencional ou de contraste de fase
 - Pode-se acrescentar à solução de KOH o calcoflúor branco, um corante fluorogênico que se une a ligações polissacarídicas específicas existentes nas paredes celulares dos fungos. Quando observadas ao microscópio de fluorescência, as paredes das células fúngicas apresentam brilho fluorescente
- **Tempo total:** 24 h
- A coleta e o transporte das amostras devem obedecer às diretrizes para cultura fúngica do tipo de amostra.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo
 - **Positivo:** se encontrados, os elementos fúngicos produzem fluorescência verde-maçã ou branco-azulada, dependendo da configuração do filtro de excitação-barreira usado no microscópio de fluorescência. Pode-se fazer a caracterização preliminar do patógeno de acordo com a morfologia (p. ex., levedura em brotamento, hifas asseptadas e estruturas formadoras de conídios compatíveis com *Aspergillus*)
 - **Negativo:** material de fundo não fluorescente, com contracoloração suave.

► Limitações

- A morfologia de objetos fluorescentes tem de ser examinada com cuidado para excluir artefatos causados por absorção inespecífica de corante por elementos não fúngicos, como capilares.

Giardia – detecção de antígeno de

► Definição e uso

- O exame para detecção de antígeno de *Giardia* é usado para identificação de *Giardia lamblia* em amostras de fezes. É empregado na avaliação de doença

diarreica em pacientes que correm risco de apresentar giardíase

- O EIA para *Giardia* tem sensibilidade (quase 100%) e especificidade (quase 100%) muito elevadas em comparação com exames parasitológicos seriados das fezes.
- Diferentes imunoenaios exigem diferentes amostras (frescas ou preservadas) e condições de transporte. Os laboratórios devem fornecer informações específicas sobre o ensaio aos profissionais de saúde
- **Tempo total:** 24 a 48 h.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo.

► Limitações

- Pode ser necessário examinar várias amostras em pacientes com infecção leve. A repetição do exame aumenta a sensibilidade de detecção
- É recomendável fazer exames parasitológicos seriados das fezes em pacientes com imunoenaios negativos repetidos, quando persiste a suspeita de parasitose
- **Uma armadilha comum** é o envio do tipo errado de amostra para o ensaio. Para que os imunoenaios sejam precisos, é essencial seguir rigorosamente as instruções do *kit* acerca do tipo correto de amostra (preservada ou fresca) e dos procedimentos.

► Leitura sugerida

CLSI. *Procedures for the Recovery and Identification of Parasites from the Intestinal Tract; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI document M28-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.

Garcia LS. *Diagnostic Parasitology*, 5th ed. ASM Press (Washington, DC). 2007.

Hemocultura de rotina

► Definição e uso

- A hemocultura de rotina é usada para detecção de infecções da corrente sanguínea (ICS) por bactérias aeróbicas e anaeróbicas e por leveduras patogênicas comuns. Os microrganismos isolados possivelmente patogênicos são identificados e faz-se o antibiograma, quando apropriado. Exames especiais são necessários para a detecção de micobactérias, parasitos, vírus e alguns fungos patogênicos. (Veja as entradas dos exames específicos.)

• Indicações

- Síndrome séptica, febre, calafrios, mal-estar, hipotensão, má perfusão, toxicidade, taquicardia, hiperventilação
- Avaliação de infecções localizadas graves, como pneumonia, infecção urinária e meningite. Lactentes, idosos e pacientes com alguns distúrbios clínicos ou cirúrgicos podem não apresentar os sinais e sintomas clássicos

• Métodos

- A maioria dos sistemas de hemocultura comercializados usa a inoculação de sangue em dois meios de caldo: um para aeróbios e outro para anaeróbios. Algumas instituições recomendam a inoculação em dois caldos para aeróbios em vez da combinação aeróbios/anaeróbios. No caso de crianças pequenas, algumas instituições recomendam o uso de apenas um meio, geralmente para microrganismos aeróbicos
- Os métodos de lise-centrifugação podem ser usados na rotina de detecção de ICS por bactérias ou leveduras, mas geralmente são usados para detecção de fungemia ou micobacteriemia. (Veja mais detalhes em Hemocultura para fungos e Hemocultura para micobactérias a seguir)

- **Tempo total:** em geral, incubação por 5 a 7 dias. A maioria das hemoculturas verdadeiro-positivas torna-se positiva dentro de 24 a 48 h depois da inoculação.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- A descontaminação do local de coleta é o fator mais importante na prevenção de hemoculturas falso-positivas (contaminadas)
- Inocule os meios de acordo com as instruções do fabricante. Em geral, inoculam-se 8 a 10 mL de sangue em cada frasco de hemocultura. A sensibilidade máxima é alcançada quando se fazem 2 ou 3 hemoculturas para a avaliação inicial do paciente. No caso de crianças pequenas, é recomendável um volume menor de inóculo
- Na avaliação inicial de pacientes com suspeita de ICS, recomendam-se 2 ou 3 hemoculturas de amostras obtidas por coletas independentes (diferentes locais de punção venosa)
- Transporte as hemoculturas ao laboratório em temperatura ambiente.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** ausência de crescimento
- **Resultado positivo:** veja na Tabela 3.1 uma lista de patógenos e contaminantes comuns.
- Em pacientes com ICS clinicamente relevante (verdadeiro-positiva), o patógeno costuma ser isolado na maioria das culturas/frascos
- Em pacientes com hemoculturas contaminadas (falso-positivas), geralmente isola-se um contaminante comum em uma só cultura ou frasco, enquanto outras culturas coletadas durante a avaliação continuam negativas.



Tabela 3.1	Microrganismos frequentemente isolados em hemocultura.
Hemoculturas verdadeiro-positivas	Hemoculturas contaminadas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo
<i>Escherichia coli</i>	<i>Corynebacterium</i> spp./difteroides
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
Outras Enterobacteriaceae	<i>Neisseria</i> spp. saprofíticas
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus</i> spp., não <i>anthracis</i>
<i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo	<i>Streptococcus</i> alfa-hemolítico (<i>viridans</i>)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Micrococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> beta-hemolítico	
<i>Enterococcus</i> spp.	
<i>Streptococcus</i> alfa-hemolítico (<i>viridans</i>)	
<i>Candida albicans</i>	
<i>Candida</i> spp., outros	

► Limitações

- A antibioticoterapia prévia pode resultar em hemoculturas negativas ou atrasar a detecção de culturas positivas
- As hemoculturas de rotina são ideais para detecção dos patógenos associados a maior frequência à ICS. As ICS clinicamente relevantes podem estar associadas a patógenos que exigem hemocultura especial (p. ex., micobactérias, fungos dimórficos)
- **Armadilhas comuns:**
 - A sensibilidade é diminuída por fatores como volume de sangue pequeno para cultura ou terapia antimicrobiana prévia
 - A especificidade é diminuída por contaminação decorrente do preparo inadequado do local de coleta.

► **Leitura sugerida**

CLSI. *Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline*. CLSI document M47-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.

Hemocultura para fungos

► **Definição e uso**

- As hemoculturas para fungos são usadas na detecção de infecção da corrente sanguínea por fungos, principalmente quando há suspeita de espécies dimórficas e patógenos incomuns. Os exames de identificação, prova de sensibilidade e outros podem ser feitos em microrganismos isolados em cultura
- A cultura é indicada principalmente nos casos de câncer; antibioticoterapia de amplo espectro prolongada; traumatismo; infecção pelo HIV e outras situações causadoras de imunocomprometimento que provocam alterações como síndrome séptica, febre, calafrios, mal-estar, hipotensão, má perfusão, toxicidade, taquicardia e hiperventilação
- Os métodos bifásico e de lise-centrifugação melhoraram o isolamento de fungos dimórficos e filamentosos
- **Tempo total:** 4 semanas.

► **Instruções especiais para coleta e transporte**

- Inocule o sistema de hemocultura de acordo com as recomendações do fabricante
- Avise o laboratório se houver suspeita de infecção por *Malassezia furfur*. O isolamento dessa levedura lipofílica requer processamento especial da cultura
- Transporte ao laboratório em temperatura ambiente.

► **Interpretação**

- **Resultado esperado:** ausência de crescimento
- Patógenos mais comumente isolados em culturas positivas:
 - Leveduras: *Candida albicans*, outras espécies de *Candida* que não *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans* (A hemocultura de rotina possibilita a detecção eficaz de *Candida* e outras leveduras isoladas com frequência.)
 - Fungo dimórfico: *Histoplasma capsulatum*
 - Bolor: espécies de *Fusarium*.

► **Limitação**

- Raramente as espécies de *Aspergillus* são isoladas por hemocultura mesmo em casos de infecção sistêmica aguda.

► **Leitura sugerida**

CLSI. *Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline*. CLSI document M47-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.

Hemocultura para micobactérias

► **Definição e uso**

- A hemocultura para micobactérias é usada para detecção de infecções da corrente sanguínea por espécies de *Mycobacterium*
- A micobacteriemia é mais comum em pacientes com AIDS, embora possa ocorrer em outras condições congênitas e adquiridas causadoras de imunocomprometimento, que incluem pacientes em tratamento crônico com corticosteroides, com neoplasias malignas e assim por diante
- O crescimento de micobactérias em cultura exige o uso de meios suplementados especializados com longo tempo de incubação. A lise de células do sangue melhora a detecção, porque libera microrganismos fagocitados, e é usada na maioria dos métodos (p. ex., métodos de lise-centrifugação)
- **Tempo total:** 4 a 8 semanas.

► **Instruções especiais para coleta e transporte**

- Colete 5 a 10 mL de sangue em polianetolsulfonato de sódio (SPS) ou heparina, ou inocule diretamente em meio de hemocultura específico para micobactérias
- Inocule o meio de hemocultura ou sistema de coleta de acordo com as instruções do fabricante
- Transporte ao laboratório em temperatura ambiente.

► **Interpretação**

- **Resultado esperado:** ausência de crescimento
- **Resultado positivo:** o complexo *Mycobacterium avium* (MAC) é a micobactéria patogênica isolada com maior frequência.

► **Limitações**

- Algumas espécies causadoras incomuns de micobacteriemia podem necessitar de suplementação adicional (p. ex., *Mycobacterium haemophilum*) ou temperatura de incubação (p. ex., *Mycobacterium marinum*) para que a recuperação seja ideal
- Não se deve usar sangue anticoagulado com EDTA nem com solução de ácido cítrico, citrato de sódio e glicose (ACD) para inocular a hemocultura para micobactérias
- Raramente *Mycobacterium tuberculosis* é isolado por hemocultura, mesmo em casos de doença disseminada
- As micobactérias de crescimento rápido, como *M. fortuitum*, foram associadas a cateteres vasculares crônicos de longa permanência e a outros materiais protéticos.

► Leitura sugerida

CLSI. *Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline*. CLSI document M47-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.

Herpes-vírus simples (HSV) – anticorpos IgG e IgM específicos contra os tipos 1 e 2

► Definição

- A infecção por HSV é uma DST comum em todo o mundo. Embora o HSV tipo 2 (HSV-2) ainda seja o principal agente causador de infecções virais confirmadas, o HSV tipo 1 (HSV-1) está associado a uma proporção crescente de casos de herpes genital
- O HSV-1 geralmente infecta a mucosa dos olhos, da boca e as junções cutaneomucosas da face, além de ser uma das causas mais comuns de encefalite esporádica grave em adultos. Em geral, o HSV-2 está associado a lesões genitais cutaneomucosas. Nos últimos tempos, o HSV-1 tem sido a causa de um número cada vez maior de casos de herpes genital. O HSV-1 causa episódios primários indistinguíveis do HSV-2, porém com recorrências menos frequentes
- O risco de transmissão para o neonato é alto no caso de gestantes que apresentam herpes genital perto do parto. A transmissão da infecção por HSV para neonatos está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade quando não tratadas
- Como HSV-1 e HSV-2 têm determinantes antigênicos em comum, anticorpos detectados contra um tipo de vírus podem apresentar reação cruzada com o outro tipo de vírus. As pesquisas de anticorpos realmente tipo-específicos baseiam-se nas glicoproteínas G1 (do HSV-1) e G2 (do HSV-2), pois a homologia dessas proteínas é muito limitada. O CDC recomenda o uso de ensaios com glicoproteína G tipo-específica quando se faz a sorologia
- Outros nomes: sorologia para herpes simples, título de anticorpos contra HSV
- **Valores de referência:** negativo.

► Uso

- Diagnóstico de paciente com história de lesões genitais não submetido a avaliação diagnóstica
- Diagnóstico de infecção por HSV atual ou passada em paciente com apresentação atípica
- Determinação da suscetibilidade de um parceiro sexual de um paciente com infecção genital por HSV documentada
- Identificação de infecção por HSV assintomática em gestantes com risco de eliminação do vírus por ocasião de parto com possível transmissão para o lactente
- Auxílio na previsão do risco de recorrência.

► Interpretação

- Resultado positivo combinado de IgM contra HSV (*i. e.*, presença de anticorpos IgM contra HSV 1 e/ou 2) indica infecção recente. A presença de anticorpos contra HSV 1 e/ou 2 pode indicar infecção primária ou reativada, mas não distingue entre elas
- A pesquisa de anticorpo IgG diferencia entre anticorpos contra os tipos 1 e 2 de HSV. A presença de anticorpos IgG específicos contra os tipos 1 ou 2 de HSV indica exposição prévia ao sorotipo do vírus correspondente.

► Limitações

- O diagnóstico clínico de herpes genital deve ser confirmado por exames laboratoriais. O diagnóstico pode ser feito por cultura viral, PCR, IFD, método de Tzanck e exames sorológicos específicos para cada tipo. A escolha do exame depende da apresentação clínica
- A prevalência de anticorpos contra HSV varia muito e depende de vários fatores, como idade, sexo, localização geográfica, condição socioeconômica, raça, comportamento sexual, métodos de exame usados, procedimentos de coleta e manuseio da amostra, além da história clínica e epidemiológica de cada paciente
- O resultado negativo não exclui necessariamente uma infecção primária ou reativada, já que as amostras podem ter sido coletadas cedo demais, quando ainda não havia níveis detectáveis de anticorpos, ou tarde demais, depois que os níveis de IgM haviam ficado abaixo do valor detectável
- Os resultados falso-positivos podem ocorrer em pacientes infectados pelo EBV, na infecção primária ou reativada pelo vírus varicela e na presença de anticorpos contra o fator reumatoide.

Herpes-vírus simples (HSV) – detecção direta do (imunofluorescência direta [IFD])

► Definição e uso

- Esse exame pode ser solicitado para pacientes com erupção cutânea vesicular nos quais o diagnóstico específico e rápido de infecção por HSV é importante para o tratamento ou a conduta. O diagnóstico de infecção por HSV é feito por detecção de antígenos do HSV em lesões cutâneas típicas
- Células raspadas da base de uma vesícula ou de uma lesão ulcerada com secreção são usadas para preparar um esfregaço sobre lâmina de vidro. Depois da fixação, o esfregaço é corado, usando-se como reagente anticorpo específico contra HSV marcado com substância fluorescente. Depois da lavagem para remover o excesso de reagente, a lâmina é examinada ao microscópio de fluorescência à procura de células com coloração específica
- Usa-se um *swab* ou a borda de um bisturi para coletar células da base de úlceras cutâneas com secreção ou vesículas (depois de rompê-las). Para preparar as lâminas, rola-se o *swab* ou espalham-se as células coletadas com bisturi sobre a superfície da lâmina
- **Tempo total:** < 24 h.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo, ausência de células com coloração fluorescente
- **Resultado positivo:** presença de células com coloração fluorescente específica de +2 ou maior.

► Limitações

- É preciso avaliar a lâmina para ter certeza de que há células no esfregaço. A interpretação não é possível se não houver células
- O número de células coradas cai com a evolução da lesão cutânea de vesícula para úlcera com crosta/em cicatrização
- A coloração fraca pode indicar problemas da técnica de coloração ou dos reagentes
- Armadilhas comuns: coleta inadequada de células da base da lesão; coleta de lesões com crosta, em fase de cicatrização.

Herpes-vírus simples (HSV) (exclusão) – cultura

► Definição e uso

- A infecção por HSV detectada clinicamente costuma apresentar erupções vesiculares orofaríngeas ou genitais, embora o HSV seja capaz de causar doença disseminada grave, inclusive infecção de vários sistemas. A transmissão vertical pode ocasionar infecções neonatais, com doença localizada da pele, dos olhos e da boca, infecção disseminada, sistêmica ou encefalite. A pele, a conjuntiva e o SNC são outros locais de infecção em pacientes normais ou imunocomprometidos. O HSV pode causar doença disseminada em pacientes imunocomprometidos, o que resulta em disfunção e insuficiência de múltiplos órgãos
- Esse exame pode ser usado para isolar o HSV quando há necessidade do diagnóstico específico para determinar a conduta
- As amostras coletadas do paciente são inoculadas em células eucarióticas cultivadas, como culturas de fibroblastos do prepúcio humano ou de células Vero. Podem-se usar culturas em tubo ou em *shell vial* para isolamento do HSV. Em geral, o efeito citopático manifesta-se em 24 a 48 h nas amostras com grande carga viral, como as lesões vesiculares. As culturas que mostram efeitos citopáticos devem ser confirmadas por técnica imunológica, como a coloração com anticorpos monoclonais marcados
- Podem-se usar como reagentes anticorpos específicos contra HSV-1 e HSV-2 para caracterizar melhor os microrganismos isolados da cultura de HSV, quando necessário
- **Tempo total:** a maioria das culturas positivas é detectada em 2 dias. As culturas em tubo negativas geralmente são incubadas por até 7 dias. As culturas em *shell vial* costumam ser finalizadas em 48 a 72 h.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- As recomendações gerais para cultura viral são válidas
- As amostras devem ser coletadas no início da infecção aguda
- As amostras devem ser coletadas de acordo com as recomendações gerais para a cultura viral do tipo de amostra. A maioria das amostras de pele ou mucosas é enviada para cultura viral para descartar o HSV. As amostras devem ser retiradas de lesões frescas e úmidas, de preferência por ruptura de vesículas intactas
- A maioria das amostras deve ser posta em meio de transporte viral e transportada em gelo (4°C).

► Interpretação

- **Resultado esperado:**
 - **Positivo:** as culturas celulares positivas para HSV indicam provável infecção ativa. Às vezes, culturas positivas representam eliminação assintomática de vírus sem importância clínica
 - **Negativo:** culturas celulares negativas não excluem infecção por HSV, sobretudo do LCS e de outras lesões não vesiculares.

► Limitações

- A sensibilidade pode ser baixa com determinados tipos de amostra, como o LCS. O exame de diagnóstico molecular pode melhorar a detecção a partir dessas amostras
- **Armadilhas comuns:** coleta de amostras das lesões secas e cobertas por crosta
- A IFD específica para HSV, com uso de células da base das vesículas ou úlceras com secreção, assegura a identificação rápida e específica da infecção por HSV
- A PCR é o método mais sensível para detecção de HSV e é mais útil para o diagnóstico de infecções do SNC
- Pode-se fazer a tipagem dos microrganismos isolados em cultura, mas geralmente as decisões acerca da conduta clínica podem ser tomadas sem esses resultados. A tipagem é usada principalmente para fins epidemiológicos.

HIV – confirmação por *Western blot*

► Definição

- Uma pessoa só é considerada positiva para HIV se os exames preliminares e de confirmação forem positivos. *Western blot* (WB) é um método em que as proteínas de um lisado de HIV são separadas de acordo com o tamanho por eletroforese em gel de poliacrilamida. Em seguida, as proteínas virais são transferidas para papel de nitrocelulose e levadas a reagir com o soro do paciente. Qualquer anticorpo contra HIV existente no soro do paciente é detectado por um anticorpo anti-IgG humana conjugado a uma enzima que, na presença de substrato, produz uma banda colorida. Durante o período de incubação, os anticorpos contra HIV-1 presentes na amostra ligam-se aos principais antígenos do HIV-1 (p17, p24, p31, gp41, p51, p66, gp120, gp160)
- O HIV-2 é um retrovírus com maior prevalência nos países do oeste da África e em Portugal. Desde 1987, um pequeno número de casos foi descrito nos EUA. Há reação cruzada do HIV-2 com o HIV-1 em exames sorológicos. Um exame de rastreamento positivo para anticorpos contra HIV-1 e 2 com WB negativo ou indeterminado sugere infecção pelo HIV-2
- Outros nomes são WB para HIV-1 e teste de confirmação de HIV-2
- **Valores de referência:** negativo.

► Uso

- Confirmação da detecção de anticorpos contra HIV-1 e/ou HIV-2 em pacientes com resultado positivo da pesquisa de anticorpos reativos ou teste rápido para detecção de anticorpos anti-HIV.

► Interpretação

- **Positivo:** os critérios de interpretação para HIV-1, estabelecidos pelo CDC, são definidos pela presença de quaisquer duas destas bandas: p24, gp41 e gp120/160
- No WB para HIV-2, não existe um padrão único atual que possa ser aplicado a todos os exames. O CDC recomenda a interpretação de cada exame de acordo com os critérios sugeridos pelo fabricante do *kit*.

► Limitações

- Esse exame só deve ser solicitado em soros reativos no EIA de rastreamento de HIV-1 ou HIV-2 ou no teste rápido para detecção de anticorpos anti-HIV
- Recentemente, a FDA licenciou um ensaio imunofluorescente para anticorpos contra HIV-1, que pode ser usado em vez do WB
- As pessoas sob maior risco de infecção pelo HIV-2 são:
 - Africanos ou pessoas que fizeram longas viagens à África

- Parceiros sexuais de africanos ou de pessoas que fizeram longas viagens à África
- Parceiros sexuais de pessoas com diagnóstico de infecção pelo HIV-2
- Pessoas que receberam transfusão sanguínea ou injeção em condições não estéreis na África
- Pessoas que compartilharam agulha com africanos ou com pessoas que fizeram longas viagens à África
- Filhos de mulheres com fatores de risco para infecção pelo HIV-2 ou infectadas pelo HIV-2.

HIV (1 e 2) – pesquisa de anticorpos

► Definição

- O HIV é um vírus muito variável que sofre mutação com facilidade. De acordo com as semelhanças genéticas, as várias linhagens do vírus são classificadas em tipos, grupos e subtipos. Existem dois tipos de HIV: HIV-1 e HIV-2. Ambos são transmitidos por contato sexual, pelo sangue e da mãe para o filho e parecem causar AIDS clinicamente indistinguível. No entanto, parece que a transmissão do HIV-2 é mais difícil, e o período entre a infecção inicial e a doença é maior no caso do HIV-2
- O diagnóstico de infecção pelo HIV é feito por um dos seguintes métodos: detecção de anticorpos contra o vírus; detecção do antígeno p24 viral; detecção do ácido nucleico viral (NAT) ou cultivo do HIV. Sem dúvida, o método mais usado é a detecção de anticorpos contra o HIV. Os testes sorológicos para infecção pelo HIV baseiam-se na detecção de anticorpo IgG contra antígenos do HIV-1 no soro. Esses antígenos do HIV são p24 (uma proteína do nucleocapsídeo), gp 120 e gp 41 (proteínas do envoltório). Os anticorpos contra os antígenos gp41 e p24 são os primeiros marcadores sorológicos detectáveis depois da infecção pelo HIV. Anticorpos IgG surgem 6 a 12 semanas após a infecção pelo HIV na maioria dos pacientes e depois de 6 meses em 95% dos pacientes. Em geral, os anticorpos IgG contra HIV persistem durante toda a vida. Exames positivos devem ser confirmados por repetição ou por dados laboratoriais de comprovação (p. ex., *Western blot*). Os ensaios para anticorpos IgM não são usados porque são relativamente insensíveis
- O HIV expandiu-se em vários grupos: M, N, O e P. O grupo M (do inglês, *main*, principal) é considerado a linhagem pandêmica e abrange a maioria das linhagens de HIV. O grupo O (do inglês *outlier*, atípico) representa um número muito menor de linhagens encontradas na República dos Camarões, no Gabão e na Guiné Equatorial. O grupo N (não M, não O) e o grupo P são representados por pouquíssimos microrganismos isolados e só foram documentados na República dos Camarões. Em seguida, os vírus do grupo M são divididos em 10 subtipos (A a J). O teste de HIV foi originalmente desenvolvido para detectar o subtipo B de HIV, o subtipo mais comum nos EUA e na Europa. A frequência estimada de subtipos não B nos EUA é de aproximadamente 2%. O CDC só recomenda exames de rotina para HIV-2 em bancos de sangue
- **Valores de referência:** negativo.

► Uso

- Rastreamento de infecção por HIV-1 e HIV-2
- Rastreamento de doadores de órgãos
- Exame de indivíduos com exposição documentada e significativa a outros indivíduos infectados
- Exame de indivíduos de alto risco para a detecção de anticorpos (p. ex., pessoas com vários parceiros sexuais, pessoas com história pregressa de outras DST, usuários de drogas ilícitas IV, lactentes nascidos de mães infectadas, profissionais da área de saúde e funcionários do serviço público que entram em contato com sangue e hemoderivados).

► Interpretação

- Positivo na infecção pelo HIV; um exame de rastreamento positivo é considerado “preliminar” e exige confirmação por *Western blot*. O paciente com teste positivo deve ser informado sobre o resultado e orientado para evitar o risco de transmitir o HIV enquanto aguarda o resultado do *Western blot*
- O exame de rastreamento negativo é considerado verdadeiro-negativo e não exige confirmação; o paciente pode ser informado de que o teste é negativo.

► Limitações

- As causas comuns de resultados falso-negativos são infecção aguda e falha na detecção de alguns subtipos de HIV
- Causas raras de resultados falso-negativos são disfunção imune por deficiência da resposta humoral ou agamaglobulinemia, imunossupressão consequente a neoplasia maligna ou medicamentos, atraso da soroconversão depois do início precoce de terapia antirretroviral e infecção fulminante pelo HIV
- Resultados falso-positivos para infecção pelo HIV foram documentados após participação em testes de vacinas contra HIV
- Resultados indeterminados podem ser causados por soroconversão parcial durante infecção aguda pelo HIV, infecção avançada pelo HIV com títulos reduzidos de anticorpos contra p24 ou infecção pelo HIV-2
- Outras causas de resultado indeterminado em pessoas não infectadas pelo HIV são:
 - Aloanticorpos de reação cruzada na gravidez
 - Autoanticorpos (colagenoses, doenças autoimunes e neoplasia maligna)
 - Recebimento de vacina experimental contra HIV-2
 - Vacinação contra *influenza*.

HIV-1 – determinação quantitativa do RNA (carga viral) (ensaio molecular)

► Definição

- O ensaio de carga viral de HIV-1 mede a quantidade de RNA do HIV-1 no plasma de indivíduos infectados pelo HIV-1. Uma cópia de RNA do HIV-1 equivale a $1,7 \pm 0,1$ UI com base no primeiro padrão internacional da OMS para RNA de HIV-1 para técnicas baseadas em ácidos nucleicos (NAT) (NIBSC 97/656)
- **Valor de referência:** não detectado quando o resultado está abaixo do nível de detecção do ensaio.

► Uso

- Métodos
 - Ensaio de DNA ramificado (bdNA; Siemens): tecnologia de amplificação de sinal que detecta a presença de ácidos nucleicos específicos por medida do sinal gerado por sondas de DNA ramificadas marcadas; método fidedigno que oferece resultados homogêneos no limite máximo do ensaio
 - PCR em tempo real: a transcrição reversa é seguida por amplificação e quantificação da molécula de DNA de interesse; geralmente oferece

maior amplitude de quantificação e menor limite de detecção que o método de bDNA

- Usado durante o tratamento de indivíduos infectados pelo HIV-1 submetidos a terapia antiviral.

► Limitações

- Inibidores de PCR na amostra podem levar à subestimativa da quantificação viral ou a resultados falso-negativos em casos raros.

■ Lavado broncoalveolar (LBA) – cultura quantitativa de

► Definição e uso

- A cultura bacteriana quantitativa de líquido de LBA geralmente destina-se à avaliação de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV). Essas culturas devem ser consideradas na avaliação de pacientes intubados com anormalidades pulmonares compatíveis com PAV; são avaliadas em comparação com limiares estabelecidos pelo laboratório em conjunto com os médicos
- O diagnóstico de PAV é difícil e exige uma associação de exames clínicos, de imagem e laboratoriais. As culturas são mais úteis em termos de informações que ajudam a limitar a terapia antimicrobiana de amplo espectro prolongada por meio de redução progressiva do tratamento empírico na suspeita de PAV
- O exame histopatológico dos tecidos e a cultura quantitativa da peça de biópsia são considerados o “padrão-ouro” no diagnóstico
- Método
 - Uma fração do líquido de LBA é usada para inoculação dos meios e/ou preparar diluições em solução salina para a inoculação dos meios. Volumes conhecidos da amostra (ou diluição da amostra) são inoculados em ágar sangue de carneiro, ágar chocolate e ágar de MacConkey (e em outros meios, quando necessário, para patógenos raros, como *Legionella*)
 - Os meios são incubados de acordo com o protocolo padronizado do laboratório
- A concentração de cada tipo de microrganismo é calculada usando-se a contagem de colônias em meio sólido, o volume inoculado em meios sólidos e a diluição da amostra original
- **Tempo total:** incubação por 48 h. É necessário mais tempo para realizar o isolamento do patógeno, a identificação, prova de sensibilidade e caracterização adicional, quando for o caso.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- As amostras de LBA são coletadas por médico treinado de acordo com procedimentos padronizados. O procedimento e o posicionamento da extremidade podem ser feitos por observação direta ou “às cegas” através de um tubo traqueal (mini-LBA)
- O retorno do procedimento deve ser de 10 a 100 mL, com retirada de amostra de aproximadamente 1 mL das secreções alveolares
- É preciso transportar as amostras ao laboratório o mais rápido possível, usando protocolos padronizados para cultura bacteriana.

► Interpretação

- As culturas são interpretadas de acordo com a identificação do microrganismo isolado, a quantidade de microrganismos isolados em cultura e o achado de outra flora, sobretudo flora endógena de baixa patogenicidade
- É frequente a observação de pequena quantidade ($< 10^4$ unidades formadoras de colônia [UFC]/mL) de flora endógena das vias respiratórias superiores
- Podem ser obtidos resultados positivos. Em pacientes com pneumonia, espera-se o crescimento de um patógeno respiratório em concentração $> 10^4$ UFC/mL no LBA obtido sob orientação visual ($> 10^5$ a 10^6 no mini-LBA obtido às cegas).
- **Resultado negativo:**
 - As culturas falso-negativas podem ser consequência de terapia antimicrobiana prévia
 - A detecção de pneumonia por alguns patógenos exigentes pode demandar inoculação em meios especiais
 - A contaminação intensa da amostra por flora endógena pode mascarar o crescimento do patógeno causador.

► Limitações

- A cultura quantitativa de LBA tem desempenho moderado a bom, com VPP de 83 a 91% e VPN de 87 a 89%
- O achado de microrganismos intracelulares em $> 5\%$ das células está associada a maior especificidade

• Armadilhas comuns:

- O valor preditivo das culturas é muito diminuído em pacientes submetidos a qualquer antibioticoterapia antes do procedimento
- As amostras de lavado brônquico (LB), coletadas por broncoscopia não encunhada, podem substituir a amostra de LBA. As amostras de LB geralmente têm pequeno volume (< 10 mL) e são mais propensas à contaminação por flora endógena das vias respiratórias superiores
- As espécies de *Candida* são contaminantes comuns e a identificação das espécies não deve fazer parte da rotina.

► Leitura sugerida

Carroll KC. Laboratory diagnosis of lower respiratory tract infections: controversy and conundrums. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3115–3120.

Koenig SM, Truitt JD. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:637–657.

■ Legionella – pesquisa de antígeno

► Definição

- A legionelose abrange duas síndromes clínicas causadas por bactérias do gênero *Legionella* – doença dos legionários e febre de Pontiac. A doença dos legionários é considerada uma pneumonia atípica. A *Legionella pneumophila* é responsável por aproximadamente 90% das infecções. A maioria é causada por *L. pneumophila* do sorogrupo 1. Embora várias manifestações clínicas proeminentes sejam típicas de infecção por *Legionella*, nenhuma delas é patogênica ou altamente específica. Portanto, os exames laboratoriais que usam métodos especializados para *Legionella* devem ser considerados em todos os pacientes hospitalizados com pneumonia adquirida na comunidade
- A cultura para espécies de *Legionella* é o exame laboratorial mais importante. O teste de detecção de antígenos urinários é rápido, sensível e específico, mas só é útil no diagnóstico de infecção por *L. pneumophila* tipo 1. A associação entre a cultura de uma amostra apropriada das vias respiratórias e o teste de detecção de antígenos urinários é a conduta ideal para o diagnóstico. Os testes sorológicos geralmente são muito menos úteis para o diagnóstico de um paciente individual. Embora existam testes que usam PCR, até hoje eles não ultrapassaram a sensibilidade da cultura do microrganismo
- **Valores de referência:** negativo.

► Uso

- Em conjunto com a cultura para o diagnóstico presuntivo de doença dos legionários atual ou passada (*L. pneumophila* do sorogrupo 1).

► Interpretação

- **Positivo:** positivo presuntivo para antígeno de *L. pneumophila* do sorogrupo 1 na urina, sugerindo infecção atual ou passada
- **Negativo:** negativo presuntivo para antígeno de *L. pneumophila* do sorogrupo 1 na urina, sugerindo inexistência de infecção recente ou atual. Não se pode excluir a infecção por *Legionella*, já que outros sorogrupos e espécies podem causar doença, o antígeno pode não estar presente na urina na infecção inicial, e o nível de antígeno presente na urina pode estar abaixo do limite de detecção do teste.

► Limitações

- Não existe um exame laboratorial de confirmação da doença dos legionários. Os resultados dos métodos de cultura, sorologia e detecção de antígeno podem ser todos úteis, em conjunto com os achados clínicos, para o diagnóstico
- O teste de detecção de antígeno de *Legionella* não detecta infecções causadas por outros sorogrupos de *L. pneumophila* e por outras espécies de *Legionella*. A cultura é recomendada quando há suspeita de pneumonia para detectar outros agentes etiológicos além de *L. pneumophila* do sorogrupo 1 e para recuperar *L. pneumophila* do sorogrupo 1 quando o antígeno não é detectado
- A excreção de antígeno de *Legionella* na urina pode variar em cada paciente. A excreção de antígeno pode começar apenas 3 dias após o início dos sintomas e persistir por até 1 ano depois
- O resultado positivo do teste de detecção de antígeno de *Legionella* na urina pode ser causado por infecção atual ou passada e, portanto, não é definitivo para infecção se não houver evidências corroborantes.

Legionella (exclusão) – cultura para

► Uso

- Esse exame é solicitado para o diagnóstico de legionelose por cultura de amostras do paciente, geralmente das vias respiratórias inferiores. Pode ser solicitado para avaliar pacientes com pneumonia atípica compatível com legionelose. Exames especiais, geralmente feitos fora dos laboratórios de microbiologia clínica, são necessários para avaliação de culturas de amostras coletadas no ambiente para isolamento de espécies de *Legionella*
- Método:
 - Todas as amostras devem ser inoculadas em ágar BCYE não seletivo e seletivo. Usam-se antibióticos em BCYE seletivo para inibir a flora não *Legionella*
 - Nas amostras com tendência à contaminação intensa por flora endógena, recomenda-se a inoculação de outras culturas depois da lavagem com solução de ácido clorídrico e KCl 0,2 M (pH = 2,2) para melhorar o isolamento de *Legionella*. Depois da lavagem com ácido, as alíquotas são inoculadas em meios BCYE seletivo e não seletivo, da mesma maneira que as amostras não lavadas
- **Tempo total:** as culturas são inspecionadas por até 7 dias depois da inoculação. É necessário mais tempo após o isolamento para confirmação e caracterização adicional.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- As amostras devem ser enviadas no início da fase aguda da infecção
- Amostras de escarro (expectorado ou induzido), LBA, escovado brônquico, biopsia pulmonar ou aspirado traqueal geralmente são enviadas para cultura a fim de descartar *Legionella*
- Recomenda-se o envio de várias amostras para aumentar a sensibilidade da detecção, porque a eliminação desse patógeno intracelular pode ser intermitente
- Às vezes, são enviadas amostras de sangue, de valva cardíaca ou de outros tipos quando há suspeita de legionelose extrapulmonar. (Se houver suspeita de endocardite por *Legionella*, avise o laboratório porque é necessário usar técnicas especiais de processamento e cultura.)

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo. Como a eliminação de *Legionella* pode ser intermitente, uma cultura negativa não descarta legionelose
- **Resultado positivo:** microrganismos isolados em culturas de *Legionella* têm de ser confirmados como espécies de *Legionella* por outros exames e caracterização.

► Limitações

- Em geral, *Legionella* é encontrada em baixas concentrações em amostras do paciente. As amostras extrapulmonares não são fidedignas para isolamento de *Legionella*
- Uma vez que a sensibilidade das culturas é limitada para o diagnóstico definitivo de legionelose, recomendam-se outras técnicas de diagnóstico para avaliação do paciente. O teste de detecção de antígeno de *Legionella* na urina pode propiciar a detecção sensível de infecções causadas por *L. pneumophila* do sorotipo 1. A sorologia específica pode ser útil, sobretudo quando o diagnóstico é cogitado depois da fase mais aguda da infecção. A IFD de amostras para *Legionella* tem fidedignidade limitada e não é recomendada para uso rotineiro
- **Armadilhas comuns:**
 - Os critérios de rejeição aplicados a amostras de escarro para culturas bacterianas de rotina não devem ser aplicados às amostras enviadas para cultura de *Legionella*
 - A *Legionella* pode estar presente em baixíssimas concentrações nas secreções respiratórias. Portanto, amostras de LBA e escovado brônquico devem ser diretamente inoculadas em meios BCYE antes do preparo de diluições para culturas bacterianas quantitativas.

Líquido cerebrospinal (LCS) – cultura de

► Definição e uso

- A cultura do LCS é usada para diagnóstico específico de meningite bacteriana. Os pacientes costumam apresentar cefaleia intensa, febre, rigidez de nuca e sinais de irritação meníngea, alterações do estado mental e sinais de toxemia
- Método
 - O LCS é inoculado em ágar sangue de carneiro e chocolate e incubado em ambiente aeróbico. Pode-se inocular em caldo
 - Meios ou condições de cultura especiais podem ser usados nos casos de meningite não adquirida na comunidade, como as infecções associadas a traumatismo e a implantes protéticos

- **Tempo total:** as culturas são incubadas por 96 h. É necessário mais tempo para identificação do isolado, prova de sensibilidade e caracterização adicional, quando for o caso.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- O LCS é aspirado com agulha depois do preparo do local da punção segundo a mesma técnica usada para esterilização cirúrgica
- O líquido é transportado em frasco ou tubo estéril bem vedado
- O LCS deve ser transportado em temperatura ambiente; não refrigere nem congele as amostras para transporte
- As amostras enviadas para cultura bacteriana também são aceitáveis para coloração e cultura para fungos ou micobactérias, detecção de antígenos e VDRL, se o volume de líquido for suficiente.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** ausência de crescimento. As culturas falso-negativas podem ser causadas por baixa concentração de patógenos no LCS, sobretudo quando o volume das amostras é pequeno ou em caso de antibioticoterapia prévia
- **Resultado positivo:** a cultura de LCS positiva confirma um diagnóstico específico de meningite. Culturas falso-positivas podem ser causadas por flora endógena se não houver desinfecção adequada do local de punção cutânea. A maioria dos patógenos bacterianos causa aumento da contagem de leucócitos (predomínio de PMN), aumento de proteína e diminuição da glicose nas amostras de LCS de pacientes com meningite bacteriana aguda.

► Limitações

- Com frequência, nos pacientes com sinais e sintomas de meningite, a etiologia contemplada é ampla, exigindo vários exames diferentes para diagnóstico
- O volume de LCS enviado geralmente é insuficiente para a sensibilidade ideal dos diversos exames solicitados.

Marcadores de hepatite

■ Vírus da hepatite A – anticorpos anti-HAV (IgM e total)

► Definição

- A detecção de anticorpos específicos anti-HAV, tanto IgG quanto IgM, ocorre no início da infecção aguda, e a IgG persiste durante anos. O diagnóstico de infecção por HAV exige positividade para IgM. O HAV nunca causa infecção crônica, mas às vezes há recaídas agudas
- **Valores de referência:** negativo.

► Uso

- Indicado, em conjunto com outras informações sorológicas e clínicas, como recurso no diagnóstico laboratorial clínico de indivíduos com infecção aguda ou passada pelo vírus da hepatite A
- Auxilia na identificação de indivíduos suscetíveis ao HAV antes da vacinação contra HAV.

► Limitações

- O ensaio total detecta a presença de anti-HAV total (IgG e IgM combinadas). O resultado positivo indica que o paciente teve hepatite A recentemente ou no passado
- Anticorpos IgM contra HAV são detectados logo depois do início dos sinais e/ou sintomas. A persistência da resposta de IgM varia muito, com detecção de IgM específica por menos de 1 mês em alguns casos até mais de 1 ano em outros. Na maioria dos casos, os anticorpos IgM contra HAV persistem durante 3 a 6 meses e depois disso caem a níveis indetectáveis.

■ Vírus da hepatite B – anticorpo contra o antígeno de superfície (anti-HBs)

► Definição

- O achado de anti-HBs ($> 12 \text{ mUI/mL}$) no soro geralmente significa proteção contra a hepatite B. Na infecção natural pelo vírus da hepatite B, o anti-HBs geralmente aparece no soro várias semanas depois do desaparecimento do HBsAg
- Também é conhecido como HBsAc, anticorpo contra o antígeno Austrália e anticorpo anti-HBV
- **Valores de referência:**
 - $< 5,00 \text{ mUI/mL}$: negativo
 - $\geq 5,00 \text{ mUI/mL}$ e $< 12,0 \text{ mUI/mL}$: indeterminado
 - $\geq 12,0 \text{ mUI/mL}$: positivo.

► Uso

- Identificação da exposição atual e prévia ao HBV
- Verificação de imunidade adequada após vacinação contra hepatite B.

► Interpretação

Valores elevados

- Recuperação de infecção aguda ou crônica por HBV ou imunidade adquirida por vacinação contra HBV
- Resultados positivos (níveis quantitativos de anti-HBs $\geq 12 \text{ mUI/mL}$) indicam imunidade adequada à hepatite B em consequência de infecção prévia por HBV ou vacinação contra HBV
- Rastreamento de indivíduos com alto risco de exposição, como pacientes de hemodiálise, pessoas com vários parceiros sexuais, pessoas com história pregressa de outras DST, usuários de drogas ilícitas IV, lactentes cujas mães são infectadas, indivíduos residentes em instituições de longa permanência ou unidades correcionais, profissionais da área de saúde e funcionários do serviço público que tenham contato com sangue e hemoderivados.

Valores diminuídos

- Resposta imune inadequada à vacinação contra HBV.

► Limitações

- O anti-HBs adquirido passivamente (ou seja, transfusão de sangue total ou plasma, tratamento recente com imunoglobulina) pode produzir resultado positivo sem indicação de imunidade permanente contra infecção por HBV
- Os níveis de anti-HBs por hepatite B prévia ou vacinação prévia contra HBV podem cair e se tornar indetectáveis com o passar do tempo
- Inútil no diagnóstico de infecção aguda por HBV
- Coexistência de HBsAg/anti-Hbs em 24% dos pacientes. Na maioria dos casos, os anticorpos não conseguem neutralizar os vírions circulantes. Esses pacientes são considerados portadores.

■ Vírus da hepatite B – antígeno de superfície (HBsAg)

► Definição

- Característica sorológica da infecção por HBV. Primeiro marcador sorológico a aparecer (1 a 10 semanas após a exposição aguda). Nos pacientes que se recuperam, é indetectável depois de 4 a 6 meses. Persistente por > 6 meses na infecção crônica
- **Valores de referência:** negativo.

► Uso

- Diagnóstico de hepatite B aguda, recente ou crônica
- Identificação do portador crônico do vírus da hepatite B.

► Limitações

- Indivíduos, sobretudo neonatos e crianças, vacinados recentemente contra hepatite B podem apresentar resultado positivo transitório do teste de HBsAg em razão da alta dose de HBsAg usado na vacina em relação à massa corporal
- Algumas mutações raras acarretam resultados falso-negativos. Nesses casos suspeitos, a existência do vírus pode ser inferida por dosagem de anti-HBc, anticorpos contra antígenos de superfície e DNA do HBV
- As amostras com teste inicialmente reativo, mas negativo (não confirmado) no segundo exame de HBsAg provavelmente contêm anticorpos de reação cruzada com outros distúrbios infecciosos ou imunológicos. É recomendável repetir o exame posteriormente, quando houver indicação clínica.

■ Vírus da hepatite B – anticorpo contra o antígeno central (anti-HBc; total e IgM)

► Definição

- Os anticorpos contra o antígeno central da hepatite B surgem pouco depois do início dos sintomas de hepatite B e logo depois do surgimento de HBsAg. A princípio, o anti-HBc é constituído quase que apenas da classe IgM, seguido pelo surgimento de IgG anti-HBc, que não é detectada por nenhum exame comercializado
- A pesquisa de anticorpos totais anti-HBc, que detecta tanto IgM quanto IgG, e a pesquisa de anticorpos IgM anti-HBc, podem ser os únicos marcadores de uma hepatite B recente detectável no “período de janela”. O período de janela começa com o desaparecimento do HBsAg e termina com o surgimento de anticorpos contra HBsAg. O nível total de anticorpos anti-HBc pode ser o único marcador sorológico remanescente anos após a exposição à hepatite B
- **Valores de referência:** negativo.

► Uso

- Diagnóstico diferencial de hepatite; diagnóstico de hepatite B recente ou passada
- Determinação de hepatite B oculta em portadores de HBV saudáveis com testes negativos para HBsAg, anti-HBs, IgM anti-HBc, HBeAg e anticorpos contra HBeAg.

► Interpretação

Valores elevados

- Hepatite B aguda, crônica ou passada resolvida.

Valores diminuídos

- Achado normal.

► Limitações

- O resultado positivo da pesquisa de anticorpos totais anti-HBc deve ser correlacionado com os outros marcadores sorológicos do HBV, enzimas hepáticas elevadas, sinais e sintomas clínicos e história de fatores de risco
- Às vezes, são encontrados baixos níveis de anticorpos IgM contra o antígeno central na hepatite B crônica, sobretudo durante exacerbações da atividade e em períodos de conversão de antígeno positivo para anticorpo positivo
- Neonatos (< 1 mês de vida) com resultado positivo de anti-HBc total por esse método devem ser submetidos à pesquisa de IgM anti-HBc para excluir a possibilidade de resultados falso-positivos causados por anti-HBc total materno. A repetição da pesquisa de anti-HBc total após 1 mês também é recomendada nesses neonatos.

■ Vírus da hepatite Be – antígeno e anticorpo anti-e (HBeAg e anti-HBe)

► Definição

- O achado de HBeAg no soro indica replicação ativa do vírus e geralmente está associada ao DNA do HBV. A soroconversão de HBeAg para anti-HBe é precoce em pacientes com infecção aguda e ocorre antes da soroconversão de HBsAg para anti-Hbs. No entanto, a soroconversão de HBeAg pode demorar anos a décadas na infecção crônica. A soroconversão de HBeAg para anti-HBe geralmente está associada ao desaparecimento do DNA do HBV no soro
- O achado de HBeAg no soro geralmente indica que não há mais replicação do vírus
- **Valores de referência:** negativo.

► Uso

- Diagnóstico e monitoramento da infectividade do HBV
- Reconhecimento da resolução da infecção pelo vírus da hepatite B com soroconversão de HBeAg para anti-HBe.

► **Interpretação**

- Aumentado na hepatite B.

► **Limitações**

- A persistência de HBeAg está associada à hepatopatia crônica
- O achado de HBeAg indica a existência de HBV infeccioso no soro, mas sua ausência na conversão para anti-HBe não descarta infectividade, sobretudo nas pessoas infectadas por outros genótipos além do A
- Durante o estado positivo para HBeAg, geralmente 3 a 6 semanas, os pacientes com hepatite B correm maior risco de transmitir o vírus para seus contactantes, inclusive bebês nascidos durante esse período. A exposição ao soro ou líquido corporal positivo para HBeAg e HBsAg está associada a risco 3 a 5 vezes maior de infectividade do que quando apenas HBsAg é positivo
- As linhagens negativas para HBeAg respondem de maneira semelhante ao tratamento antiviral
- Agora se recomenda a dosagem de DNA do HBV, principalmente em pessoas com elevação de ALT, mas HBeAg negativo.

■ **Vírus da hepatite C – anticorpo contra (anti-HCV)**

► **Definição**

- Atualmente se sabe que o HCV é o agente etiológico na maioria dos casos de hepatite hematogênica não A e não B, se não em todos. O achado de anti-HCV indica que um indivíduo pode ter sido infectado por HCV e ser capaz de transmitir o vírus
- Também é conhecido como anticorpo contra HCV, hepatite não A, não B
- **Valores de referência:** negativo.

► **Uso**

- Rastreamento de hepatite C passada (resolvida) ou crônica.

► **Interpretação**

Valores elevados

- Infecção por hepatite C: exposição atual e passada.

Valores diminuídos

- Achado normal.

► **Limitações**

- O achado de anticorpos contra HCV no soro não significa imunidade protetora. Os resultados falso-positivos do anti-HCV são raros em algumas situações clínicas, porque a maioria das pessoas examinadas apresenta evidências de hepatopatia e o rastreamento tem sensibilidade e especificidade elevadas. No entanto, observam-se resultados falso-positivos nas populações com baixa prevalência de infecção por HCV. Isso interessa quando o exame é realizado em pessoas assintomáticas sobre as quais não há informações clínicas, quando se faz o primeiro exame para detecção de infecção por HCV e quando o exame é usado para determinar a necessidade de acompanhamento pós-exposição
- Todas as amostras positivas para anticorpos anti-HCV exigem exames de confirmação sorológicos (RIBA) ou de ácidos nucleicos de acordo com o algoritmo recomendado pelo CDC
- Os testes anti-HCV e RIBA geralmente não se tornam positivos durante uma infecção aguda; assim, é necessário repetir o exame vários meses mais tarde se o RNA do HCV for negativo
- O teste sorológico para HCV não é útil na detecção de infecção inicial/aguda por HCV, e não é útil na diferenciação entre hepatite C passada (resolvida) e crônica
- Os lactentes cujas mães estão infectadas por HCV podem ter anti-HCV falso-reativo em razão da transferência placentária de anticorpos IgG anti-HCV maternos. O teste de anticorpos anti-HCV não é recomendado antes de pelo menos 18 meses de idade nesses lactentes
- Pode continuar negativo na imunossupressão e na insuficiência renal, embora este pareça ser um achado raro.

■ **Vírus da hepatite C – antígeno**

► **Definição**

- Esse exame, que detecta uma proteína de 21 kDa produzida por uma região estável do genoma de HCV, pode ser usado em pesquisas para auxiliar o diagnóstico de infecção por HCV. É um importante componente do capsídeo viral. Não está claro se circula livremente ou se está apenas nas partículas virais. Existe um imunoensaio comercial para detecção do antígeno de HCV que é usado em pesquisas
- Há forte correlação entre o nível de HCV e o RNA do HCV
- **Valores de referência:** negativo.

► **Uso**

- Previsão de resposta virológica persistente no início do tratamento (4 semanas), com desempenho ideal no 3º mês
- A determinação dos níveis séricos totais de antígeno central do HCV é uma alternativa acurada e fidedigna ao RNA do HCV para monitorar e prever o resultado em pacientes tratados com associação de peginterferona/ribavirina.

► **Interpretação**

- Aumentado na exposição ao vírus da hepatite C.

► **Limitações**

- Não tem sensibilidade na detecção inicial
- A sensibilidade do antígeno do HCV é semelhante na infecção por todos os genótipos de HCV.

Vírus da hepatite C (HCV) – genotipagem

► Definição

- A genotipagem do HCV identifica os genótipos 1 a 6 de HCV em amostras de soro humano ou de plasma com EDTA. A disponibilidade de informações sobre o subtipo depende do método usado para teste. Os métodos diferem na capacidade de determinar o genótipo de amostras com baixa carga viral ou infecção mista
- **Valores de referência:** negativo.

► Uso

- Métodos:
 - Invader (Third Wave)
 - True Gene (Bayer)
 - LiPA (Innogenetics)
 - TaqMan (Abbot Diagnostics)
 - Sequenciamento *home brew*
- A genotipagem do HCV deve ser usada no manejo de indivíduos infectados por HCV submetidos à terapia antiviral.

► Limitações

- A genotipagem pode ser impossível em amostras com baixa carga viral
- Os métodos de sequenciamento são menos efetivos do que os métodos de hibridização na genotipagem de amostras com genótipos mistos.

Vírus da hepatite C (HCV) – *immunoblot* recombinante (RIBA) de Chiron

► Definição

- O Chiron RIBA HCV SIA é um ensaio *immunoblot* em fita para anticorpos contra HCV, o agente etiológico da hepatite não A, não B
- É um método qualitativo de classificação de imunorreatividades específicas no soro ou no plasma contra antígenos recombinantes codificados do HCV e peptídeos sintéticos codificados do HCV que foram imobilizados como bandas distintas em fitas de teste de nitrocelulose.

► Uso

- Usado como exame de segundo nível para caracterizar a especificidade da resposta imune de uma pessoa às proteínas constituintes do HCV mediante identificação da existência, do nível relativo e do padrão de reatividade a todo o conjunto das proteínas virais
- Usado rotineiramente como teste de confirmação para especificidade da soroconversão, depois de um teste de rastreamento mais sensível, porém menos específico para reatividade geral ao HCV.

► Interpretação

- Grau de reatividade: as reações da amostra com bandas de antígeno do HCV são classificadas inicialmente em termos de intensidade relativa da reação em comparação com a intensidade de reação às bandas de controle com IgG diminuída e elevada incorporadas às fitas. Um grau de reatividade de “1+” ou maior significa reatividade da amostra pelo menos igual àquela de controle com IgG diminuída
- Interpretação do teste
 - **Positivo:** grau de reatividade de “1+” ou maior em pelo menos duas das quatro bandas de HCV clinicamente importantes – correspondentes aos antígenos NS5, c33c e peptídeos c22(p)p24, c100(p)/5-1-1(p)
 - **Indeterminado:** grau de reatividade de “1+” ou maior em apenas uma das quatro bandas de HCV, ou grau de “1+” ou maior para a banda hSOD (superóxido dismutase humana) em conjunto com um grau “1+” ou maior em pelo menos uma das quatro bandas do HCV
 - **Negativo:** ausência de bandas reativas com grau de “1+” ou maior, ou grau de “1+” ou maior para a banda hSOD.

► Limitações

- Como todo exame de segundo nível, o valor preditivo positivo (VPP) do método de Chiron RIBA é uma função da probabilidade *a priori* da doença por critérios clínicos, enquanto o valor preditivo negativo (VPN) não é tão bem definido em razão da variabilidade da resposta imune nos indivíduos infectados
- A reatividade anti-HCV pode ser indetectável nos estágios iniciais da infecção. O achado de anti-HCV indica infecção passada ou presente por HCV, mas não constitui necessariamente um diagnóstico definitivo de hepatite não A, não B. Recomenda-se que indivíduos com resultados “indeterminados” sejam testados novamente depois de 6 meses usando a amostra original *além de* uma amostra recente. Uma amostra reativa por um teste de rastreamento anti-HCV licenciado, mas negativa pelo método de Chiron RIBA não exclui a possibilidade de infecção por HCV.

Vírus da hepatite C (HCV), determinação quantitativa do RNA (carga viral): ensaio molecular

► Definição

- O ensaio de carga viral de HCV mede a quantidade de RNA do HCV no plasma de indivíduos infectados. O teste de HCV é padronizado de acordo com o primeiro padrão internacional da OMS para RNA de HCV para ensaios por tecnologia de amplificação de ácido nucleico (NIBSC código 96/790)
- **Valores de referência:** não detectado quando o resultado está abaixo do nível de detecção do ensaio.

► Uso

- Métodos
 - Ensaio de DNA ramificado (bdNA; Siemens): tecnologia de amplificação de sinal que detecta ácidos nucleicos específicos por medida do sinal gerado por sondas de DNA ramificadas marcadas; método fidedigno que oferece resultados homogêneos no limite superior do ensaio
 - PCR em tempo real: transcrição reversa seguida por amplificação e quantificação da molécula de DNA de interesse; geralmente oferece maior amplitude de quantificação e menor limite de detecção que o método de bdNA
- Usado durante o tratamento antiviral de indivíduos infectados por HCV.

► Limitações

- Inibidores de PCR na amostra podem levar à subestimativa da quantificação viral ou a resultados falso-negativos em casos raros.

Vírus da hepatite D (HDV; hepatite delta) – anticorpo anti-HDV

► Definição

- O HDV é um agente subviral cujo ciclo de vida depende do HBV; portanto, não há infecção por HDV na ausência de infecção por HBV
- **Valores de referência:** negativo.

► Uso

- Diagnóstico de infecção concomitante por HDV em pacientes com infecção aguda fulminante por HBV (coinfecção aguda), infecção crônica por HBV ou exacerbação aguda de infecção crônica por HBV conhecida (superinfecção por HDV).

► Interpretação

- Valores elevados na hepatite D passada ou atual.

► Limitações

- O papel da pesquisa de anticorpos contra HDV é controverso porque a incidência de infecção por HDV caiu muito nos EUA com o uso da vacina contra HBV
- O tratamento com interferona pode reduzir os níveis de anticorpos
- Esse exame só deve ser solicitado em caso de hepatite B aguda ou crônica.

Vírus da hepatite E (HEV) – anticorpos anti-HEV (IgM e IgG)

► Definição

- O HEV é um vírus pequeno e sem envoltório que causa infecção aguda, geralmente autolimitada e de transmissão orofecal. O HEV é endêmico no sudeste e no centro da Ásia, com vários surtos observados no Oriente Médio, nas regiões norte e oeste da África e no México. Nos países desenvolvidos, a infecção por HEV acomete principalmente pessoas que tenham viajado para regiões de doença endêmica
- A transmissão do HEV também pode ser parenteral. A transmissão direta por contato interpessoal é rara. A taxa de mortalidade é excepcionalmente alta (cerca de 20%) em pacientes infectadas no terceiro trimestre de gravidez. Não existe portador de HEV
- A viremia e a eliminação de vírus ocorrem na fase pré-ictérica e duram até 10 dias durante a fase clínica. Depois de um período de incubação que varia de 15 a 60 dias, os pacientes infectados por HEV desenvolvem sintomas de hepatite com o surgimento de anticorpos IgM anti-HEV no soro, seguidos por anticorpos IgG anti-HEV detectáveis em alguns dias. A IgM anti-HEV continua positiva por até 6 meses após o início dos sintomas, enquanto os níveis de IgG anti-HEV geralmente persistem por anos após a infecção. A IgG anti-HEV é o marcador sorológico de escolha para diagnóstico de infecção passada por HEV
- **Valores de referência:** negativo.

► Uso

- Anticorpos IgM anti-HEV: diagnóstico de hepatite E aguda ou recente (< 6 meses)
- Anticorpos IgG anti-HEV: diagnóstico de hepatite E passada.

► Interpretação

- Valores elevados na hepatite E passada ou atual.

Micobactérias (BAAR, TB) – cultura para

► Definição

- Amostras de pacientes infectados devem ser enviadas para cultura de micobactérias quando há suspeita específica de micobactérias ou quando elas estiverem no diagnóstico diferencial de infecções graves. As micobactérias podem causar infecção aguda e crônica, localizada ou sistêmica, com coincidência significativa de sinais e sintomas com infecções fúngicas e outras infecções bacterianas
- A transmissão de micobactérias geralmente ocorre por via respiratória. As vias respiratórias inferiores são o local da maioria das infecções graves causadas por micobactérias, e *M. tuberculosis* é o patógeno mais comum nessas infecções. Outras espécies de micobactérias, inclusive outras espécies do complexo *M. tuberculosis* e do complexo *M. avium* (MAC), podem causar infecções pulmonares crônicas
- Os microrganismos podem se disseminar do local de infecção primária e causar infecção localizada ou sistêmica. Quase todos os sistemas podem ser acometidos. O SNC, os ossos e as vias urinárias são locais comuns de infecção extrapulmonar. As micobactérias são isoladas das fezes, na maioria das vezes em pacientes com HIV, mas o papel das micobactérias como causadoras de infecção GI foi questionado
- As infecções superficiais por micobactérias, como o “granuloma de piscina” causado por *M. marinum*, e as infecções de feridas, causadas por micobactérias de crescimento rápido, podem ser consequência da inoculação direta de espécies ambientais diferentes de *M. tuberculosis*.

► Uso

- A cultura é usada para detectar micobactérias patogênicas causadoras de infecções e para obter microrganismos para prova de sensibilidade e caracterização adicional, como teste de clonalidade.

Método

- Os esfregaços para pesquisa de BAAR devem ser realizados em todas as amostras enviadas para cultura de micobactérias. A detecção de BAAR por esfregaço depende da concentração de micobactérias na amostra, avaliada pelo número de colônias que crescem em cultura. Aproximadamente 96% dos pacientes com TB pulmonar ativa e cultura positiva têm pelo menos um esfregaço positivo para BAAR quando se examinam três ou mais amostras coletadas do modo correto
- As amostras de líquido de grande volume devem ser concentradas, geralmente por centrifugação, e as amostras provavelmente contaminadas por flora endógena devem ser descontaminadas e concentradas antes da inoculação no meio. Como os procedimentos de descontaminação também podem ser tóxicos para micobactérias, alguns laboratórios podem fazer apenas a descontaminação de amostras que exibem crescimento em cultura bacteriana de rotina
- Meios líquidos e sólidos são inoculados. A maioria das culturas é incubada a 37°C; as culturas da pele ou de lesões superficiais também devem ser incubadas a 30 a 32°C para melhorar o isolamento de micobactérias patogênicas comuns nesses locais, como *M. marinum*, *M. ulcerans* e *M.*

haemophilum. As culturas são incubadas em CO₂ (3 a 10%). Os meios em caldo podem ser monitorados em plataformas automáticas, o que possibilita a detecção mais cedo e garante microrganismos para a identificação por testes genéticos moleculares. Meios sólidos transparentes à base de ágar, como os meios de Middlebrook, possibilitam isolamento sensível de *M. tuberculosis*, detecção precoce de “microcolônias” e identificação presuntiva preliminar por morfologia da microcolônia. É possível inocular meios seletivos, que contenham vários antibióticos, quando há probabilidade de contaminação intensa. Como as micobactérias patogênicas podem ser inibidas por meios seletivos, é indispensável incluir sempre meios não seletivos. Se houver suspeita de infecção cutânea ou superficial por *M. haemophilum* (hospedeiros imunocomprometidos), devem-se inocular meios suplementados com sangue, hemina (tira de fator X) ou citrato férrico de amônio. A inoculação de culturas paralelas, com exposição de uma cultura à luz e incubação da outra apenas no escuro, pode ser usada para avaliar as características da formação de pigmento

- Uma vez detectado e confirmado o crescimento de micobactérias, são realizados outros exames para identificação e prova de sensibilidade, quando apropriado
 - A velocidade de crescimento e a produção de pigmentos, inclusive a fotorreatividade, são usadas inicialmente para caracterizar micobactérias outras que não *M. tuberculosis* e ajudar a determinar os exames necessários para a identificação completa. A velocidade de crescimento até o surgimento de colônias maduras em subculturas de micobactérias isoladas é usada para identificação espécies de micobactérias de crescimento rápido
 - Novas tecnologias para a identificação definitiva de microrganismos isolados substituíram os testes bioquímicos e fenotípicos em muitos laboratórios. O teste de NAP (p-nitro-acetilamino-hidroxi-propiofenona) pode ser usado para identificação rápida de *M. tuberculosis*. Existem sondas de ácido nucleico para identificação do complexo *M. tuberculosis*, o complexo *M. avium* (MAC), *Mycobacterium kansasii* e *M. gordonae*. A tecnologia de sequenciamento de ácido nucleico está surgindo como ferramenta importante para identificação de micobactérias em laboratórios de referência
 - Com o auxílio de sistemas ideais de crescimento, identificação e prova de sensibilidade, devem-se fazer exames completos de identificação e prova de sensibilidade da maioria dos *M. tuberculosis* isolados nas 4 semanas depois do recebimento da amostra no laboratório.

Instruções especiais para coleta e transporte

- As amostras devem ser coletadas por meio de procedimentos que minimizem a contaminação pela flora endógena do paciente
- Como infecções rotineiras bacterianas, fúngicas e de outros tipos podem fazer parte do diagnóstico diferencial quando há suspeita de infecção por micobactérias, é preciso coletar volume de material infectado suficiente para todos os exames
- Para o diagnóstico de TB, devem-se enviar no mínimo três amostras de escarro para cultura. É preciso instruir muito bem os pacientes sobre a técnica correta de coleta de escarro
- As primeiras amostras matinais são preferidas em razão do acúmulo de secreções à noite. Devem-se enviar no mínimo 5 a 10 mL de escarro em cada amostra
- A coleta de escarro induzida por nebulização de solução salina hipertônica auxilia a detecção de TB pulmonar
- Não devem ser usadas coletas de escarro de 24 h
- Aspirados gástricos do início da manhã podem ser coletados de pacientes incapazes de produzir escarro, como crianças pequenas e idosos debilitados
- Deve-se enviar até cinco amostras da primeira urina da manhã no caso de suspeita de TB renal
- As técnicas de cultura de micobactérias por lise-centrifugação, bifásica e automática são ideais para amostras de sangue e medula óssea enviadas para detecção de doença sistêmica causada por micobactérias
- As amostras devem ser transportadas ao laboratório logo que possível em frascos estéreis bem vedados
- Caso haja necessidade de resultados da coloração para BAAR no mesmo dia, a amostra deve chegar ao laboratório com tempo suficiente para processamento (descontaminação e concentração) e interpretação do esfregaço
- Amostras para cultura de micobactérias não devem ser coletadas com *swabs*.

Tempo total

- A incubação das culturas pode levar até 8 semanas, embora as técnicas ideais garantam o crescimento de *M. tuberculosis* em 4 semanas na maioria das culturas positivas
- São necessárias várias semanas a mais para isolamento, identificação, antibiograma e caracterização adicional, quando for o caso.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** ausência de crescimento
- **Positivo:** o crescimento de micobactérias em cultura geralmente é muito específico para infecção por micobactérias. *M. gordonae* (bacilo da água corrente), no entanto, pode ser isolado em cultura, mas raramente está associado a doença; provavelmente seu crescimento é causado por contaminação da amostra, ou contaminação transitória do paciente, por microrganismos de fontes externas de água
- **Negativo:** a probabilidade de infecção por micobactérias após o teste é muito reduzida se as culturas forem negativas. No entanto, a detecção sensível depende do número de amostras enviadas, da qualidade e quantidade da amostra, da presença de flora contaminante e de outros fatores. A correlação dos resultados da cultura com as informações clínicas é crucial e pode ser recomendável a continuação do isolamento, enquanto se aguarda o resultado da cultura, dos pacientes quando há alta suspeita clínica, mesmo quando os esfregaços para BAAR forem negativos.

► Limitações

- A detecção de micobactérias patogênicas exige coleta meticulosa da amostra. A detecção sensível pode exigir três amostras ou mais. O resultado final do teste pode estar disponível apenas 2 meses depois da coleta; às vezes é preciso tomar decisões acerca da terapia empírica e da conduta antes de receber o resultado da cultura
- **Armadilhas comuns:** amostras de má qualidade e volume insuficiente de material para cultura são comuns e limitam a sensibilidade dos resultados.

► Outras considerações

- As espécies de micobactérias a seguir estão associadas a maior frequência à doença humana:
 - Complexo *M. tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. africanum* (raro), *M. bovis*, inclusive BCG, e *M. microti* (raro) – infecções pulmonares e outras infecções localizadas e doenças sistêmicas
 - Complexo *M. avium* (MAC): infecção sistêmica em pacientes imunocomprometidos, como pacientes com AIDS ou doença pulmonar crônica
 - *M. kansasii* – doença pulmonar
 - Crescimento rápido: *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus* – infecções de ferida, infecção localizada e sistêmica

- *M. scrofulaceum* – linfadenite cervical
- *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. haemophilum* – infecções cutâneas e superficiais
- *M. xenopi* – pulmonar
- *M. szulgai* (incomum) – pulmonar
- *M. genavense* – doença disseminada e GI em pacientes imunocomprometidos
- *M. celatum* (incomum) – pulmonar
- *M. malmoense* – pulmonar.

Microsporídios – pesquisa de

► Definição e uso

- Esse exame deve ser solicitado para avaliação de amostras de fezes em pacientes com diarreia e risco de infecção por microsporídios. É usado para detecção direta dos microsporídios parasitos intracelulares patogênicos
- Os esfregaços permanentes das fezes diarreicas são corados por técnicas tricrômicas modificadas (cromotrópico 2R) ou semelhantes
- Amostras frescas e conservadas são coletadas e transportadas ao laboratório de acordo com as recomendações para o exame parasitológico de fezes de rotina
- **Tempo total:** 24 a 72 h.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo.

► Limitações

- Podem ser necessárias várias amostras para o diagnóstico de infecções leves.

► Leitura sugerida

CLSI. *Procedures for the Recovery and Identification of Parasites From the Intestinal Tract; Approved Guideline*—2nd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.

Garcia LS, *Diagnostic Parasitology*, 5th ed. ASM Press (Washington, DC) 2007.

Mycobacterium tuberculosis – teste de liberação de interferona gama

► Definição e uso

- A infecção por *M. tuberculosis* pode apresentar-se com diversas síndromes, inclusive infecção aguda, infecção ativa, infecção latente e doença por reativação. O diagnóstico é feito por avaliação da apresentação clínica, avaliação do risco epidemiológico, estudos radiográficos, detecção de *M. tuberculosis* por cultura ou métodos de diagnóstico molecular e evidências de resposta do hospedeiro
- No passado, o teste cutâneo tuberculínico (PPD) era usado para detecção da resposta do hospedeiro, mas os recentes testes de liberação de interferona gama (IGRA), aprovados pela FDA, são um método alternativo para detecção de resposta imunológica aos antígenos de *M. tuberculosis*. Os IGRA podem ser usados na avaliação de TB latente ou TB ativa (aguda ou reativação).

Método

- Atualmente existem três IGRA aprovados pela FDA:
 - QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Austrália)
 - QuantiFERON-TB Gold In-tube (QFT-GIT) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Austrália)
 - Teste T-SPOT TB (TSPOT) (Oxford Immunotec Limited, Abingdon, Reino Unido)
- Esses testes medem a imunorreatividade dos leucócitos de um paciente quando estimulados por antígenos sintéticos encontrados em todas as linhagens de *M. tuberculosis*, mas inexistentes em linhagens de BCG. A imunorreatividade é medida pela concentração de interferona gama, ou pela quantidade de células produtoras de interferona gama, após a exposição de leucócitos viáveis a esses antígenos
- As vantagens dos IGRA são:
 - Exigem a presença do paciente apenas uma vez
 - Os resultados estão disponíveis em 24 h, o que facilita a avaliação do paciente e a investigação de contatos
 - O IGRA não estimula a reação imune em exames subsequentes
 - A vacinação por BCG prévia não causa reação falso-positiva do IGRA
- A avaliação da acurácia do IGRA depende da população estudada, do método de comparação e de outros fatores. Em geral, a sensibilidade é alta e comparável à do PPD. Os estudos sugerem que a especificidade é ligeiramente maior que a do PPD. Os IGRA podem ser usados e considerados prática de saúde pública e médica aceitável em todas as situações em que o CDC recomenda o PPD para auxiliar o diagnóstico de TB. Todavia, há situações em que o método preferido pode ser o IGRA ou o PPD
- O uso de PPD e IGRA como exame de rotina não é recomendado. Os dois testes, porém, podem ser aconselháveis em circunstâncias especiais
 - Se o teste primário inicial for negativo e:
 - O risco de desfecho desfavorável (doença grave ou progressiva) for alto, como em crianças pequenas ou pacientes infectados pelo HIV
 - A suspeita clínica de TB, com base em outros critérios, for alta
 - O resultado positivo de um segundo teste seria interpretado como sensibilidade aumentada e evidência de infecção
 - Se o teste primário inicial for positivo e:
 - Houver outras evidências de infecção que possam estimular a aceitação do diagnóstico pelo paciente e a adesão ao tratamento
 - Para excluir um resultado falso-positivo em pacientes com baixa probabilidade de infecção ou doença progressiva por *M. tuberculosis* com base em outros fatores
 - Para acompanhar resultados indeterminados ou questionáveis em pacientes nos quais não seja possível excluir a TB por outros fatores.

Instruções especiais para coleta e transporte

- As amostras têm de ser coletadas em tubos especificados pelo fabricante
- As amostras têm de ser coletadas rigorosamente de acordo com as instruções do fabricante

- As amostras têm de ser invertidas ou agitadas vigorosamente de acordo com as instruções do fabricante
- O transporte deve ser feito em temperatura ambiente. As amostras não devem ser refrigeradas nem congeladas durante o transporte.

Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo
- **Positivo:** resultados positivos sugerem que a infecção por *M. tuberculosis* é provável, mas não determina o estágio da infecção. Amostras reativas respaldam o diagnóstico de infecção aguda e ativa, infecção latente ou reativação de TB
- **Negativo:** a infecção por *M. tuberculosis* é improvável
- **Indeterminado ou limítrofe:** probabilidade incerta de infecção por *M. tuberculosis*. Exames alternativos ou sequenciais podem confirmar ou descartar o diagnóstico.

► Limitações

- As amostras têm de ser coletadas, transportadas, examinadas e interpretadas de acordo com protocolos compatíveis com os métodos aprovados pela FDA
- O desempenho do IGRA não foi avaliado adequadamente em algumas populações de pacientes, como gestantes, crianças, pacientes com neoplasia maligna e outras infecções crônicas, pacientes tratados com medicamentos que afetam a resposta imune e pacientes em terapia prolongada com agentes antituberculosos. É necessário analisar as limitações de cada exame, levando-se em conta a história do paciente, antes de solicitá-lo
- Resultados negativos não descartam o diagnóstico de TB
- Como em outros exames que avaliam a resposta imune do hospedeiro, é preciso levar em conta a imunocompetência do paciente ao interpretar o resultado, principalmente as respostas negativas
- O PPD é preferido para avaliação de crianças, principalmente abaixo de 5 anos
- A interpretação do resultado deve levar em conta outros dados do paciente
- As amostras têm de ser levadas ao laboratório e processadas dentro de 8 a 16 h, dependendo do IGRA usado
- Nos pacientes com TB latente, os IGRA não preveem quais pacientes desenvolverão doença por reativação
- Os IGRA são exames caros. O uso de IGRA, em comparação com o PPD, como método de primeira linha para o diagnóstico tem de ser decidido com base em vários fatores, entre eles a população de pacientes atendida, a provável adesão dos pacientes às consultas de acompanhamento, vacinação prévia com BCG e acesso ao processamento laboratorial a tempo
- Embora a interpretação dos IGRA não exija o retorno do paciente após 48 a 72 h, é necessário o acompanhamento nos casos de teste positivo; a avaliação complementar do paciente pode ser necessária para acompanhar a suspeita clínica de TB ativa ou latente
- O efeito da vacinação recente com vírus vivos sobre o desempenho dos IGRA não foi bem estudado. Portanto, os IGRA podem ser realizados antes, ou no mesmo dia, da vacinação com vírus vivos. Caso contrário, devem ser adiados por 4 a 6 semanas depois da vacinação
- O efeito da linfopenia nos IGRA é desconhecido
- **Armadilhas comuns:**
 - IGRA (e PPD) não são recomendados para pacientes com risco muito baixo de infecção por *M. tuberculosis*
 - Os antígenos usados nos IGRA (ESAT-6 e CFP-10) são encontrados em *Mycobacterium kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum* e várias outras espécies além do *M. tuberculosis*. A infecção por outras espécies de micobactérias deve ser cogitada, e excluída quando apropriado, em pacientes com resultados positivos de IGRA
 - O atraso no transporte ou o manuseio inadequado da amostra durante o transporte podem reduzir a viabilidade de linfócitos e acarretar resultados falso-negativos.

► Leitura sugerida

Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect mycobacterium tuberculosis infection—United States, 2010. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* Vol. 59, No. RR-5, June 25, 2010.

***Neisseria gonorrhoeae* – amplificação e detecção de ácidos nucleicos (urina, colo do útero, uretra)**

► Definição

- As técnicas de amplificação de ácido nucleico (AN) constituem a base para testes mais sensíveis para detecção de *N. gonorrhoeae* em amostras de urina e de material urogenital. As técnicas de cultura para detecção de *N. gonorrhoeae* exigem condições ideais de cultura celular e transporte, que muitas vezes não estão disponíveis na prática clínica.

► Uso

- *N. gonorrhoeae* – o exame de amplificação de AN pode ser usado para avaliação de pacientes sexualmente ativos com sinais e sintomas compatíveis com DST. Os exames de amplificação de AN comercializados podem ser usados com amostras de urina e de material urogenital. Não são validados para uso com outros tipos de amostras e não devem ser usados como único método na avaliação de estupro ou abuso sexual de crianças
- Várias técnicas de amplificação foram usadas em *kits* aprovados pela FDA para diagnóstico de infecção por gonococos (GC), entre elas amplificação mediada por transcrição (Gen-Probe, San Diego, CA), amplificação por deslocamento do filamento (BD Diagnostics-GeneOhm, San Diego, CA) e PCR (Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA). Também estão disponíveis exames combinados para detecção simultânea de *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*
- É preciso coletar e transportar as amostras de acordo com as instruções de *kits* específicos e usar os tipos de amostras para as quais o *kit* é validado
- **Tempo total:** 24 a 72 h.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo.

► Limitações

- **Armadilhas comuns:** uso de *swabs* errados para coleta da amostra, enchimento impróprio dos tubos para transporte de urina e envio de tipos impróprios de amostra.

► Outras considerações

- O CDC recomendou a confirmação de exames positivos para GC em pacientes de populações com prevalência baixa ou moderada (1 a 7%); no entanto, publicações recentes mostraram a utilidade clínica limitada dos resultados de exames de confirmação de rotina das amostras positivas. Caso seja necessário exame de confirmação, deve ser feito com outro tipo de teste ou sequência-alvo
- Os resultados do exame inicial das amostras podem ser “questionáveis”. Nesse caso, deve-se fazer o exame de confirmação. Esses exames podem ser feitos em nova amostra coletada do paciente ou na amostra original, de preferência com um exame que use técnica comparável, mas diferente (p. ex., cultura, teste de AN com outro alvo específico). É recomendável que amostras com resultados “questionáveis” ao exame inicial e resultados “negativos” ou “questionáveis” ao exame de confirmação sejam consideradas “questionáveis”, com solicitação de amostra de acompanhamento
- Os exames de amplificação de AN não são recomendados para avaliação de cura (dentro de 4 semanas de tratamento), porque o DNA pode ser detectável mesmo após a eliminação de microrganismos viáveis
- Os laboratórios que usam os exames de amplificação de AN devem avaliar a possibilidade de contaminação laboratorial e de exames falso-positivos por meio de testes de esfregaço (*wipe tests*) das superfícies no laboratório e monitoramento das taxas de infecção por GC detectadas por técnicas de amplificação de AN. (O aumento significativo das taxas pode ser causado por contaminação no laboratório e deve ser investigado.)

► Leitura sugerida

Moncada J, Donegan E, Schachter J. Evaluation of CDC-recommended approaches for confirmatory testing of positive *Neisseria gonorrhoeae* nucleic acid amplification test results. *J Clin Microbiol.* 2008;46:1614–1619.

Oxiúros – pesquisa de

► Definição

- Esse exame deve ser cogitado em pacientes, na maioria das vezes crianças, com prurido anal. Os transtornos do sono são comuns.

► Uso

- Esse exame é usado no diagnóstico de infecção entérica pelo parasito patogênico *Enterobius vermicularis* (oxiúro)
- Os ovos ou as fêmeas adultas são identificados em amostras coletadas da pele na região perianal. As amostras são coletadas com fita gomada transparente ou dispositivo comercializado para coleta de oxiúros. A face adesiva da fita ou do dispositivo de coleta é pressionada sobre a pele perianal. Como a fêmea sai do ânus para depositar os ovos durante a noite, a coleta deve ser feita no início da manhã, antes da evacuação e, de preferência, antes que o paciente se levante
- **Tempo total:** 24 a 48 h.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo
- **Resultado positivo:** geralmente observam-se ovos típicos de *E. vermicularis*. Às vezes, observa-se a fêmea adulta de *E. vermicularis*.

► Limitações

- A sensibilidade de um único exame é bastante baixa. Geralmente, o diagnóstico requer exame de várias amostras; o tratamento empírico da enterobíase pode ser uma opção mais custo-efetiva que o tratamento com base em diagnóstico específico
- **Armadilha comum:** o exame de apenas uma ou duas amostras geralmente resulta em diagnóstico falso-negativo.

Parasitos – exame macroscópico

► Definição e uso

- Às vezes, são isolados grandes parasitos patogênicos dos pacientes. Os exemplos incluem proglótides isoladas ou cadeias de segmentos de tênias, oxiúros ou *Ascaris*
- Esse exame é usado na identificação visual de parasitos
- As amostras enviadas geralmente são de parasitos expelidos espontaneamente e coletados pelos pacientes
- O parasito é examinado a olho nu ou ao microscópio de pequeno aumento, como o estereomicroscópio. A identificação baseia-se em características morfológicas específicas. Pode-se tentar identificar a espécie de *Taenia* das proglótides por injeção de tinta nanquim através do poro genital, seguida por contagem das ramificações uterinas laterais
- **Tempo total:** 24 a 48 h.

► Interpretação

- **Resultado esperado:**
 - **Positivo:** identificação de parasito patogênico humano
 - **Negativo:** identificação de parasito patogênico não humano ou artefato.

► Limitações

- O material disponível para exame pode ser limitado. A amostra pode ter sido fragmentada ou danificada durante a coleta ou o transporte, tornando impossível a identificação específica
- **Armadilha comum:** patógenos não humanos, como minhocas, podem ser enviados para exame
- Os ovos de *T. solium* podem infectar seres humanos. Portanto, é preciso ter muito cuidado no laboratório ao examinar as proglótides de *Taenia*.

Pesquisa de leucócitos nas fezes

► Definição

- O achado de leucócitos nas fezes indica processo inflamatório do cólon, o que inclui a colite causada por patógenos entéricos invasivos. Várias infecções GI estão tipicamente associadas ao achado de leucócitos fecais: *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Yersinia* spp., *E. coli* enteroinvasiva e *C. difficile*, bem como disenteria amebiana.

► Uso

- Esse exame é usado para detectar leucócitos nas fezes
- A pesquisa de leucócitos nas fezes é indicada para pacientes com síndrome diarreica e sinais de colite
- Cora-se um esfregaço fixado ou uma preparação a fresco de fezes diarreicas com azul de metileno para pesquisa de PMN por exame com objetiva de grande aumento
- **Tempo total:** < 24 h
- As fezes são coletadas de acordo com as recomendações para coprocultura e transportadas ao laboratório em no máximo duas horas.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo
- O resultado negativo da pesquisa de leucócitos nas fezes não descarta infecção entérica bacteriana importante
- O resultado positivo respalda o diagnóstico de infecção gastrointestinal invasiva. As infecções GI enteroinvasivas geralmente estão associadas a leucócitos fecais 3+ a 4+ (1 a 4 PMN/campo de grande aumento [cga] ou > 5 PMN/campo de grande aumento) com sensibilidade > 50% para amostras com resultados de 3+ ou mais. O valor preditivo positivo é diretamente proporcional ao número de PMN/cga.

► Limitações

- Infecções importantes causadas por vários patógenos entéricos, inclusive *Vibrio* spp., *E. coli* êntero-hemorrágica e agentes virais, não causam aumento de leucócitos fecais
- O aumento dos leucócitos fecais não é específico de infecção e pode ser causado por outros distúrbios, como doença intestinal inflamatória.

***Pneumocystis jiroveci* (antes, *Pneumocystis carinii*) – detecção microscópica**

► Definição

- *Pneumocystis jiroveci*, antes denominado *P. carinii*, foi inicialmente caracterizado como parasito, mas estudos taxonômicos moleculares mostraram que é um fungo patogênico. É amplamente difundido na natureza, com baixo potencial patogênico. Nos pacientes com imunocomprometimento grave, sobretudo pacientes com AIDS, porém, é responsável por doença grave, que pode ser fatal.

► Uso

- Esse exame é usado para detectar infecção pelo fungo patogênico *P. jiroveci* nas amostras das vias respiratórias inferiores. Esse exame pode ser usado para avaliar pacientes imunocomprometidos com pneumonia atípica grave
- Método
 - O exame direto de amostras respiratórias para pesquisa de *P. jiroveci* pode ser feito por vários métodos de coloração. A detecção baseia-se na identificação de microrganismos com morfologia típica; diferentes reagentes podem corar as formas “cística” e/ou “trofozoíta”
 - As colorações pelo Giemsa são convenientes, mas a coloração do material de fundo pode dificultar a leitura. A sensibilidade é de cerca de 50%. As colorações que usam anticorpos monoclonais marcados como reagentes são as mais sensíveis, cerca de 91%. A coloração por calcoflúor branco apresenta sensibilidade de cerca de 74%. A coloração GMS apresenta sensibilidade de cerca de 79%. Foram descritas outras colorações, como Papanicolaou e azul de O toluidina modificado. Todas as técnicas de coloração apresentam excelente especificidade quando interpretadas por microbiologistas experientes
- Instruções especiais para coleta e transporte
 - As amostras aceitáveis incluem material obtido por LBA ou escarro induzido por nebulização com solução salina hipertônica.
 - Amostras transbrônquicas ou de biopsia cirúrgica são aceitáveis para detecção de *Pneumocystis*.
 - O escarro expectorado e as secreções respiratórias obtidas por aspiração de tubo traqueal ou após tapotagem não são aceitáveis para exame de *Pneumocystis*.

► Limitações

- A realização de exames para detecção direta de *P. jiroveci* depende de vários fatores, entre eles a probabilidade prévia de infecção, o tipo de amostra enviada, o processamento da amostra e o método de coloração usado
- O uso de escarro expectorado, aspirados traqueais ou outras amostras que não sejam de escarro induzido, LBA ou biopsia está associado à baixa detecção de *P. jiroveci*.

► Leitura sugerida

Cruciani M, Marcati P, Malena M, et al. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J*. 2002;20:982–989.
Procop GW, Haddad S, Quinn J, et al. Detection of *Pneumocystis jiroveci* in respiratory specimens by four staining methods. *J Clin Microbiol*. 2004;42(7):3333–3335.
Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med*. 2004;350:2487–2498.

Provas de sensibilidade especiais: concentração bactericida mínima (CBM) e testes bactericidas do soro (TBS, teste de Schlichter)

► Definição

- A interpretação das provas de rotina de sensibilidade a antimicrobianos (sensível, intermediário, resistente) baseia-se na inibição do crescimento bacteriano. Os microrganismos inibidos acabam por ser eliminados pela resposta imune do hospedeiro
- Os critérios de avaliação da CBM e TBS têm como base a destruição de microrganismos por um antibiótico.

► Uso

- Em algumas circunstâncias, podem ser necessários testes que meçam a destruição do microrganismo infeccioso, e não apenas a inibição. Os exemplos incluem alguns pacientes imunocomprometidos, pacientes com alteração do metabolismo ou da farmacocinética para o agente antimicrobiano de escolha, bem como algumas infecções profundas
- Os dados clínicos não respaldam o uso de testes bactericidas na grande maioria das doenças infecciosas. Eles só devem ser solicitados em conjunto com infectologistas e microbiologistas clínicos
- Método: em testes bactericidas, um inóculo padrão de isolado clínico é suspenso em uma série de diluições de uma “solução” antimicrobiana. A “solução” pode representar uma concentração exata do agente antimicrobiano em solução salina ou outro diluente (CBM). Por outro lado, a “solução” antimicrobiana pode ser preparada a partir do soro do paciente, geralmente coletado por ocasião da atividade antimicrobiana máxima (TBS). No TBS, a concentração exata do agente antimicrobiano pode não ser conhecida com certeza e depende do momento da coleta após a administração de fármaco, da farmacocinética, do metabolismo do fármaco e de outros fatores. Logo após o acréscimo do inóculo bacteriano,

uma determinada alíquota da suspensão é subcultivada em meio ágar para quantificação. A quantificação de microrganismos viáveis é repetida para cada diluição no fim do período de observação, em geral depois de 20 a 24 h de incubação. No caso de estudos de CBM e tempo de morte celular (*time-kill*), a quantidade dos microrganismos viáveis é medida em vários momentos durante a incubação em concentrações específicas de antibióticos

- **Coleta da amostra:** não há aspectos essenciais da coleta nos testes de CBM. No TBS, a coleta de soro deve ser feita no momento do nível máximo ou mínimo de antibiótico. O tubo e o formulário de solicitação devem indicar com clareza a fase do antibiótico
- **Tempo total:** As provas de CBM e TBS não estão disponíveis em larga escala em laboratórios de microbiologia clínica e podem exigir o envio do isolado clínico (e do soro do paciente para TBS) a um laboratório de referência. O tempo de espera por esses exames é de 2 a 7 dias.

► Interpretação

- A CBM geralmente é definida como a concentração mínima do agente antimicrobiano que provoca a redução de 99,9% ($3 \log_{10}$) ou mais da concentração ($\text{UFC}/\text{m}\ell$) de microrganismos após a incubação em comparação com a concentração inicial. A CBM de um microrganismo pode ser comparada à CIM do microrganismo, ou à concentração medida do agente antimicrobiano no soro do paciente (ou no local da infecção), para avaliar a probabilidade de sucesso ou fracasso do tratamento. As linhagens tolerantes apresentam razão CBM/CIM 1:32, ou seja, baixa destruição em relação à inibição
- Vários fenômenos podem complicar a interpretação dos resultados da CBM. Uma pequena proporção de microrganismos ($< 0,1\%$) pode sobreviver, mesmo quando existem concentrações elevadas de antibiótico. Esses podem representar células latentes ou de replicação lenta e é improvável que tenham consequências clínicas. No “efeito paradoxal”, a proporção de células sobreviventes aumenta à medida que a concentração de agente antimicrobiano eleva-se acima da CBM. A causa pode ser o efeito do fármaco, como a inibição da síntese proteica, que ocorre em alta concentração e interfere no efeito primário do agente
- No TBS, o título do ponto final é definido como a diluição do soro do paciente que provoca redução de 99,9% ($3 \log_{10}$) ou mais da concentração ($\text{UFC}/\text{m}\ell$) de microrganismos após a incubação em comparação com a concentração inicial. O título costuma ser informado como o inverso da diluição. Não se estabeleceram os melhores preditores de desfecho para os TBS. Alguns estudos mostraram que o desfecho é melhor com títulos de TBS de 16 ou 32 quando o soro é coletado no momento de concentração máxima do fármaco. Por outro lado, alguns autores mostraram que os títulos mínimos de TBS (soro coletado logo antes da administração do agente antimicrobiano) > 2 correlacionam-se melhor com um desfecho aprimorado.

► Limitações

- Conforme já foi exposto, a interpretação da CBM e do TBS pode não ser direta. É recomendável obter o parecer do infectologista e do microbiologista
- É preciso levar em conta o local da infecção ao se interpretarem esses exames. Os resultados podem ser menos úteis e levar a erro quando a infecção acomete locais nos quais a concentração de agente antimicrobiano não está em equilíbrio com o soro.

► Leitura sugerida

NCCLS. *Methodology for the Serum Bactericidal Test; Approved Guideline*. NCCLS document M21-A. NCCLS (Wayne, PA). 1999.

NCCLS. *Methods for Determining Bactericidal Activity of Antimicrobial Agents; Approved Guideline*. NCCLS document M26-A. NCCLS (Wayne, PA). 1999.

Rotavírus – detecção do antígeno nas fezes

► Definição e uso

- Esse exame é usado no diagnóstico de infecções entéricas causadas por rotavírus
- O exame pode ser solicitado em pacientes, geralmente crianças pequenas, que apresentam início súbito de diarreia aquosa, muitas vezes precedida de vômito
- O exame usa fezes sem conservantes
- O antígeno de rotavírus nas fezes é detectado por técnicas imunológicas que usam anticorpos específicos contra rotavírus. Em geral, são usados os métodos de aglutinação de látex (LA) e EIA. A sensibilidade e a especificidade de EIA comerciais estão próximas de 100%
- **Tempo total:** < 24 h.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo.

► Limitações

- A sensibilidade da LA é menor que a do EIA
- Os ensaios podem ser menos fidedignos em neonatos.

Rubéola – pesquisa de anticorpos (IgG e IgM)

► Definição

- O vírus da rubéola causa infecção subclínica leve com exantema característico que acomete crianças e adultos. A rubéola é transmitida por contato direto ou por gotículas da nasofaringe de indivíduos infectados e pode causar anomalias congênitas significativas se ocorrer no início da vida fetal. O período de incubação é de 14 a 21 dias. As pessoas podem eliminar vírus por até 2 semanas antes da erupção; portanto, os pacientes geralmente são infecciosos por algum tempo antes da apresentação clínica da infecção. A eliminação de vírus diminui bastante depois do surgimento da erupção, um período que coincide com o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes
- A rubéola não é mais endêmica nos EUA em razão da intensa campanha de vacinação. Pequenas epidemias ocorreram a cada 5 a 7 anos e grandes epidemias, a cada 10 a 30 anos nos EUA
- **Valores de referência:** negativo.

► Uso

- Determinação da imunidade à rubéola
- Auxílio no diagnóstico de rubéola
- Determinação da suscetibilidade à rubéola, sobretudo em gestantes.

► Interpretação

- **Positivo** ($\geq 10 \text{ UI}/\text{m}\ell$): indicativo de infecção passada ou vacinação

- **Questionável** ($\geq 5 \leq 10$ UI/mℓ): considerado “indeterminado”
- **Negativo** (< 5 UI/mℓ): não exclui infecção primária recente.

► Limitações

- Em geral, 90% da população norte-americana foi vacinada ou exposta à rubéola, com níveis de IgG contra rubéola ≥ 10 UI/mℓ
- A presença de anticorpos IgG em uma única amostra não é suficiente para distinguir entre infecção ativa e passada. Ao se analisarem os resultados, é preciso levar em conta a história clínica do paciente, os sintomas e outros achados laboratoriais
- Deve-se fazer a pesquisa de anticorpos IgM contra o vírus da rubéola em pacientes com suspeita de infecção ativa primária.

Sarampo – pesquisa de anticorpos (IgG e IgM)

► Definição

- O sarampo é uma doença viral exantemática aguda e altamente contagiosa. Em geral, é autolimitada e não tem consequências graves, embora haja complicações como broncopneumonia e otite média. Felizmente, a consequência mais grave, encefalomielite, é rara (cerca de 1 em 10.000 casos). A infecção natural pelo vírus do sarampo confere imunidade permanente. O sarampo é uma ameaça grave para pacientes imunossuprimidos ou imunocomprometidos. Por isso, o diagnóstico laboratorial de sarampo tornou-se cada vez mais importante, a despeito da redução da incidência decorrente da introdução das vacinas
- A técnica habitual de diagnóstico laboratorial de sarampo agudo é sorológica, seja por demonstração de aumento de quatro vezes ou mais do título de anticorpos IgG específicos contra o vírus no par de soros das fases aguda e convalescente, seja por detecção de anticorpos IgM específicos contra o vírus em uma única amostra de soro coletada na fase inicial
- **Valores de referência:** negativo.

► Uso

- Auxílio no diagnóstico de infecção da fase aguda pelo vírus do sarampo
- Auxílio na identificação de indivíduos não imunes.

► Interpretação

- Resultados positivos para IgM, com ou sem resultados positivos para IgG, indicam infecção recente pelo vírus do sarampo
- Os resultados positivos para IgG associados a um resultado negativo de IgM indicam exposição prévia ao vírus do sarampo e imunidade contra essa infecção viral
- Resultados para IgG e IgM negativos indicam ausência de exposição prévia ao sarampo e inexistência de imunidade
- Os resultados indeterminados devem ser acompanhados por exame de nova amostra de soro em 10 a 14 dias.

► Limitações

- Se a amostra for de sangue do cordão umbilical, os resultados positivos devem ser interpretados com cuidado. A presença de anticorpos IgG contra sarampo no sangue do cordão pode ser consequência da transferência passiva de anticorpos maternos para o feto. O resultado negativo, porém, pode ajudar a descartar a infecção.

Sífilis – provas sorológicas

► Definição

- A sífilis é uma DST causada pela bactéria *Treponema pallidum*. Os sintomas da infecção costumam ser sutis e facilmente confundidos com outras DST, como herpes genital. A sífilis é transmitida de uma pessoa para outra por contato direto com exsudatos infecciosos de lesões cutâneas e mucosas iniciais, exsudativas, evidentes ou ocultas de pessoas infectadas durante o contato sexual. A exposição quase sempre ocorre durante o ato sexual oral, anal ou vaginal. Uma gestante com a doença pode transmiti-la para seu filho recém-nascido
- Na maioria das vezes, o diagnóstico de sífilis é feito por provas sorológicas e, geralmente, em duas situações: rastreamento de pacientes em situação de risco e avaliação de pacientes com suspeita da doença
- Existem dois tipos de provas sorológicas para sífilis: provas não treponêmicas, como o teste da reagina plasmática rápida (RPR) e o teste laboratorial de pesquisa de doença venérea (VDRL), e provas treponêmicas específicas como ensaio de aglutinação de partículas de *Treponema pallidum* (TP-PA), teste de absorção de anticorpos treponêmicos fluorescentes (FTA-ABS) e teste de micro-hemaglutinação de anticorpos contra *Treponema pallidum* (MHA-TP)
- **Valores de referência:** negativo.

► Uso

- Auxiliar no diagnóstico de infecção ativa ou passada por *T. pallidum*
- As provas não treponêmicas são baseadas na reatividade do soro de pacientes com sífilis a um antígeno composto de cardiolipina, colesterol e lecitina. Essas provas medem os anticorpos IgG e IgM e são usadas no rastreamento da sífilis na maioria das situações. Os testes positivos geralmente são apresentados como um título de anticorpos e podem ser usados em muitos pacientes para acompanhar a resposta ao tratamento
- As provas treponêmicas são mais complexas e geralmente são usadas na confirmação das provas não treponêmicas reativas. Todas essas provas usam antígenos de *T. pallidum* e têm como base a detecção de anticorpos contra componentes celulares treponêmicos. Podem ser qualitativas, e os resultados são apresentados como reativo ou não reativo.

► Interpretação (Figura 3.1)

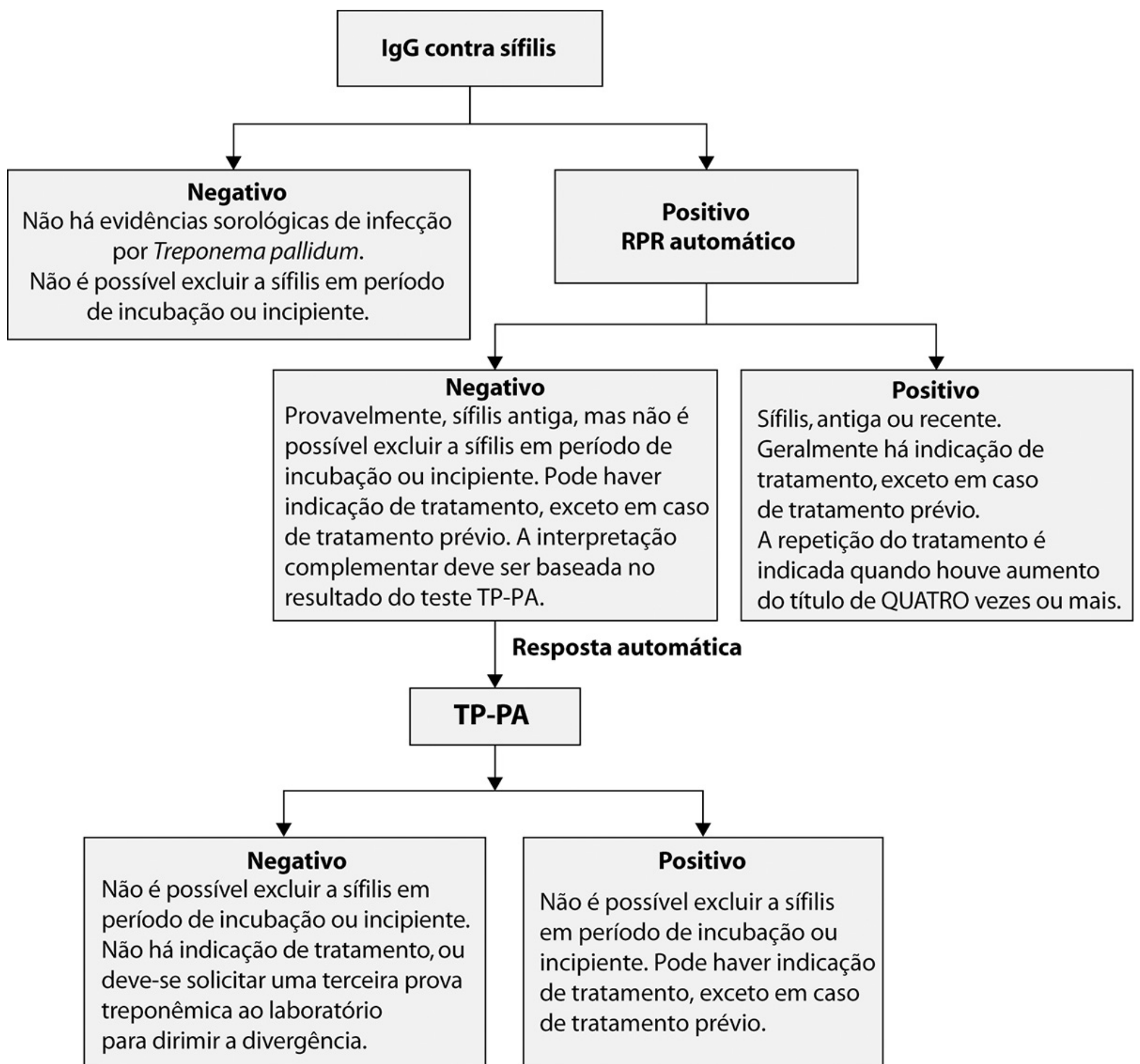


Figura 3.1 Algoritmo não tradicional para teste RPR, reagina plasmática rápida, da sífilis; TP-PA, aglutinação de partículas de *Treponema pallidum*.

► Limitações

- Um resultado não reativo não descarta totalmente uma infecção recente (nas últimas 2 a 3 semanas) por *T. pallidum*. Portanto, é preciso cuidado ao interpretar os resultados
- A detecção de anticorpos treponêmicos pode indicar sífilis recente, passada ou tratada com sucesso e, portanto, não pode ser usada para diferenciar casos ativos e curados
- Os resultados falso-positivos para sífilis podem ocorrer nas provas treponêmicas e não treponêmicas. O resultado falso-positivo pode ser identificado por uma prova não treponêmica reativa seguida por uma prova treponêmica não reativa. Estima-se que o resultado das provas não treponêmicas seja falso-positivo em 1 a 2% da população estadunidense. Os resultados falso-positivos são comuns principalmente durante a gravidez
- As provas sorológicas para sífilis podem ser reativas com soro de pacientes com bouba (*T. pallidum* subespécie *pertenue*) ou pinta (*Treponema carateum*)
- Nas provas não treponêmicas, há relatos de reações biológicas falso-positivas em doenças como mononucleose infecciosa, hanseníase, malária, LES, vacínia, dependência de narcóticos, doenças autoimunes e pneumonia viral
- O algoritmo tradicional indica o rastreamento com prova não treponêmica como RPR; em seguida, uma amostra reativa é confirmada como verdadeiro-positiva com uma prova treponêmica como TP-PA. Quando os resultados são reativos nas provas treponêmica e de RPR, deve-se considerar que o paciente tem sífilis não tratada, exceto se essa hipótese for excluída por história de tratamento. As pessoas tratadas no passado são consideradas infectadas novamente por sífilis se houver aumento de quatro vezes ou mais do título com a prova quantitativa ou RPR (ou outra prova não treponêmica)
- Algoritmo não tradicional de teste: em 2008, o CDC anunciou que quatro laboratórios da cidade de Nova York haviam invertido a ordem tradicional das provas de rastreamento e confirmação de sífilis (*i. e.*, prova treponêmica específica [EIA] antes da prova treponêmica inespecífica). Essa mudança dos procedimentos diagnósticos levou a resultados que não teriam sido identificados pelo algoritmo tradicional. Por exemplo, 3% dos casos têm um resultado treponêmico reativo e um resultado não treponêmico não reativo. A importância desses resultados pareados não é clara porque não há informações específicas sobre o prognóstico para orientar a avaliação do paciente. O CDC publicou algumas sugestões de conduta diagnóstica para os clínicos que recebem esses resultados discordantes.

► Leitura sugerida

Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening—four laboratories, New York City, 2005–2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57:872.

► Definição e uso

- Esse exame geralmente é solicitado para detectar colonização por *S. aureus* resistente à meticilina (SARM) em pacientes assintomáticos com o propósito de controle da infecção. É indicado no rastreamento de pacientes em risco de transmitir o SARM a contatos íntimos, como outros pacientes hospitalizados. O exame também pode ser solicitado para documentar a exclusão da colonização por SARM
- As amostras do paciente são plaqueadas em ágar seletivo, geralmente contendo 4 a 6 µg de oxacilina/ml (A oxacilina é usada em vez da meticilina porque é mais estável e fidedigna para teste *in vitro*)
- Uma base de ágar seletiva para microrganismos gram-positivos (como PEA) ou estafilococos (ágar-sal manitol) costuma ser usada para aumentar a sensibilidade de detecção de SARM. O ágar cromogênico seletivo é comercializado para culturas de rastreamento de portadores de SARM. Esses meios de ágar aumentam a sensibilidade para detecção de SARM com menor tempo de espera
- **Instruções especiais para coleta e transporte:** as culturas de rastreamento de SARM geralmente usam amostras de *swab* da região anterior das narinas, orofaringe, axila, períneo e/ou umbigo (neonatos)
- **Tempo total:** 48 h.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo
- Qualquer crescimento de *S. aureus* provavelmente representa SARM; a maioria dos protocolos de rastreamento de SARM recomenda a confirmação da resistência à oxacilina e a identificação.

► Limitações

- **Armadilha comum:** a cultura de vigilância para SARM geralmente não é indicada para avaliação de material potencialmente infectado. Como se usam apenas meios seletivos, outros possíveis patógenos não seriam detectados se fosse solicitada apenas cultura de vigilância para SARM. Os isolados de SARM crescem bem em culturas de feridas e de outros tipos enviados para a avaliação de amostras infectadas
- Foram desenvolvidos métodos de diagnóstico molecular comerciais para detecção da colonização por SARM. Esses ensaios são mais sensíveis, mas a implicação clínica da detecção de colonização por nível muito baixo de SARM não foi definida com clareza.

***Streptococcus* beta-hemolíticos do grupo B (*Streptococcus agalactiae*) (exclusão) – cultura**

► Uso

- Essa cultura é usada para detectar colonização retal ou vaginal por *Streptococcus* beta-hemolíticos do grupo B (SGB). O exame específico para colonização por SGB é usado em estratégias de vigilância por cultura para prevenção de infecção neonatal por *Streptococcus* do grupo B (*S. agalactiae* cresce bem em culturas bacterianas de rotina, portanto, não é necessário solicitar culturas de rastreamento para SGB ao se examinar amostras de pacientes com possível infecção)
- As culturas para rastreamento de SGB com amostras de *swab* retal e vaginal são recomendadas em todas as gestantes com 35 a 37 semanas de gestação
- Método
 - Enriquecimento do caldo: os *swabs* são inoculados em caldo seletivo, como o caldo de Todd-Hewitt suplementado com antibióticos para inibir o crescimento da flora endógena (p. ex., gentamicina e ácido nalidíxico, ou colistina e ácido nalidíxico). Podem ser usados caldos enriquecidos com pigmentos cromogênicos, que podem possibilitar a detecção precoce de amostras positivas
 - A cultura em caldo é incubada por 18 a 24 h a 35°C a 37°C em ar ambiente ou CO₂ a 5%
 - Isolamento de SGB: o caldo é subcultivado em placa com SBA. Depois de incubação por 18 a 24 h a 35°C a 37°C em ar ambiente ou CO₂ a 5%, as placas são examinadas para verificar se há microrganismos sugestivos de SGB. Se não forem identificados SGB depois da incubação por 18 a 24 h, as placas são reincubadas e examinadas em 48 h para identificar microrganismos suspeitos
 - Identificação de SGB: a identificação dos microrganismos suspeitos é feita por vários métodos, entre eles aglutinação de látex específica, técnicas de sonda de ácidos nucleicos (diretas ou com amplificação) ou teste de CAMP. As técnicas de detecção por aglutinação direta do látex ou ácido nucleico podem ser usadas em caldo seletivo enriquecido
 - Identificação e prova de sensibilidade: a penicilina é o fármaco de escolha para profilaxia durante o trabalho de parto, portanto a prova de sensibilidade só é necessária em pacientes alérgicos à penicilina
- **Tempo total:** 48 a 72 h.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- Na cultura para a detecção de colonização por SGB devem ser usadas tanto amostras retais quanto vaginais coletadas com *swab*. Deve-se coletar com *swab* material da parte inferior da vagina (introito) e, em seguida, do reto (*i. e.*, inserção do *swab* através do esfíncter anal) usando-se o mesmo *swab* ou dois *swabs* diferentes
- Não se deve usar espéculo para realizar a coleta da amostra
- *Não* são aceitáveis para cultura de rastreamento de colonização por SGB as amostras cervicais, perianais, perirretais ou perineais
- Os *swabs* devem ser postos em meio de transporte não nutritivo, como Amies ou Stuart. Os *swabs* vaginal e retal, se coletados separadamente, podem ser postos no mesmo meio de transporte
- Deve-se solicitar prova de sensibilidade a clindamicina e eritromicina nas mulheres sob alto risco de anafilaxia por alergia à penicilina. A prova de sensibilidade e a interpretação devem seguir as diretrizes do CLSI, o que inclui D-teste ou método comparável para detectar resistência induzível à clindamicina.

► Interpretação

- O resultado da cultura de rastreamento de colonização retovaginal por SGB é usado nos algoritmos para profilaxia de SGB intraparto recomendados pelo CDC, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Nurse-Midwives, American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, Society for Healthcare Epidemiology of America, American Society of Microbiology e outros especialistas
- **Resultado esperado:** negativo. A profilaxia intraparto do SGB não é indicada em pacientes com culturas de rastreamento de SGB retovaginal negativas obtidas no período de 5 semanas antes do parto, sejam quais forem os fatores de risco intraparto
- **Resultado positivo:** a profilaxia intraparto é indicada em pacientes com culturas de rastreamento de SGB retovaginal positivas (a menos que se faça cesariana antes do início do trabalho de parto e da ruptura das membranas).

► Outras considerações

- A profilaxia de SGB intraparto também é recomendada em casos de:
 - Mulheres com história prévia de lactente com doença invasiva por SGB
 - Mulheres com bacteriúria de SGB durante qualquer trimestre da gravidez atual
 - Mulheres com estado desconhecido de colonização por SGB no início do trabalho de parto e com início do trabalho de parto antes de 37 semanas de gestação ou ruptura da membrana amniótica há mais de 18 h ou temperatura > 38,0°C durante o parto. O resultado da cultura de rastreamento de portador de SGB, coletada no momento da apresentação dessas pacientes em trabalho de parto pré-termo ou ruptura prematura pré-termo das membranas, pode ser usado para determinar a terapia profilática subsequente.

► Limitações

- A coleta de material por *swab* da parte inferior da vagina e do reto (*i. e.*, através do esfíncter anal) aumenta muito o rendimento em comparação com a coleta de amostra do colo ou da vagina sem também coletar *swab* do reto
- Caso se use plaqueamento em ágar direto sem cultura prévia em caldo seletivo enriquecido, até 50% dos portadores de SGB podem ter resultados falso-negativos da cultura. Portanto, o uso de caldo enriquecido é recomendado em todas as amostras na detecção de colonização retovaginal por SGB. Pode ser realizado plaqueamento direto além da cultura em caldo de cultura enriquecido para diminuir o tempo de espera
- A coleta apenas de *swab* retal ou vaginal reduz significativamente a detecção de colonização por SGB
- Os estudos mostraram que, com instrução apropriada, as pacientes são capazes de fazer a autocoleta de amostras retais e vaginais com boa qualidade para detectar a colonização por SGB
- Os caldos enriquecidos cromogênicos não detectam com precisão as linhagens não beta-hemolíticas de SGB. Portanto, todos os caldos enriquecidos cromogênicos negativos têm de ser submetidos a outros testes, como a aglutinação de látex ou sonda de ácidos nucleicos, para excluir SGB não hemolítico.

► Leitura sugerida

Centers for Disease Control and Prevention. MMWR. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: Revised Guidelines. August 16, 2002/Vol. 51/No. RR-11. Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5111.pdf>

Centers for Disease Control and Prevention. Provisional Recommendations for the Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. July 29, 2010. Available at <http://www.cdc.gov/groupBstrep/guidelines/downloads/provisional-recommendations-508.pdf>

Streptococcus do grupo A – detecção direta (antígeno, ácido nucleico)

► Definição

- Os resultados dos exames de detecção direta de estreptococos do grupo A podem orientar o tratamento inicial. Nos testes antigênicos, o polissacarídeo da parede celular do grupo A é extraído de um *swab* da orofaringe.

► Uso

- Os exames de detecção direta de estreptococos beta-hemolíticos do grupo A (*Streptococcus pyogenes*) são usados no diagnóstico precoce de faringite estreptocócica. Os pacientes podem apresentar dor de garganta, febre, cefaleia e dor abdominal
- Método
 - O antígeno extraído é detectado por anticorpos específicos contra o antígeno, geralmente com o auxílio de técnicas imunológicas clássicas, como LA ou EIA. A sensibilidade dos testes antigênicos varia, segundo a técnica e o *kit* específico usado, de 60 a 95%; a especificidade da maioria dos testes é superior a 95%. Portanto, a cultura da orofaringe deve ser realizada para confirmar os testes antigênicos negativos, mas não é necessária para confirmar testes positivos
 - O teste de detecção direta de estreptococos do grupo A (Gen-Probe, San Diego, CA) é um ensaio de diagnóstico molecular aprovado pela FDA para detecção de *S. pyogenes* em amostras da faringe. Os estreptococos do grupo A são detectados usando-se uma sonda de DNA específica contra sequências específicas de rRNA de *S. pyogenes*. A sensibilidade do ensaio é de 88 a 95%, com especificidade de 98 a 99,7%. A sensibilidade e especificidade elevadas desse teste dispensam a confirmação de resultados positivos ou negativos
- **Instruções especiais para coleta e transporte:** amostras da orofaringe são coletadas com *swab* segundo as recomendações para cultura da orofaringe
- **Tempo total:** < 4 h nos testes antigênicos; < 24 h nos testes moleculares.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo/não detectado. Os testes antigênicos negativos diminuem a probabilidade de faringite por estreptococos do grupo A, mas têm de ser confirmados por uma técnica mais sensível, como a cultura da orofaringe ou a detecção molecular
- **Positivo:** o resultado positivo estabelece o diagnóstico de faringite por estreptococos do grupo A em pacientes com achados clínicos compatíveis.

► Limitações

- *Swabs* tratados com raios γ não podem ser usados com o método Gen-Probe. Use apenas os *swabs* especificados pelo laboratório.

Teste para identificação microbiana Affirm VPIII BD

► Definição e uso

- Os sintomas de vaginite e vaginose são frequentes e são uma queixa comum das mulheres que buscam atenção médica. A vaginose bacteriana (VB), a tricomoníase e a candidíase vulvovaginal são as causas mais comuns desses sintomas. Em razão da possibilidade de considerável coincidência de sintomas nesses distúrbios, podem ser solicitados exames específicos para orientar a terapia antimicrobiana correta e a conduta
- O teste para identificação microbiana Affirm VPIII destina-se à detecção de patógenos comuns na secreção vaginal de pacientes com sintomas de vaginite ou vaginose. A detecção do patógeno é feita por hibridização com sonda de ácido nucleico. Inclui sondas para detecção de *Gardnerella vaginalis* (indicador de desorganização da flora vaginal normal observada na VB), espécies de *Candida* (candidíase) e *Trichomonas vaginalis* (tricomoníase)
- A avaliação da acurácia do teste depende da população estudada, do método de comparação e de outros fatores
 - Sensibilidade e especificidade para detecção de candidíase em mulheres sintomáticas: 82% e 95%, respectivamente
 - Sensibilidade e especificidade para detecção de VB em mulheres sintomáticas: 98% e 100%, respectivamente
 - Sensibilidade e a especificidade para detecção de tricomoníase em comparação com a detecção por preparação a fresco: 93% e 99%, respectivamente
- **Tempo total:** 24 h.

► Instruções para coleta e transporte

- As amostras de líquido vaginal só devem ser coletadas de pacientes com sintomas compatíveis com vaginose ou vaginite
- Ao coletar a amostra use apenas o material incluído no sistema de transporte Affirm VPIII, no conjunto de coleta da amostra ou no *kit* de teste
- As amostras são coletadas no fórnix posterior da vagina, com uso de espéculo não lubrificado (não se deve usar água nem geleia) para ver o local de coleta, cuidando para que toda a circunferência do *swab* seja inoculada com secreção vaginal
- Ponha o *swab* no tubo de coleta da amostra e tampe segundo as instruções do *kit*
- Transporte as amostras de acordo com as instruções para o *kit* usado. As amostras podem ser transportadas em temperatura ambiente ou refrigeradas. O tempo de transporte ao laboratório depende da temperatura de transporte e do sistema Affirm VPIII usado.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo para os três patógenos. O resultado negativo para um patógeno específico sugere que é improvável a infecção por esse patógeno
- O resultado positivo para um ou mais dos patógenos testados indica infecção quando há sinais e sintomas compatíveis. A infecção por mais de um patógeno não é rara.

► Limitações

- As amostras têm de ser coletadas, transportadas, examinadas e interpretadas de acordo com os protocolos descritos nas instruções do *kit* usado
- O desempenho do teste depende da qualidade da coleta da amostra
- O resultado negativo não descarta a possibilidade de infecção por nenhum dos patógenos específicos
- Outros exames, como pH, teste das aminas e exame microscópico do líquido vaginal, podem ser cogitados para avaliação das pacientes
- O teste Affirm VPIII não detecta infecção por *Neisseria gonorrhoeae* nem por *Chlamydia trachomatis*; esses patógenos, e outras possíveis causas dos sintomas da paciente, devem ser cogitados, e excluídos quando apropriado, em mulheres com corrimento vaginal ou outros sintomas compatíveis
- O teste não pode ser usado para avaliar a cura, porque o DNA de patógenos inviáveis pode ser detectável após a resolução da infecção.

Toxoplasma gondii – anticorpos IgG e IgM

► Definição

- O *Toxoplasma gondii* é um parasito intracelular obrigatório capaz de infectar a maioria dos mamíferos, inclusive os seres humanos. A toxoplasmose geralmente é assintomática, mas a infecção primária durante a gravidez pode causar doença congênita. O gato doméstico é o único hospedeiro definitivo do *T. gondii* e é o reservatório dos oocistos infecciosos, eliminados nas fezes. A infecção humana pode ser adquirida pelo consumo de cistos na carne crua ou malpassada de animais infectados ou pelo contato com oocistos das fezes de um gato infectado
- A toxoplasmose aguda pode ser uma grave ameaça para indivíduos imunocomprometidos e recém-nascidos que contraem a infecção no útero. Pacientes imunossuprimidos podem desenvolver encefalite, miocardite ou pneumonite. As infecções congênitas geralmente são consequência de infecção materna aguda assintomática. Essa infecção pode causar parto prematuro, aborto espontâneo ou natimorto
- A conduta na toxoplasmose exige monitoramento sorológico dos indivíduos infectados, pois o microrganismo não está em local de fácil acesso para coleta de material para cultura
- **Valores de referência:** negativo.

► Uso

- Auxiliar no diagnóstico de toxoplasmose
- Exame de primeira linha em áreas endêmicas para identificação de infecção por *T. gondii* em gestantes
- A pesquisa de IgG contra *Toxoplasma* pode ser útil para detectar infecção prévia e indicar a reativação da infecção
- A pesquisa de IgM contra *Toxoplasma* ajuda a detectar infecção aguda.

► Interpretação

- Positiva na infecção por *Toxoplasma*
- Indivíduos infectados por *Toxoplasma* geralmente apresentam níveis detectáveis de anticorpos IgM logo antes ou logo depois do início dos sintomas. Os títulos de IgM normalmente diminuem em 4 a 6 meses, mas baixos níveis podem persistir por até 1 ano. Os pacientes com coriorretinite ativa causada por *Toxoplasma* geralmente têm níveis indetectáveis de IgM.

► Limitações

- A IgG é inútil no diagnóstico da infecção em lactentes < 6 meses de idade, porque geralmente é consequência da transferência materna passiva
- Às vezes os anticorpos IgM persistem em baixos níveis por mais de 12 meses após a infecção. Para determinar a soroconversão do estado não reativo para reativo devem-se coletar duas amostras de soro com intervalo de 3 a 4 semanas durante os estágios agudo e convalescente da infecção. A amostra da fase aguda deve ser armazenada e testada paralelamente à amostra da fase convalescente
- O CDC sugere que resultados indeterminados ou positivos devem ser confirmados por outro exame de outro laboratório de referência especializado na detecção de toxoplasmose (reação de Sabin-Feldman [teste do corante] para IgG), ELISA para IgM, teste de avidéz e/ou outros exames).

Urinocultura (rotina)

► Definição

- A variedade de síndromes de infecção urinária é ampla e vai desde a bacteriúria assintomática até a pielonefrite com manifestações sistêmicas. Pacientes com infecção urinária não complicada costumam apresentar disúria e polaciúria, enquanto a pielonefrite está associada a sinais de sepse, entre eles febre, dor no flanco e náuseas
- O risco de infecção urinária, inclusive de infecção urinária complicada, é maior em pacientes com material protético nas vias urinárias, como *stents*, malformações das vias geniturinárias (GU), história pregressa de cirurgia GU e situações clínicas como gravidez, transtornos neurológicos e diabetes melito (DM).

► Uso

- A urinocultura é usada para a detecção de infecção urinária causada por bactérias uropatogênicas e leveduras comuns
- Identificam-se os microrganismos possivelmente patogênicos e faz-se a prova de sensibilidade (antibiograma), quando apropriado
- A urinocultura é quantitativa. Na maioria dos casos, inocula-se 1 microlitro de urina em SAB e em ágar diferencial seletivo para isolamento de bacilos gram-negativos. Portanto, o resultado da cultura de amostras de urina com menos de 10^3 microrganismos por mililitro de urina geralmente é considerado “ausência de crescimento”
 - Nos pacientes em risco de infecção urinária clinicamente significativa com menor concentração de uropatógenos, podem-se inocular $10\ \mu\ell$ de urina, o que resulta em um menor nível de detecção, de 10^2 microrganismos por mililitro. Os uropatógenos presentes em concentrações entre 10^2 e 10^3 microrganismos por mililitro podem ser clinicamente importantes em pacientes sintomáticos. A repetição da cultura mostrou que a concentração de bactérias pode aumentar rapidamente em alguns desses pacientes
 - A extensão da avaliação e da prova de sensibilidade é determinada pelo tipo de amostra usada, pela concentração e espécie isolada e por fatores de risco do paciente. É recomendável a avaliação limitada de culturas mistas, que geralmente representam contaminação da amostra com flora endógenas
- **Tempo total:** as urinoculturas de pacientes que correm baixo risco de infecção urinária complicada devem ser incubadas durante no mínimo 16 h. As culturas de pacientes que correm risco de infecção urinária complicada devem ser incubadas durante no mínimo 48 h antes da emissão de laudo negativo. Podem ser necessários vários dias a mais para a identificação final e a prova de sensibilidade em culturas positivas.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- **Amostras aceitáveis:** urina de jato médio obtida por técnica limpa, cateterização intermitente, cateteres de demora recém-inseridos e aspiração suprapúbica são usadas com frequência e devem estar associadas a baixas taxas de contaminação
 - A contaminação é mais frequente na urina retirada de um cateter de longa permanência ou de bolsas coletoras pediátricas. As culturas negativas podem ser úteis para descartar a possibilidade de infecção urinária; as culturas positivas devem ser interpretadas com cuidado. A urina para cultura nunca deve ser retirada de bolsa coletora acoplada a um cateter de longa permanência
 - A coleta de urina de condutos ileais ou por procedimentos invasivos (como nefrostomia percutânea ou cistoscopia) é realizada por equipe com treinamento específico
- As amostras devem ser transportadas ao laboratório em no máximo duas horas após a coleta. Se houver atraso no transporte, a amostra pode ser refrigerada por até 24 h
 - Outra opção é inocular a urina em um sistema de coleta com conservante, que possibilita o transporte em até 48 h. Os sistemas com conservantes têm de ser inoculados de acordo com as instruções do fabricante. As amostras com conservante são transportadas em temperatura ambiente
 - Existem vários sistemas que possibilitam a inoculação direta do meio de cultura no local da coleta. Esses sistemas podem ser incubados antes do transporte ao laboratório.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** $< 10^3$ colônias/ $m\ell$ em urinoculturas de rotina; $< 10^2$ colônias/ $m\ell$ em culturas especiais coletadas de pacientes com alto risco de IU complicada
- **Positivo:** culturas positivas clinicamente significativas costumam ser positivas para um uropatógeno comum em concentrações $> 10^4$ colônias/ $m\ell$ como microrganismo único ou predominante. O isolamento de *Staphylococcus saprophyticus* pode ser considerado relevante em mulheres quando há níveis de 10^3 colônias/mililitro.

► Limitações

- A terapia antimicrobiana prévia pode inibir o crescimento de uropatógenos, o que resulta em culturas falso-negativas
- **Armadilhas comuns:**
 - A contaminação, causada por coleta ou transporte inadequado de amostras de urina, limita a utilidade de uma parcela considerável das amostras enviadas ao laboratório
 - A infecção urinária polimicrobiana com repercussão clínica importante é incomum ($< 5\%$). Interprete as culturas mistas com cuidado – provavelmente indicam contaminação da amostra
- A urina costuma ser transportada em frascos de coleta sem boa vedação, o que resulta em extravasamento e possível contaminação
- A uretrite e a vaginite podem estar associadas à piúria e apresentar quadro clínico semelhante ao da cistite.

► Leitura sugerida

McCarter YS, Burd EM, Hall GS, Zervos M. *Cumitech 2C, Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections*. Washington, DC: ASM Press; 2009.

■ **Vibrio (exclusão) – cultura para**

► Definição

- As espécies de *Vibrio* são uma causa incomum de infecções entéricas bacterianas nos EUA, mas a infecção é endêmica em muitos países. Surto epidêmicos são bem descritos, geralmente associados ao tratamento inadequado do esgoto ou à contaminação da água. As espécies de *Vibrio* são halofílicas, e a água salobra e os crustáceos são reservatórios importantes dos microrganismos. Embora a infecção possa ser relativamente leve e autolimitada, alguns pacientes desenvolvem cólera: a doença grave com vômito e diarreia aquosa abundante (fezes em água de arroz). A diarreia grave pode rapidamente causar desidratação e desequilíbrio eletrolítico com risco à vida
- A coprocultura para excluir espécies de *Vibrio* deve ser considerada nos pacientes com diarreia, sobretudo diarreia aquosa grave, após viagem para uma área endêmica, ingestão de frutos do mar contaminados ou exposição à água salobra da costa do Golfo nos EUA.

► Uso

- Essa cultura é usada para detectar infecção entérica causada por *Vibrio cholerae* ou espécies relacionadas de *Vibrio*
- As colônias de coprocultura de rotina podem ser usadas para pesquisar isolados positivos para citocromo oxidase, que depois devem ser testados para excluir espécies de *Vibrio*. A detecção é melhor com o uso de meio de tiosulfato, citrato, bile e sacarose (TCBS), meio diferencial e seletivo para isolamento de *Vibrio*. Pode-se usar o enriquecimento do caldo com água peptonada alcalina para melhorar o isolamento
- **Tempo total:** as culturas são incubadas por 48 h. É necessário mais tempo para isolamento e identificação.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** ausência de crescimento.

► Limitações

- A infecção entérica por *Vibrio* pode não ser detectada se não forem solicitadas culturas específicas.

Vírus Epstein-Barr (EBV) – exame sorológico para

► Definição

- O EBV é o agente etiológico da mononucleose infecciosa (MI) e é um herpes-vírus amplamente disseminado transmitido por contato íntimo entre pessoas suscetíveis e pessoas que eliminam o vírus. O EBV é transmitido principalmente pela saliva, mas não é uma doença muito contagiosa. O vírus persiste na orofaringe de pacientes com MI por até 18 meses depois da recuperação clínica. Também foi isolado nas células epiteliais cervicais e no líquido seminal masculino, o que sugere a possibilidade de transmissão sexual
- Esse exame abrange quatro marcadores sorológicos: EBV-NA (IgG contra o antígeno nuclear); IgG e IgM contra EBV-VCA (antígenos do capsídio viral); anticorpo contra mononucleose infecciosa; e IgG contra EBV-EA (IgG contra antígenos precoces)
- **Valores de referência:** negativo
- Exames para EBV
 - **IgG-VCA:** indica infecção passada e imunidade. Pode estar presente no início da doença, geralmente antes dos sintomas clínicos. É detectada no início em 100% dos casos; apenas 20% apresentam aumento de quatro vezes do título depois da consulta ao médico. Diminui durante a convalescença, mas é detectável durante muitos anos depois da doença; portanto, é inútil no diagnóstico de MI
 - **IgM-VCA:** detectada no início em 100% dos casos; apresenta altos títulos séricos 1 a 6 semanas depois do início da doença, que começam a cair na terceira semana e geralmente desaparecem em 1 a 6 meses. Muitas vezes a coleta do soro é tardia para a detecção. Quase sempre está presente na infecção ativa por EBV e, portanto, é mais sensível e específica para confirmar a MI aguda. O exame pode ser positivo em outras infecções por herpes-vírus (principalmente CMV); portanto, a confirmação por ensaios de IgG e EBV-NA é recomendável
 - **Antígeno precoce:** anticorpos IgG contra o antígeno precoce estão presentes no início da doença clínica. Existem dois subgrupos de IgG contra antígeno precoce (EA): anti-D e anti-R. A presença de anticorpos anti-D é compatível com infecção recente, já que os títulos desaparecem depois da recuperação; sua ausência, porém, não exclui doença aguda porque um número significativo de pacientes não expressa os anticorpos. Os anticorpos anti-R só estão presentes em alguns casos de MI
 - Os títulos de anti-D contra antígeno precoce aumentam mais tarde (3 a 4 semanas depois do início; são transitórios) durante a evolução da MI que o nível de anticorpos anti-VCA e desaparecem com a recuperação; combinados com IgG-VCA sugerem infecção recente por EBV; são encontrados em apenas 70% dos pacientes com MI por EBV. Títulos elevados são encontrados no carcinoma da nasofaringe causado por EBV
 - Os anticorpos anti-R contra antígeno precoce são raros na infecção primária por EBV, surgem 2 semanas a meses após o início e podem persistir por 1 ano; são mais frequentes em casos atípicos ou prolongados. Não têm significado clínico; altos títulos são encontrados na infecção ativa crônica por EBV ou no linfoma de Burkitt
 - Os anticorpos contra o antígeno nuclear de Epstein-Barr são os últimos a aparecer e são raros na fase aguda; surgem 4 a 6 semanas depois do início da doença clínica, aumentam durante a convalescença (3 a 12 meses) e persistem por muitos anos depois da doença. A ausência desses anticorpos na presença de IgM-VCA e anti-D implica infecção recente. O surgimento no início da doença exclui infecção primária por EBV. O surgimento após teste negativo prévio indica infecção recente por EBV.

► Uso

- Diagnóstico de MI
- Em pacientes com suspeita de MI e teste heterofílico negativo.

► Interpretação (Tabela 3.2)

Tabela 3.2	Interpretação do estado sorológico para vírus Epstein-Barr (EBV).			
Estado sorológico	IgM anti-EBV-VCA	IgG anti-EBV-VCA	IgG anti-EBV-NA	IgG anti-EBV-EA
Agudo primário	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
Agudo primário/tardio	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
Agudo tardio	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo
Agudo primário/recuperação	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
Infecção prévia	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
Suscetível	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

► Limitações

- As provas sorológicas para EBV não devem ser realizadas como procedimento de rastreamento na população em geral. O valor preditivo de um resultado positivo ou negativo depende da prevalência de analito em determinada população de pacientes. O exame só deve ser realizado quando as evidências clínicas sugerirem o diagnóstico de mononucleose infecciosa associada ao EBV
- Anticorpos contra EBV foram demonstrados em todos os grupos populacionais, com distribuição mundial; aproximadamente 90 a 95% dos adultos acabam por se tornar soropositivos para EBV. O EBV adquirido na infância costuma ser subclínico; < 10% das crianças apresentam infecção clínica apesar das altas taxas de exposição
- As taxas de resultados falso-negativos são máximas no início dos sintomas clínicos (25% na primeira semana, 5 a 10% na segunda semana, 5% na terceira semana)
- Aproximadamente 10% dos casos semelhantes à mononucleose não são causados por EBV. Outros agentes que produzem uma síndrome clínica semelhante são CMV, HIV, toxoplasmose, HHV-6, hepatite B e possivelmente HHV-7
- Anticorpos IgM e IgG contra o antígeno do capsídio viral têm alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de MI (97% e 94%, respectivamente).

Vírus varicela-zóster (VZV) – anticorpos IgG e IgM

► Definição

- A infecção por VZV causa duas formas de doença clinicamente diferentes. A infecção primária por VZV causa varicela (catapora), caracterizada por lesões vesiculares em diferentes estágios de desenvolvimento na face, no tronco e nos membros. O herpes-zóster, também conhecido como “cobreiro”, é causado por reativação da infecção pelo VZV latente endógeno nos gânglios sensoriais. Essa forma clínica da doença é caracterizada por erupção vesicular unilateral dolorosa, que geralmente acomete dermatômos restritos
- O diagnóstico dessas doenças geralmente é clínico. No entanto, o uso de ensaios diagnósticos pode ser importante em situações específicas
- Outro nome do exame é sorologia para varicela
- **Valores de referência:** negativo.

► Uso

- Auxílio no diagnóstico de infecção da fase aguda pelo vírus varicela-zóster
- Auxílio na identificação de indivíduos não imunes.

► Interpretação

- Um resultado positivo de IgG associado a um resultado positivo de IgM indica infecção recente por VZV
- Um resultado positivo de IgG associado a um resultado negativo de IgM indica exposição prévia ao VZV e imunidade
- Um resultado negativo de IgG associado a um resultado negativo de IgM indica ausência de exposição prévia ao VZV e ausência de imunidade. No entanto, um resultado negativo não exclui infecção por VZV. Resultados negativos na suspeita de infecções iniciais por VZV devem ser seguidos por exame de nova amostra de soro em 2 a 3 semanas
- Os resultados questionáveis devem ser acompanhados por exame de nova amostra de soro em 10 a 14 dias.

► Limitações

- A pesquisa de anticorpos IgG contra VZV é útil quando há sintomas clínicos ou suspeita de infecção. O rastreamento da população em geral não está associado a vantagem considerável para o diagnóstico. Os resultados devem ser interpretados com cuidado em pacientes imunossuprimidos
- Existem muitos testes de anticorpos diferentes, com grande variedade de padrões de desempenho. O anticorpo fluorescente contra antígeno da membrana (FAMA) é o método mais validado e apresenta maior correlação com a suscetibilidade e a proteção contra varicela. No entanto, não é usado em larga escala porque é trabalhoso e requer interpretação por especialista
- Existem muitos métodos ELISA que geralmente são considerados menos sensíveis que o FAMA, embora as especificidades sejam semelhantes
- Os ensaios ELISA comercializados são adequados para rastreamento da suscetibilidade ao VZV em profissionais de saúde. A explicação é que o risco de vacinar um adulto com resultado falso-negativo é muito menor que o risco de infecção natural em um indivíduo falsamente identificado como soropositivo
- O rastreamento rotineiro de varicela em pessoas nascidas nos EUA antes de 1980, que não sejam profissionais de saúde, não é recomendado em razão das taxas altíssimas de soropositividade nessa população.

■ Vírus varicela-zóster (VZV) – detecção direta (IFD) de

► Uso

- Esse exame é usado no diagnóstico de infecção por VZV pela detecção de antígenos do VZV em lesões cutâneas típicas. Pode ser solicitado em pacientes com erupção cutânea vesicular nos quais o diagnóstico específico e rápido de infecção por VZV é importante para o tratamento ou a conduta
- Células raspadas da base de uma vesícula ou lesão ulcerada com secreção são usadas para preparar um esfregaço sobre lâmina de vidro. Depois da fixação, o esfregaço é corado, usando como reagente anticorpo específico contra VZV marcado com substância fluorescente. Depois da lavagem para remover o excesso de reagente, a lâmina é examinada ao microscópio de fluorescência à procura de células fluorescentes
- **Tempo total:** < 24 h
- **Instruções especiais para coleta e transporte:** usa-se um *swab* ou a borda de um bisturi para coletar células da base de úlceras cutâneas com secreção ou vesículas (depois de rompê-las). Para preparar as lâminas, rola-se o *swab* ou espalham-se as células coletadas com bisturi sobre a superfície da lâmina.

► Interpretação

- **Resultado esperado:** negativo
- **Positivo:** presença de células com coloração fluorescente específica de +2 ou maior
- **Negativo:** ausência de células com coloração fluorescente.

► Limitações

- É preciso avaliar a lâmina para ter certeza de que há células no esfregaço. Não é possível interpretar a lâmina se não houver células
- O número de células coradas cai com a evolução da lesão cutânea de vesícula para úlcera com crosta/em cicatrização
- A coloração fraca pode indicar problemas da técnica de coloração ou dos reagentes
- **Armadilhas comuns:** coleta inadequada de células da base da lesão; coleta de lesões com crosta, em fase de cicatrização.

■ Vírus varicela-zóster (VZV) (exclusão) – cultura

► Definição

- O VZV está associado a maior frequência à varicela e ao herpes-zóster. O diagnóstico clínico dessas infecções geralmente é direto. Às vezes, é necessário diagnóstico específico das infecções graves e incomuns, entre elas a doença disseminada ou as infecções em gestantes, pacientes imunocomprometidos ou outros pacientes de alto risco.

► Uso

- Esse exame pode ser usado para isolar o VZV quando é necessário diagnóstico específico
- As amostras coletadas do paciente geralmente são inoculadas em culturas de fibroblastos pulmonares humanos, como a WI-38. A morfologia celular é monitorada; as culturas que mostram efeito citopático típico de VZV devem ser confirmadas por técnica imunológica específica, como a coloração com anticorpos monoclonais anti- VZV marcados

- **Tempo total:** até 4 semanas. A maioria das culturas positivas é detectada em 7 dias.

► Instruções especiais para coleta e transporte

- As recomendações gerais para cultura viral são válidas
- As amostras devem ser coletadas no início da infecção aguda
- As amostras devem ser coletadas de acordo com as recomendações gerais para cultura viral do tipo de amostra. A maioria das amostras de pele ou mucosa é enviada para cultura viral para descartar o VZV. As amostras devem ser retiradas de lesões frescas e úmidas, de preferência por ruptura de vesículas intactas
- A maioria das amostras deve ser posta em meio de transporte viral e transportada em gelo (4°C).

► Interpretação

• Resultado esperado:

- **Positivo:** as culturas de células positivas para VZV indicam provável infecção ativa
- **Negativo:** as culturas de células negativas não descartam a possibilidade de infecção por VZV, sobretudo de amostras do LCS e das mucosas.

► Limitações

- A sensibilidade pode ser baixa com determinados tipos de amostra
- O **tempo total** da cultura de VZV pode ser longo, o que limita sua utilidade na conduta imediata quando o estado dos pacientes é grave
- **Armadilhas comuns:** coleta de amostras das lesões secas e cobertas por crosta.

Vírus influenza – detecção direta por imunoenensaio enzimático (EIA) e imunofluorescência direta (IFD)

► Definição

- Os exames para detecção direta dos vírus influenza apresentam resultados muito antes da cultura para vírus respiratórios. Assim sendo, são cruciais no manejo do paciente e no controle da infecção por vírus respiratórios no inverno
- A sensibilidade dos EIA é apenas moderada, mas sua especificidade é alta para detecção de infecção pelo vírus influenza; são mais usados para rastreamento
- A IFD apresenta sensibilidade e especificidade elevadas em comparação com a cultura para vírus respiratórios, sendo uma técnica diagnóstica definitiva e custo-efetiva.

► Uso

- O EIA e a IFD são usados para detecção precoce da infecção pelo vírus influenza. Os pacientes apresentam infecção febril por vírus respiratórios durante os meses de inverno. Os testes diretos podem ser feitos em sequência para rastreamento e confirmação do diagnóstico de *influenza*
- Método
 - **EIA:** existem vários tipos de *kit* para EIA. Em geral, anticorpos contra antígenos específicos de vírus influenza A, influenza B ou influenza A e B são imobilizados na superfície da membrana de um dispositivo de teste. A amostra é posta sobre a superfície de reação, possibilitando a reação do antígeno do vírus influenza na amostra com os anticorpos do dispositivo. Após a lavagem, acrescenta-se como reagente um segundo anticorpo contra vírus influenza marcado. Depois da lavagem para retirar o excesso de anticorpos de detecção, acrescenta-se um reagente para detecção do marcador específico e o teste é interpretado como positivo ou negativo
 - **IFD:** células coletadas por *swab* ou lavagem da nasofaringe são fixadas sobre uma lâmina de microscópio. A lâmina é seca, fixada e corada com um reagente contendo anticorpos marcados contra antígenos específicos dos vírus influenza A ou B. O marcador geralmente é fluorogênico. As lâminas coradas são examinadas à microscopia de fluorescência usando filtro de excitação e barreira apropriado para o marcador fluorogênico específico
- **Instruções especiais para coleta e transporte:** as amostras são coletadas segundo as recomendações para cultura viral. Amostras da nasofaringe, em especial de lavado da nasofaringe, geralmente são as mais sensíveis para detecção de pacientes infectados
- **Tempo total:** 24 a 48 h. Alguns *kits* de EIA oferecem um tempo total < 4 h.

► Interpretação

• Resultados esperados:

- **Positivo:** amostras com um número significativo de células com fluorescência de 2 + ou maior são consideradas positivas. É preciso examinar as lâminas para verificar se a amostra contém células epiteliais respiratórias suficientes para que o exame seja informativo. Os laboratórios precisam estabelecer um limite mínimo de células abaixo do qual se considera impossível interpretar o exame. Amostras com poucas células de coloração fraca devem ser consideradas indeterminadas; a repetição do exame pode garantir resultado claramente positivo ou negativo
- **Negativo:** amostra celular sem coloração pelo reagente marcado.

► Limitações

- A sensibilidade dos diferentes EIA comercializados é variável. A sensibilidade para *influenza* sazonal varia de 50 a 80%. A sensibilidade depende do tipo de amostra e da qualidade da coleta. Os tipos de amostra aceitáveis para o *kit*, coletados de acordo com as instruções do *kit*, asseguram a sensibilidade máxima. A especificidade dos *kits* de EIA e IFD costuma ser muito alta
- O VPP dos testes de detecção de antígeno depende da prevalência de *influenza* na região. Se o teste for realizado, o resultado deve ser interpretado com cautela nos períodos de baixa prevalência de *influenza* na região onde mora o paciente
- **Armadilha comum:** o rendimento pode ser baixo quando se usam amostras não validadas para a plataforma ou o *kit* empregado no exame. Por exemplo, podem ser enviados *swabs* da região nasal anterior em vez da nasofaringe, o que aumenta o número de resultados falso-negativos.

Vírus respiratórios – ensaio molecular para identificação

► Definição

- O ensaio molecular para a identificação de vírus respiratórios é um conjunto abrangente de exames para detecção de várias linhagens e subtipos de vírus. A lista específica de vírus respiratórios testados é diferente nos vários ensaios moleculares, mas a maioria inclui os vírus influenza A (e subtipos), influenza B, parainfluenza, adenovírus, metapneumovírus (HMPV), RSV e rinovírus
- **Valores de referência:** não detectados.

► Uso

- Os ensaios moleculares para a identificação de vírus respiratórios são usados muitas vezes para vigilância e manejo do paciente
- Além disso, os ensaios moleculares para identificação de vírus respiratórios são usados com frequência para confirmação de resultados negativos obtidos por outros métodos, como o ensaio antigênico rápido, a imunofluorescência direta ou o EIA.

► Limitações

- O limite mínimo de detecção varia de acordo com os métodos e os vírus pesquisados.

Vírus sincicial respiratório (VSR) – detecção direta (EIA e IFD)

► Definição e uso

- Esses exames são usados para detecção precoce da infecção pelo VSR. A sensibilidade dos EIA é apenas moderada para detecção de infecção pelo VSR, portanto, são mais usados para rastreamento. A IFD apresenta sensibilidade e especificidade elevadas em comparação com a cultura para vírus respiratórios e é uma técnica diagnóstica definitiva e custo-efetiva
- O EIA e a IFD podem ser feitos em sequência para rastreamento e confirmação do VSR. Os exames são usados para diagnóstico de VSR em pacientes com infecção febril por vírus respiratórios durante os meses de inverno
- Tempo total:** 24 a 48 h. Alguns *kits* de EIA exigem um tempo total < 4 h
- Existem vários tipos de *kit* para EIA. Em geral, anticorpos contra antígenos específicos do VSR são imobilizados na superfície da membrana de um dispositivo de teste. A amostra é posta sobre a superfície de reação, o que possibilita a reação do antígeno do VSR na amostra com os anticorpos do dispositivo. Após lavagem, acrescenta-se como reagente um segundo anticorpo contra RSV marcado. Depois da lavagem para retirar o excesso de anticorpos de detecção, acrescenta-se um reagente para detecção do marcador específico e o teste é interpretado como positivo ou negativo
- Na IFD, as células coletadas por *swab* ou lavagem da nasofaringe são fixadas sobre uma lâmina de microscópio. A lâmina é seca, fixada e corada com um reagente contendo anticorpos marcados contra antígenos específicos do VSR. O marcador geralmente é fluorogênico. As lâminas coradas são examinadas por microscopia de fluorescência usando filtro de excitação e barreira apropriado para o marcador fluorogênico específico
- Instruções especiais para coleta e transporte:** as amostras são coletadas segundo as recomendações para cultura viral. Amostras da nasofaringe, em especial de lavado da nasofaringe, geralmente são as mais sensíveis para detecção de pacientes infectados.

► Interpretação

• Resultados esperados:

- **Positivo:** amostras com um número significativo de células com fluorescência de 2+ ou maior são consideradas positivas. É preciso examinar as lâminas para verificar se a amostra contém células epiteliais respiratórias suficientes para que o exame seja informativo. Os laboratórios precisam estabelecer um limite mínimo de células abaixo do qual se considera impossível interpretar o exame. Amostras com poucas células de coloração fraca devem ser consideradas indeterminadas; a repetição do exame pode garantir resultado claramente positivo ou negativo
- **Negativo:** amostra celular sem coloração pelo reagente marcado.

► Limitações

- A sensibilidade dos diferentes EIA comercializados varia de acordo com o *kit*. A sensibilidade dos EIA para VSR varia de 50 a 80%. A sensibilidade depende do tipo de amostra e da qualidade da coleta. Os tipos de amostra aceitáveis para o *kit*, coletados de acordo com as instruções do *kit*, asseguram a sensibilidade máxima. A especificidade dos *kits* de EIA e IFD costuma ser muito alta
- O valor preditivo positivo (VPP) dos testes de detecção de antígeno depende da prevalência de VSR na região. Se o teste for realizado, o resultado deve ser interpretado com cautela nos períodos de baixa prevalência de VSR na região onde mora o paciente
- Armadilha comum:** o rendimento pode ser baixo quando se usam amostras não validadas para a plataforma ou o *kit* empregado no exame. Por exemplo, podem ser enviados *swabs* da região nasal anterior em vez da nasofaringe, o que aumenta o número de resultados falso-negativos.

Yersinia enterocolitica (exclusão) – cultura

► Definição

- Yersinia enterocolitica* é uma causa pouco frequente de infecção entérica bacteriana, que geralmente acomete crianças e é mais comum nos meses de inverno
 - A infecção foi associada à ingestão de carne de porco malpassada, laticínios e água contaminada. Também é transmitida por via orofecal
 - Os sinais e sintomas são inespecíficos: febre, dor abdominal e diarreia, que pode ser sanguinolenta. A dor abdominal em adultos pode simular apendicite
- Trata-se de uma coprocultura especializada para detecção de infecção GI causada por *Y. enterocolitica*.

► Uso

- Y. enterocolitica* pode ser isolada em meios seletivos, como o ágar de MacConkey. O isolamento de *Y. enterocolitica* pode ser aumentado por incubação a 25°C. Muitos laboratórios usam um meio mais seletivo, como o ágar CIN (cefsulodina-irgasan-novobiocina), para aprimorar o isolamento deste microrganismo. O enriquecimento a frio, mantendo as fezes suspensas em solução salina tamponada a 4°C para o repique em meios entéricos, melhora o isolamento deste microrganismo em amostras muito contaminadas
- Tempo total:** as culturas são examinadas durante 48 h. São necessários vários dias para isolamento e identificação dos microrganismos isolados suspeitos.

► Interpretação

- Resultado esperado:** ausência de crescimento.

► Limitações

- Os sinais e sintomas da iersiniose são inespecíficos e pode não se suspeitar desse patógeno entérico se não houver fatores de risco específicos ou evidências epidemiológicas sugestivas dessa infecção
- Raramente é necessário o enriquecimento a frio para isolamento
- Os microrganismos isolados são positivos para sacarose, portanto, podem não ser detectados por laboratórios que usam ágar EMB para culturas

entéricas. (O meio EMB contém sacarose, portanto os microrganismos isolados serão semelhantes à flora entérica normal.)

4

Distúrbios Cardiovasculares

Guy Vallaro

► DOENÇA CARDÍACA, 442

- Dor torácica, 442
- Infeciosa, 446
 - Endocardite, 446
 - Febre reumática aguda, 447
 - Miocardite, 448
 - Pericardite (aguda) e derrame pericárdico, 449
- Insuficiência cardíaca congestiva (ICC), 450

► HIPERLIPIDEMIA, 451

- Distúrbios do metabolismo dos lipídios, 453
 - Abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig), 453
 - Arterite de células gigantes (temporal), 453
 - Aterosclerose, 454
 - Deficiência de lecitina-colesterol aciltransferase (familiar), 454
 - Deficiências de lipase ácida, 455
 - Disbetalipoproteinemia familiar (tipo III), 455
 - Dislipidemia aterogênica, 456
 - Dissecção da aorta (aneurisma dissecante), 456
 - Doença de Tangier, 456
 - Granulomatose de Wegener, 456
 - Hiperalfalipoproteinemia (excesso de HDL-C), 456
 - Hipercolesterolemia familiar (tipo II), 457
 - Hipercolesterolemia poligênica (tipo IIA), 457
 - Hiperlipidemia combinada familiar (tipos IIB, IV, V), 457
 - Hipertensão arterial, 458
 - Hipertrigliceridemia grave (tipo I) (síndrome de hiperquilomicronemia familiar), 459
 - Hipobetalipoproteinemia, 459
 - Poliarterite nodosa, 459
 - Púrpura de Henoch-Schönlein, 460
 - Síndrome de Churg-Strauss (granulomatose e angiite alérgicas), 460
 - Síndrome de Kawasaki (síndrome ganglionar mucocutânea), 461
 - Síndrome de Takayasu (arterite), 461
 - Síndrome do anticorpo antifosfolípido, 462
 - Síndrome metabólica (síndrome X), 463
 - Tromboangiite obliterante (doença de Buerger), 463
 - Tromboflebite séptica, 463
 - Vasculite, 464

Este capítulo fornece as informações mais recentes para o diagnóstico de doenças cardíacas e faz uma revisão das dislipidemias familiares, aterosclerose, hipertensão arterial, vasculite, doenças cardíacas infecciosas, dor torácica e insuficiência cardíaca. Cada entrada é organizada com uma breve definição do distúrbio, juntamente com informações sobre a apresentação clínica, os achados laboratoriais e as limitações, quando apropriado.

► DOENÇA CARDÍACA

■ Dor torácica

► Definição

- A cardiopatia isquêmica é uma condição na qual existe suprimento insuficiente de sangue e oxigênio para uma parte do miocárdio; com frequência, ocorre quando há uma disparidade entre o suprimento e a demanda de oxigênio
- O termo *síndrome coronariana aguda* (SCA) descreve várias condições isquêmicas agudas do miocárdio, que incluem angina instável, infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (IMSEST) e o infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IMEST; habitualmente há elevação persistente do segmento ST)
- O termo infarto descreve a ocorrência de necrose ou morte das células miocárdicas. A cardiopatia aterosclerótica é a causa subjacente mais comum do infarto do miocárdio. O ventrículo esquerdo é o principal local de infarto; entretanto, em determinadas ocasiões, ocorre infarto ventricular direito associado a infarto da parede inferior do ventrículo esquerdo. Outras causas incluem embolização, traumatismo, arterite, estado hipercoagulável, consumo abusivo de substâncias (p. ex., cocaína), anomalias congênitas (p. ex., origem anômala da artéria coronária esquerda a partir da artéria pulmonar ou seio de Valsalva), doenças metabólicas (p. ex., homocistinúria, síndrome de Hurler, doença de Fabry) e outras condições (espasmos das artérias coronárias, dissecção da aorta, intoxicação por monóxido de carbono, policitemia vera, trombocitose, amiloidose, anemia).

► Etiologia

A avaliação clínica da dor torácica enfatiza a necessidade de distinguir entre várias causas potenciais

- Origens cardíacas: síndrome coronariana aguda (IMEST), IMSEST e angina de peito instável), angina de peito estável, dissecção aórtica, estenose aórtica, prolapso de valva mitral (PVM), miocardite, pericardite, tamponamento
- Origens não cardíacas: GI (DRGE, ruptura esofágica, esofagite induzida por fármaco), pulmonares (pneumonia, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar, sarcoidose, derrame, ruptura esofágica, pneumotórax, pleurite, serosite), musculoesqueléticas e psicossomáticas.

► Angina de peito estável

- A apresentação típica da angina de peito estável consiste em desconforto torácico e sintomas associados induzidos pelo exercício físico, com sintomas mínimos ou ausentes em repouso
- Os sintomas são habitualmente de curta duração (menos de 15 min após a interrupção das atividades precipitantes ou nitratos) e reaparecem com o retorno da atividade.

► Angina instável

A angina instável é definida como a angina de peito que se modifica ou se agrava, apresenta uma evolução menos previsível do que a da angina estável e, portanto, pode levar ao infarto do miocárdio. A angina instável se manifesta de formas diferentes, que incluem:

- A angina ocorre em repouso (ou com esforço mínimo), habitualmente com duração > 10 min
- Início recente de angina
- A angina ocorre de acordo com um padrão em crescendo, é mais intensa, prolongada ou frequente do que anteriormente
- A angina não responde aos nitratos
- A angina está associada à dispneia, náuseas intensas, sudorese, palpitações ou síncope
- Acredita-se que a angina é instável quando os pacientes apresentam sintomas isquêmicos sugestivos de SCA, sem elevação nos níveis de troponinas ou da CK-MB, com ou sem alterações do ECG indicando isquemia
- Como a elevação dos níveis de troponinas e/ou CK-MB pode não ser detectável por até 12 h após o aparecimento de sinais e sintomas, a angina instável e o IMSEST frequentemente são indistinguíveis na avaliação inicial.

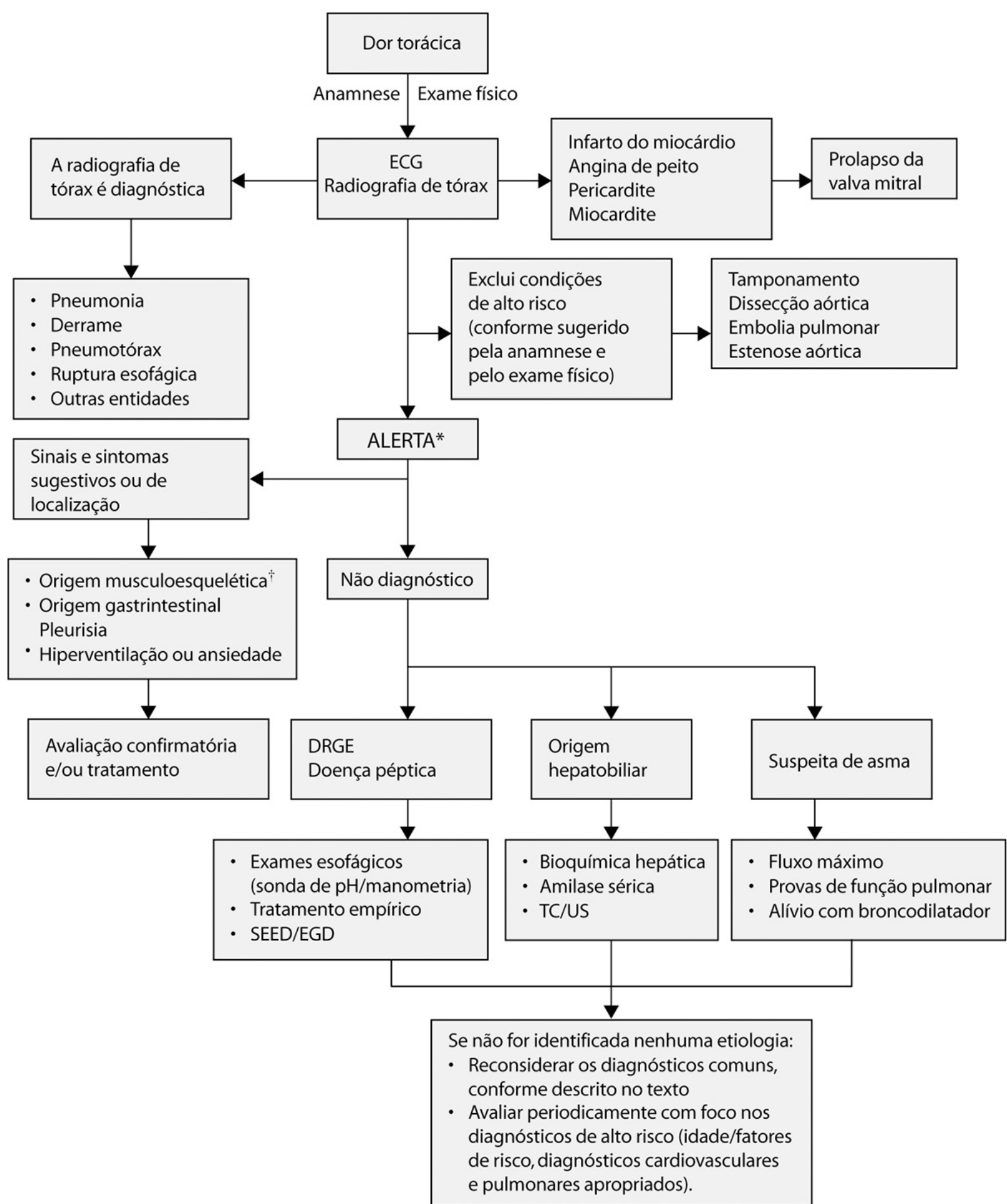
► Quando suspeitar

- A isquemia miocárdica frequentemente se manifesta como dor torácica aguda, que se irradia com frequência para a mandíbula, o ombro ou o braço. Os sinais e sintomas também podem incluir dispneia, náuseas, vômitos, diaforese, pulso rápido, náuseas, vômito ou dificuldade de respiração; em alguns casos, esses sinais e sintomas podem ocorrer sem dor torácica (particularmente em idosos e em diabéticos). Esses sinais e sintomas também podem ser acompanhados de alteração da pressão arterial. Nas mulheres, os sintomas são frequentemente menos pronunciados e é mais provável que sejam atribuídos a outros problemas
- O termo *infarto do miocárdio* deve ser utilizado quando há evidências de necrose miocárdica em um contexto clínico compatível com isquemia do miocárdio. Nessas condições, qualquer um dos seguintes critérios preenche o diagnóstico do infarto do miocárdio:
 - Detecção de elevação e/ou queda dos biomarcadores cardíacos (de preferência as troponinas), com pelo menos um valor acima do 99^o percentil do limite superior da normalidade, juntamente com evidências de isquemia do miocárdio com pelo menos um dos seguintes achados:
 - Sintomas de isquemia
 - Alterações do ECG indicando isquemia recente (alterações recentes de ST-T ou bloqueio de ramo esquerdo [(BRE]) recente
 - Aparecimento de ondas Q patológicas no ECG
 - Exame de imagem mostrando perda recente de miocárdio viável ou anormalidade regional recente da mobilidade da parede
- Morte cardíaca súbita e inesperada, envolvendo parada cardíaca, frequentemente com sinais e sintomas sugestivos de isquemia miocárdica, e acompanhada de elevação presumivelmente recente do segmento ST, ou BRE recente, e/ou evidências de trombo recente na angiografia coronária e/ou necropsia, porém com morte ocorrendo antes da obtenção de amostras de sangue ou antes do aparecimento dos biomarcadores sanguíneos no sangue
- Intervenção coronária percutânea (ICP) em pacientes com níveis basais normais de troponina e elevação dos biomarcadores cardíacos acima do 99^o percentil do limite superior da normalidade indicam necrose miocárdica periprocedimento. Por convenção, os aumentos dos biomarcadores mais de 3 vezes o 99^o percentil do limite superior da normalidade têm sido designados como definidores de infarto do miocárdio relacionado com ICP. Um subtipo relacionado com trombose documentada em *stent* é reconhecido
- No caso de revascularização do miocárdio em pacientes com níveis basais normais de troponina, as elevações dos biomarcadores cardíacos acima do 99^o percentil do limite superior da normalidade indicam necrose miocárdica periprocedimento. Por convenção, a elevação dos biomarcadores em mais de 5 vezes o 99^o percentil do limite superior da normalidade, juntamente com ondas Q patológicas ou BRE recentes, ou enxerto recente documentado por angiografia ou oclusão de artéria coronária nativa ou exame de imagem com evidência de perda recente de miocárdio viável foram designados como definidores de infarto do miocárdio relacionado com a revascularização do miocárdio
 - Achados histopatológicos de infarto do miocárdio.

► Diagnóstico

O diagnóstico de síndrome coronariana aguda depende das características da dor torácica, dos sintomas específicos associados, das anormalidades do ECG e dos níveis séricos dos marcadores de lesão cardíaca (Figura 4.1). Um paciente com possível síndrome coronariana aguda (SCA) deve ser tratado rapidamente, por conseguinte, é preciso implementar as etapas iniciais de procedimento antes ou durante o estabelecimento do diagnóstico

- Eletrocardiograma: o ECG de 12 derivações fornece a base para o diagnóstico e o tratamento inicial. O ECG inicial pode ser normal em pacientes com SCA. O ECG deve ser repetido a intervalos de 5 a 10 min se o primeiro ECG for normal, mas o paciente permanece sintomático, e existe uma elevada suspeita clínica de infarto do miocárdio. Existem quatro tipos principais de síndromes coronarianas agudas, em que a isquemia do miocárdio provoca diferentes manifestações no ECG
 - Isquemia subendocárdica sem infarto (angina clássica), que se manifesta como depressões transitórias do segmento ST sem alterações do complexo QRS
 - Isquemia transmural sem infarto, manifestada por elevações transitórias do segmento ST ou normalização paradoxal da onda T
 - IMSEST (sem onda Q), manifestado por depressões do segmento ST ou inversões da onda T, sem ondas Q, com evidências laboratoriais confirmatórias de infarto
 - IMEST manifestado por elevações do segmento ST (ou ondas T hiperagudas) e, em seguida, por inversões da onda T, frequentemente associado a evolução de ondas Q patológicas. Considera-se que a elevação do segmento ST é clinicamente significativa quando é > 1 mm em pelo menos duas derivações precordiais contíguas ou em pelo menos duas derivações adjacentes dos membros, não sendo atribuível a causas não isquêmicas
- Exames de imagem:
 - Radiografia de tórax: mais frequentemente inespecífica
 - Ecocardiografia: o ecocardiograma transtorácico (ETT) consegue detectar anormalidades regionais de mobilidade da parede devido à isquemia grave, que podem ser visualizadas antes do aparecimento de alterações eletrocardiográficas, ou antes do aparecimento de sintomas.



pode levar a arritmias ventriculares em pacientes com DAC grave.

► Leitura sugerida

Fraker TD, Fihn SD. (2007) Chronic Angina Focused update of the ACC/AHA. (2002) Guidelines for the Management of Patient With Chronic Stable Angina. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2264–2274.

■ Infecçiosa²⁰

Endocardite

► Definição

- A endocardite infecciosa (EI) é uma infecção não contagiosa das valvas cardíacas (nativas ou próteses valvares) ou de seu revestimento. A endocardite de próteses valvares representa até 25% de todos os casos de endocardite.

► Quando suspeitar

- Diversos sinais e sintomas são comuns em pacientes com EI, porém nenhum deles é invariável. As queixas comuns incluem febre, sudorese noturna, anorexia, mal-estar e perda de peso. Geralmente, o exame físico revela sopro cardíaco, que frequentemente foi detectado previamente; a intensidade ou a natureza do sopro pode ter mudado. Os estigmas da endocardite incluem petéquias da pele, conjuntivas e mucosas. Os pacientes também podem apresentar hemorragias subungueais, manchas de Roth, lesões de Janeway e nódulos de Osler
- Fatores de risco: valvopatia preexistente, infecção hospitalar, transplante de medula óssea, DM e doença cardíaca reumática.

► Diagnóstico

- O diagnóstico baseia-se em critérios patológicos ou clínicos, incluindo exame microbiológico e exames de imagem (habitualmente ecocardiografia)
- Os critérios modificados de Duke usam critérios histopatológicos e clínicos para o diagnóstico de EI. A anamnese, os achados clínicos e histopatológicos, o ECG, os exames de imagem e os exames laboratoriais do paciente são usados para determinar um diagnóstico definitivo ou possível de EI ou para excluir sua possibilidade. Para detalhes completos dos critérios de Duke modificados, consultar Li *et al.*

► Achados laboratoriais

- Cultura: hemoculturas positivas persistentes. Microrganismos típicos (*Streptococcus viridans* [cerca de 50% dos casos], *S. bovis*, *Staphylococcus aureus*, HACEK [*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*], enterococos) em ≥ 2 culturas na ausência de foco primário, ou hemoculturas persistentemente positivas, coletadas a intervalos de > 1 h. Ver a Tabela 4.1 para uma lista dos microrganismos
- Hematologia
 - A VHS e a PCR estão comumente elevadas (PCR > 100 mg/ ℓ ou VHS > 30 mm/h em indivíduos < 60 anos de idade ou > 50 mm/h em indivíduos > 60 anos). A anemia normocítica normocrômica progressiva é um achado característico
 - A contagem de leucócitos está normal em cerca de 50% dos pacientes e elevada para $\leq 15.000/\mu\ell$ no restante, com 65 a 86% de neutrófilos. Uma contagem de leucócitos mais elevada indica a existência de complicação (p. ex., cerebral, pulmonar). Em determinadas ocasiões, ocorre leucopenia. A monocitose pode ser pronunciada. Podem ser encontrados grandes macrófagos no sangue periférico. A contagem de plaquetas está habitualmente normal; todavia, em certas ocasiões encontra-se diminuída
- Exame de urina: pode-se encontrar hematúria (habitualmente microscópica) em pacientes, devido à ocorrência de glomerulite ou infarto renal ou GN embólica focal ou difusa
- Principais exames: o achado de albuminúria é quase invariável, mesmo quando não existem complicações renais específicas. A síndrome nefrótica é rara
- Considerações
 - Podem ser observados achados associados a complicações, incluindo complicações neurológicas, locais metastáticos de infecção e ICC
 - Achados laboratoriais devido a doenças subjacentes ou predisponentes ou a complicações como prolapso da valva mitral, valvopatia reumática, coronariopatia, infecções hospitalares (sistemas GI ou GU, cateteres IV de demora, particularmente em pacientes com infecção por HIV) e aneurismas micóticos.

Tabela 4.1

Microrganismos típicos na endocardite infecciosa.

Microrganismos	Valva nativa (%)*		Prótese valvar (%)*	
	Recém-nascido	De mais idade#	Precoce	Tardia
Espécies de <i>Streptococcus</i>	15 a 20	45 a 65	1	30 a 33
<i>Staphylococcus aureus</i>	40 a 50	25 a 35	20 a 24	15 a 20
Estafilococos coagulase-negativos	8 a 12	4 a 7	30 a 35	10 a 12
Espécies de <i>Enterococcus</i>	< 1	5 a 10	5 a 10	8 a 12
Bacilos gram-negativos	8 a 12	4 a 10	10 a 15	4 a 7
Fungos	8 a 12	1 a 3	5 a 10	1
Microrganismos HACEK [¶] e endocardite infecciosa com cultura negativa	2 a 6	3 a 10	3 a 7	3 a 8
Difteroides	< 1	< 1	5 a 7	2 a 3
Polimicrobiana	3 a 5	1 a 2	2 a 4	3 a 7

*As porcentagens são valores aproximados.

#Taxas estimadas para pacientes com mais de 2 meses de idade. As taxas variam discretamente entre indivíduos não recém-nascidos. Por exemplo, a taxa de endocardite enterocócica infecciosa é maior em pacientes com > 60 anos de idade.

[¶]HACEK = *Haemophilus parainfluenzae*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *A. aphrophilus* (anteriormente do gênero *Haemophilus*), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.

Adaptada de Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med.* 2001;345(18):1318-1330.

► Leitura sugerida

Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:177–207.

CLSI. *Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline.* CLSI document M47-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.

Houpikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore).* 2005;84:162–173.

Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633–638.

Febre reumática aguda

► Definição

- A febre reumática aguda (FRA) é uma sequela não supurativa da faringite por estreptococos do grupo A
- Conforme descrito adiante, as manifestações clínicas agudas surgem dentro de 2 a 4 semanas após a faringite e regredem espontaneamente. Entretanto, a lesão

das valvas cardíacas pode levar a doença crônica e risco aumentado de endocardite.

► Quando suspeitar

- A FRA ocorre habitualmente em crianças entre 5 e 10 anos de idade
- No exame físico podem ser encontrados lesão cardíaca (sopros), nódulos subcutâneos ou exantema, ou artrite transitória em múltiplas articulações. Alguns pacientes podem apresentar complicações neurológicas, incluindo coreia de Sydenham (movimentos não rítmicos involuntários) e fraqueza.

► Diagnóstico

O diagnóstico de FRA é estabelecido com base em uma combinação de achados laboratoriais, evidências de infecção precedente por estreptococos do grupo A e critérios clínicos (de Jones).

- Cultura: cultura de orofaringe positiva. A cultura de orofaringe pode ser negativa, visto que o aparecimento dos sinais e sintomas de FRA ocorre várias semanas após a faringite aguda
- Hematologia: elevação da VHS. A contagem de leucócitos pode estar normal, porém está habitualmente aumentada (10.000 a 16.000/ $\mu\ell$) com desvio para a esquerda; o aumento pode persistir por várias semanas após a febre ceder. É comum o achado de anemia microcítica, com nível de hemoglobina de 8 a 12 g/dℓ; a anemia melhora gradualmente à medida que a atividade regride. O fibrinogênio está aumentado
- Principais exames laboratoriais: níveis elevados de PCR. As proteínas séricas estão alteradas com níveis séricos diminuídos de albumina e níveis aumentados de α_2 e γ -globulinas. (As infecções por estreptococos do grupo A isoladamente não provocam elevação dos níveis de α_2 -globulina.) Os níveis séricos de AST podem estar aumentados, porém a ALT está normal, a não ser que o paciente apresente insuficiência cardíaca com lesão hepática. Podem ser observados níveis séricos aumentados de enzimas cardíacas ou de marcadores bioquímicos de ICC com lesão aguda do miocárdio em pacientes com cardite grave
- Sorologia: títulos elevados de anticorpos contra antígenos estreptocócicos. Os títulos de anticorpos estão elevados contra um ou mais antígenos em 95% dos pacientes com FRA; se todos estiverem normais, é pouco provável o diagnóstico de FRA
- Exame de urina: pode-se observar uma discreta anormalidade da urina, incluindo albuminúria, cilindros, hemácias e leucócitos, que sugere nefrite focal discreta.

► Leitura sugerida

Ferrieri P. Jones Criteria Working Group. Proceedings of the Jones Criteria workshop. *Circulation*. 2002;106:2521–2523.

Miocardite

► Definição

- A miocardite, inflamação do músculo cardíaco, pode manifestar-se por meio de uma ampla gama de sinais e sintomas, refletindo as várias causas da doença
- Pode ser causada por infecções (bacterianas, fúngicas, virais), pode ser imunomediada (LES, doença de Kawasaki) ou resultar de lesão tóxica (p. ex., substâncias, metais).

► Quando suspeitar

- Os casos são, em sua maioria, assintomáticos. A doença sintomática pode se manifestar de forma inespecífica e sutil (p. ex., dispneia, dor torácica) ou como doença fulminante, com choque cardiogênico e morte.

► Achados laboratoriais

- Principais exames: aumento dos reagentes de fase aguda (VHS, PCR, leucocitose leve a moderada). Níveis elevados de marcadores cardíacos (CK-MB, CK-total, troponinas T e I)
- Histologia: o diagnóstico definitivo baseia-se no achado de miocitólise e infiltração linfocítica na biopsia do endomiocárdio
- Sorologia: alteração dos anticorpos IgM. Recomenda-se a solicitação de provas de atividade reumática.

► Leitura sugerida

Cooper Jr, LT. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360:1526–1538.

Leeper NJ, Wener LS, Dhaliwal G, et al. Clinical problem-solving. One surprise after another. *N Engl J Med*. 2005;352:1474–1479.

Pericardite (aguda) e derrame pericárdico

► Definição

- O pericárdio é um saco de parede dupla que recobre o coração. O pericárdio visceral interno é normalmente separado do pericárdio parietal fibroso externo por um pequeno volume de líquido (15 a 50 mℓ), que consiste em um ultrafiltrado de plasma. A inflamação do pericárdio resulta em pericardite com ou sem derrame pericárdico associado
- As causas comuns de inflamação do pericárdio incluem infecção, traumatismo, neoplasias malignas, hipersensibilidade e doenças autoimunes.

► Quando suspeitar

- Os sinais e sintomas típicos de pericardite aguda incluem dor torácica, atrito pericárdico, alterações no ECG (p. ex., elevação de ST, depressão de PR) e derrame pericárdico
- Nem todos os pacientes apresentam todos esses sinais e sintomas, e a ausência de derrame não exclui o diagnóstico.

► Achados diagnósticos e laboratoriais

- Ecocardiografia: técnica de imagem de maior utilidade para a avaliação da pericardite aguda e de suma importância para pacientes com suspeita de tamponamento. Os pequenos derrames pericárdicos, que não são detectados por exame de rotina, podem ser identificados, confirmando o diagnóstico de doença pericárdica
- Eletrocardiografia: anormalidades do ECG, como baixa voltagem de QRS, podem sustentar o diagnóstico ou sugerir diagnósticos alternativos como infarto do miocárdio
- Radiografia de tórax: pode identificar anormalidades específicas, como aumento da silhueta cardíaca (“coração em garrafa de água”), derrame pleural ou outro achado informativo
- Teste cutâneo de tuberculina ou ensaio de liberação de interferona-gama: recomenda-se avaliação para descartar TB em todos os pacientes. Outros exames complementares para TB, como culturas para BAAR, devem ser realizados em pacientes com risco aumentado, com base nos fatores epidemiológicos e clínicos
- Culturas: devem-se efetuar hemoculturas e culturas de outras amostras potencialmente infectadas de pacientes com febre significativa, sinais de sepse ou infecção sistêmica ou local
- Histologia: pericardiocentese e biopsia pericárdica podem ser realizadas em pacientes com tamponamento clinicamente significativo ou derrame persistente. Estes exames também são recomendados quando existe a suspeita de doença pericárdica piogênica, tuberculosa ou maligna
- Os exames recomendados para o líquido pericárdico incluem:
 - Exame histopatológico e citológico do tecido e líquido

- Colorações e culturas bacterianas e micobacterianas
- Concentração de triglicerídios do líquido quiloso
- Adenosina desaminase e PCR para *M. tuberculosis* se houver suspeita de pericardite tuberculosa
- Outros exames complementares específicos, como culturas fúngicas ou PCR, são realizados com base na suspeita clínica
- Principais exames recomendados:
 - Principais exames laboratoriais: hemograma completo, eletrólitos, provas de função renal e tireóidea, e concentrações plasmáticas seriadas de troponina. Quando existe a suspeita de etiologia autoimune, recomenda-se a determinação dos títulos de anti-DNAs e complemento sérico. Nota: Os níveis de proteína, glicose e LDH, a contagem de eritrócitos e de leucócitos não conseguem diferenciar os derrames exsudativos dos transudativos, e, em geral, não contribuem para o estabelecimento do diagnóstico
 - Sorologia: deve-se considerar a infecção pelo HIV. A doença pericárdica é relativamente comum em pacientes infectados pelo HIV. Além disso, a infecção pelo HIV predispõe o paciente a infecções por micobactérias. A pesquisa viral diagnóstica, incluindo sorologia, tem baixo rendimento diagnóstico e não é rotineiramente recomendada.

► Leitura sugerida

Ben-Horin S, Bank I, Shinfeld A, et al. Diagnostic value of the biochemical composition of pericardial effusions in patients undergoing pericardiocentesis. *Am J Cardiol.* 2007;99:1294–1297.
 Hidron A, Vogenthaler N, Santos-Preciado JI, et al. Cardiac involvement with parasitic infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:324–349.
 Lange RA, Hillis D. Acute pericarditis. *N Engl J Med.* 2004;351:2195–2202.
 Levy PY, Cory R, Berger P, et al. Etiologic diagnosis of 204 pericardial effusions. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:385–391.

■ Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

► Definição

- A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição que representa o estágio terminal de diferentes doenças cardíacas que evoluíram para redução da eficiência do miocárdio por lesão ou sobrecarga, com consequente redução do débito cardíaco. Por conseguinte, o fluxo sanguíneo torna-se insuficiente para suprir as necessidades do corpo
- As causas comuns incluem doença cardíaca, hipertensão arterial, disfunção sistólica, disfunção diastólica, valvopatia cardíaca, hipertrofia ventricular esquerda, inflamação, consumo de substâncias psicoativas, fármacos e drogas ilícitas (p. ex., álcool etílico, cocaína, anfetaminas, trastuzumabe, antraciclina, agentes quimioterápicos) e toxinas (p. ex., monóxido de carbono, arsênico, chumbo).

► Quando suspeitar

- As manifestações clínicas incluem dispneia, ortopneia, ascite, edema periférico (podálico e maleolar),

► Achados laboratoriais

- Hematologia: a VHS pode estar diminuída, devido à redução dos níveis séricos de fibrinogênio
- Exame de urina: é comum o achado de albuminúria discreta (< 1 g/dia). Hemácias e leucócitos isolados, cilindros hialinos e (algumas vezes) granulares. A urina está concentrada, com densidade específica > 1,020. A oligúria é uma manifestação característica da insuficiência direita
- Principais exames: os níveis séricos de albumina e proteínas totais estão diminuídos. Alteração das provas de função hepática. Nível sérico diminuído de potássio devido ao uso de diuréticos. Elevação dos níveis de peptídeo natriurético cerebral (BNP) ou do pró-BNP N-terminal. A azotemia moderada (nível de ureia sanguínea habitualmente < 60 mg/dℓ) é evidente com oligúria grave; pode se elevar ainda mais com a indução de diurese vigorosa. (A doença renal primária é indicada por aumento proporcional dos níveis séricos de creatinina e baixa densidade específica da urina, apesar da oligúria.) O desenvolvimento de hiponatremia ou anemia é um sinal de evolução da doença
- Eletrocardiograma: o ECG de 12 derivações pode fornecer evidências de cardiopatia isquêmica, hipertrofia ventricular direita e esquerda e retardo ou anormalidades de condução (p. ex., BRE)
- Exames de imagem: a ecocardiografia constitui o padrão-ouro para sustentar o diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca, com diminuição da fração de ejeção na insuficiência cardíaca esquerda e hipertrofia ventricular esquerda. A radiografia de tórax é frequentemente realizada para detectar cardiomegalia ou alterações pulmonares. A ventriculografia com radionuclídeos, a RM ou a TC também podem fornecer informações úteis.

► Leitura sugerida

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. “ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult.” *Circulation.* 2005;112 (12):e154–235.
 Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. *Circulation.* 2009;119(14):e391–479. Epub 2009 Mar 26.

► HIPERLIPIDEMIA

► Definição

- A hiperlipidemia consiste em elevação dos lipídios (colesterol, ésteres de colesterol, fosfolipídios e triglicerídios) na corrente sanguínea; trata-se de um fator de risco para coronariopatia; e a sua existência promove o desenvolvimento de aterosclerose. Os lipídios são transportados como lipoproteínas no corpo; existem cinco tipos principais: quilomícrons, VLDL, lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), LDL e HDL. A porção proteica da lipoproteína é designada como apolipoproteína, da qual existem seis classes principais (A, B, C, D, E e H) e numerosas subclasses (AI, AII, AIV, B48, B200, CI, CII, CIII e CIV)
- Existem vários distúrbios lipídicos. O diagnóstico de hiperlipidemia primária é estabelecido após avaliação e exclusão das causas secundárias, ou procura-se tratar ou eliminar a causa subjacente. As causas secundárias de dislipidemias e alterações associadas dos lipídios incluem algumas doenças subjacentes, falência de órgãos ou uso de alguns medicamentos. Não é raro observar alguma superposição, sendo a dislipidemia atribuída, então, a causas tanto primárias quanto secundárias (Tabela 4.2)
- Historicamente, as dislipidemias primárias, como as dislipidemias familiares, foram reunidas de acordo com a atividade eletroforética. As dislipidemias primárias estão associadas a produção excessiva e/ou remoção diminuída das lipoproteínas. Uma apresentação potencialmente mais útil das lipidemias primárias consiste em classificá-las de acordo com as principais anormalidades lipídicas (Tabela 4.3).

Tabela 4.2	Doenças que podem causar dislipidemia e alterações lipídicas associadas.
Causa	Alterações
Diabetes melito	TG ↑, HDL-C ↓
Hipotireoidismo	LDL-C ↑
Acromegalia	TG ↑
Anorexia nervosa	LDL-C ↑
Lipodistrofia	TG ↑, HDL-C ↓
Distúrbios do armazenamento do glicogênio	TG ↑
Síndrome nefrótica	Hiperlipidemia mista (com predomínio de LDL-C ↑)

Insuficiência renal crônica	TG ↑
Doença hepática obstrutiva	LDL-C ↑, lipoproteína X ↑
Álcool	TG ↑
Excesso de imunoglobulinas: paraproteinemia	Hiperlipidemia mista
Medicamentos	
Antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos (seletivos)	HDL-C ↓, TG ↑
Diuréticos tiazídicos	LDL-C ↑, TG ↑ ou sem alteração
Glicocorticoides	LDL-C ↑ ou sem alteração, TG ↑ ou sem alteração, HDL-C ↑
Ciclosporina	LDL-C ↑, TG ↑
Interferonas	TG ↑
Medicamentos antivirais (inibidores da protease do HIV)	TG ↑, LDL-C ↑, HDL-C ↓
Estrogênios exógenos	TG ↑, HDL-C ↑, LDL-C ↓
Derivados do ácido retinoico	LDL-C ↑, TG ↑, HDL-C ↓

HDL-C, colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-C, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG, triglicerídeo; ↑, níveis elevados; ↓, níveis diminuídos.

► Quando suspeitar

- Tipicamente, não há sintomas associados à hiperlipidemia, que tende a ser descoberta durante um exame de rotina ou avaliação para doença cardiovascular aterosclerótica. A detecção de distúrbios do colesterol e outros fatores de risco para coronariopatia é efetuada principalmente por meio dos achados dos casos clínicos. Em determinadas ocasiões, as manifestações clínicas incluem xantomas ao redor dos olhos, no tendão do calcâneo e tendões extensores das mãos, particularmente nas formas familiares do distúrbio
- Os indivíduos com níveis mais elevados de lipídios podem desenvolver lipemia retiniana (aparência branca da retina), arco senil (coloração branca da córnea periférica) ou pancreatite.

Colesterol aumentado	Triglicerídios aumentados	Colesterol e triglicerídios aumentados	HDL diminuída	HDL aumentada
Hipercolesterolemia familiar	Hipertrigliceridemia familiar	Hiperlipidemia combinada familiar	Hipoalfalipoproteinemia familiar com defeito genético	Hipoalfalipoproteinemia familiar de etiologia desconhecida
Hipercolesterolemia poligênica	Deficiência da lipoproteína lipase	Disbetalipoproteinemia familiar	Deficiência de apoproteína A1	Deficiência de CETP
Apoproteína B100, deficiência familiar	Deficiência de apoproteína CII		Deficiência de LCAT	Hiperexpressão da apoproteína A1
Hiperlipidemia combinada familiar			Doença do olho de peixe Doença de Tangier	

CETP, proteína transportadora de ésteres de colesterol; HDL, lipoproteína de alta densidade; LCAT, lecitina colesterol aciltransferase.

► Achados laboratoriais

- Principais exames: deve-se obter o perfil lipídico padrão – colesterol total (CT), LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicerídios (TG) – pelo menos uma vez a cada 5 anos em adultos a partir dos 20 anos de idade
 - Indivíduos de baixo risco: não há necessidade de exames adicionais se o nível de HDL-colesterol for ≥ 40 mg/dℓ e o nível de CT for < 200 mg/dℓ
 - Indivíduos de alto risco: recomenda-se a mensuração das lipoproteínas como guia para a conduta clínica. São necessárias determinações mais frequentes em indivíduos com múltiplos fatores de risco ou naqueles com 0 a 1 fator de risco se o nível de LDL estiver apenas ligeiramente abaixo do nível-alvo
- Apolipoproteína (LpA): elevada na hipercolesterolemia ou hipoalfalipoproteinemia concomitante – pode ajudar na avaliação do risco para coronariopatia
- Eletroforese das lipoproteínas: revela um padrão anormal específico em $< 2\%$ dos norte-americanos; pode estar indicada se o nível sérico de TG for > 300 mg/dℓ; se o soro em jejum for lipêmico; ou se forem detectados hiperglicemia significativa, comprometimento da tolerância à glicose ou glicosúria. São observados níveis séricos elevados de ácido úrico de $> 8,5$ mg/dℓ e/ou história familiar de coronariopatia prematura
- Testes moleculares: os estudos de farmacogenômica demonstraram uma predisposição genética ao desenvolvimento de doença cardíaca. Atualmente, estão sendo desenvolvidos testes genéticos que possibilitarão a criação de medicamentos personalizados para o tratamento das dislipidemias
- Considerações:
 - Se a triagem dos lipídios estiver normal, devem ser determinados os níveis de Lp(s) e apolipoproteínas B e A. Um lipidograma sérico padrão consiste em colesterol total, TG e HDL-colesterol
 - A determinação dos níveis séricos de CT, HDL-colesterol e TG deve ser feita depois de um jejum de 12 a 13 h para minimizar a influência da hiperlipidemia pós-prandial (o colesterol total e o HDL-colesterol podem ser medidos em indivíduos em jejum ou sem jejum, visto que a diferença é clinicamente insignificante). Obtenha a média dos resultados de dois ou três testes; se for constatada uma diferença de ≥ 30 mg/dℓ, repita os testes com intervalos de 1 a 8 semanas e obtenha a média dos resultados de três testes
- Utilize o nível de CT para achado inicial e classificação do caso e monitoramento da terapia dietética. Não use os valores de colesterol específicos de idade ou sexo como níveis para a tomada de decisão
- Considere os valores obtidos em associação aos fatores de risco clínicos (p. ex., idade, sexo, obesidade, tabagismo, hipertensão arterial e história familiar).

■ Distúrbios do metabolismo dos lipídios

Abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig)

► Definição

- A abetalipoproteinemia é um distúrbio autossômico recessivo raro, em que o fígado e o intestino não são capazes de secretar apo B
- Deve ser excluída em crianças com má absorção de gordura, esteatorreia, retardo do crescimento, sinais e sintomas neurológicos, retinopatia pigmentada e/ou acantocitose.

► Achados laboratoriais

- Hematologia
 - Achado de eritrócitos anormais (acantócitos) no esfregaço de sangue periférico; podem constituir 50 a 90% dos eritrócitos, e são característicos. A diminuição do tempo de sobrevivência dos eritrócitos pode variar desde anemia hemolítica grave até anemia compensada leve. Padrão anormal de fosfolipídios eritrocitários
 - A VHS está acentuadamente diminuída (p. ex., 1 mm/h)
- Principais exames

- Diminuição acentuada dos níveis séricos de TG ($< 30 \text{ mg/dℓ}$), com pouco aumento após a ingestão de gordura, e de CT (20 a 50 mg/dℓ). Ausência de quilomícrons, LDL-C, VLDL, apo B-48 e apo B-100; o nível de HDL-C pode ser mais baixo do que nos indivíduos normais
- Baixos níveis séricos de caroteno
- Uma variante é a abetalipoproteinemia normotrigliceridêmica, em que o paciente pode secretar apo B-48, mas não apo B-100, resultando em valores pós-prandiais normais de TG, porém com acentuada hipocolesterolemia; associada a retardo mental e deficiência de vitamina E
- Pode haver diminuição dos níveis séricos de betalipoproteína e colesterol. Os lipídios plasmáticos estão normais nos heterozigotos
- Baixos níveis séricos de vitaminas lipossolúveis (A, K e E)
- Histologia: a biopsia do intestino delgado revela vacuolização lipídica característica, mas não patognomônica (ocasionalmente observada na doença celíaca, no espru tropical e na anemia nutricional juvenil e megaloblástica).

Arterite de células gigantes (temporal)²¹

► Definição

- Esse distúrbio é uma pan-arterite sistêmica dos vasos de grande e de médio calibre, que acomete, em particular, os ramos craniais das artérias que se originam do arco aórtico
- A perda visual é uma importante complicação da doença, de modo que o não estabelecimento de seu diagnóstico pode levar a perda irreversível da visão.

► Quando suspeitar

- Pacientes com mais de 50 anos de idade que apresentam cefaleia bitemporal intensa; distúrbios visuais, incluindo perda visual monocular parcial e transitória, claudicação mandibular, polimialgia reumática (40% dos casos); ou outros sinais e sintomas sistêmicos.

► Diagnóstico

- Envolve a biopsia do segmento arterial acometido, comumente a artéria temporal, exames de imagem e exames laboratoriais pertinentes, porém inespecíficos.

► Achados laboratoriais

- Hematologia: aumento da VHS ($\geq 50 \text{ mm/h}$, média de 88 mm/h) e da PCR. Uma velocidade de hemossedimentação normal afasta praticamente a possibilidade de arterite de células gigantes. Ocorre anemia normocítica normocrômica leve a moderada em 50% dos pacientes. Possível ocorrência de anemia hemolítica macroangiopática
- Principais exames: provas de função hepática discretamente anormais, particularmente níveis aumentados de ALP. Níveis elevados de IgG e complemento. Os achados laboratoriais refletem o comprometimento orgânico específico.

► Leitura sugerida

Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporal arteritis? *JAMA*. 2002;287:92–101.

Aterosclerose

► Definição

- A aterosclerose é a condição em que o ateroma (placa) constitui a lesão característica encontrada na camada íntima das artérias de médio e grande calibres, como resposta inflamatória à lesão. As placas contêm lipídios, células musculares lisas, tecido conjuntivo, células inflamatórias e outros constituintes extracelulares
- A estabilidade da placa é variável e pode sofrer ruptura, desencadeando trombose, que pode embolizar e resultar em eventos isquêmicos agudos potenciais.

► Quando suspeitar

- A aterogênese ocorre com o passar dos anos e, inicialmente, é assintomática até a manifestação clínica de isquemia. A manifestação clínica depende do leito circulatório específico acometido. As manifestações consistem em infarto do miocárdio e angina, claudicação intermitente e gangrena, acidente vascular encefálico (AVE), isquemia mesentérica ou estenose da artéria renal, aneurismas e dissecação arterial
- Os fatores de risco para aterosclerose incluem tabagismo, DM, disfunção endotelial, dislipidemia e hipertensão arterial.

► Achados laboratoriais

- Principais exames laboratoriais: os níveis de Lp(a) e de homocisteína estão aumentados. PCR elevada (se for $> 3,0 \text{ mg/ℓ}$ no primeiro resultado, recomenda-se repetir o teste dentro de pelo menos 2 semanas, quando o paciente está metabolicamente estável e sem infecção ou doença aguda)
- Exame de imagem: procedimento não invasivo de imunocintigrafia. Os procedimentos invasivos incluem ultrassonografia intravascular, angioscopia, termografia da placa, tomografia de coerência óptica e elastografia.

► Leitura sugerida

Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: Pathophysiology. *Circulation*. 2004;109:2617–2625.

Deficiência de lecitina-colesterol aciltransferase (familiar)

► Definição

- A deficiência de lecitina-colesterol aciltransferase é um distúrbio autossômico recessivo muito raro que acomete adultos
- A deficiência está associada a DAC prematura, opacidade da córnea e glomerulosclerose.

► Achados laboratoriais

- Os níveis séricos de CT estão normais, porém os ésteres de colesterol estão praticamente ausentes. O colesterol livre do plasma está acentuadamente aumentado. O nível de HDL-C está baixo
- Anemia normocrômica com grandes eritrócitos que frequentemente consistem em células-alvo
- Proteinúria.

► Lipidemia com HDL-C alto

- O HDL-C alto é um raro distúrbio autossômico recessivo, que produz defeitos no gene da proteína de transferência de ésteres de colesterol
- O distúrbio pode ser devido a um estilo de vida ativo, a fármacos e substâncias (p. ex., estrogênios, álcool etílico, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, griseofulvina).

► Lipidemia HDL-C baixa

- Hipoalfalipoproteinemia familiar (distúrbio autossômico dominante com HDL-C)

- Pode ser devida a uma deficiência de apo A-I e de apo C-III, abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia ($< 30 \text{ mg/dℓ}$ nas mulheres e $< 40 \text{ mg/dℓ}$ nos homens) ou fármacos (isotretinoína, esteroides anabolizantes).

► Leitura sugerida

Hachem S, Mooradian A. Familial dyslipidaemias: an overview of genetics, pathophysiology and management. *Drugs*. 2006;66(15):1949–1969.

Deficiências de lipase ácida

► Definição

- As deficiências de lipase ácida caracterizam-se pela incapacidade de hidrolisar os TG ésteres de colesterol lisossomiais.

► Achados laboratoriais

- Diminuição da lipase ácida nos linfócitos ou fibroblastos
- Elevação dos níveis séricos de TG, LDL-C e ésteres de colesterol.

Disbetalipoproteinemia familiar (tipo III)

► Definição

- A disbetalipoproteinemia familiar ocorre em 1 entre 5.000 e 10.000 indivíduos
- A aterosclerose é mais comum nas artérias periféricas do que nas artérias coronárias. Existem xantomas tuberosos e tendíneos, bem como estrias xantomatosas palmares e plantares.

► Achados laboratoriais

- Diagnóstico estabelecido por uma combinação de ultracentrifugação e focalização isoelétrica, mostrando o padrão anormal da apoproteína E
- Anormalidade da apoproteína E com excesso de lipoproteína anormal (mobilidade beta-VLDL); CT $> 300 \text{ mg/dℓ}$ mais TG $> 400 \text{ mg/dℓ}$ deve sugerir o diagnóstico
- Razão entre VLDL colesterol e TG = 0,3 (razão normal = 0,2).

► Hipertrigliceridemia familiar (tipo IV)

- A hipertrigliceridemia familiar é uma condição autossômica dominante encontrada em 1% da população geral e em 5% dos sobreviventes de IAM com < 60 anos de idade. A distinção da hiperlipidemia combinada familiar só é feita por rastreamento familiar extenso
- Níveis elevados de TG (habitualmente 200 a 500 mg/dℓ) e VLDL, com níveis normais de LDL-C e níveis diminuídos de HDL-C.

Dislipidemia aterogênica

- TG $> 150 \text{ mg/dℓ}$, HDL-C $< 40 \text{ mg/dℓ}$ nos homens e $< 50 \text{ mg/dℓ}$ nas mulheres, com pequenas partículas densas de LDL
- Anormalidades na fibrinólise e coagulação
- Exclusão de outras causas de dislipidemia (p. ex., colestase, hipotireoidismo, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica).

Dissecção da aorta (aneurisma dissecante)

- A dissecção da aorta é causada por degeneração cística da camada média ou por causas desconhecidas. O eletroimunoensaio rápido da proteína da cadeia pesada de miosina do músculo liso $> 2,5 \mu\text{g/ℓ}$ apresenta E/S $> 90\%/98\%$ durante as primeiras 3 h e em seguida declina rapidamente. Os valores são mais altos para a dissecção proximal do que para a distal
- As alterações laboratoriais são devidas a complicações/sequelas (p. ex., ruptura ou infarto do cérebro, rim, intestino, membros) ou a condições predisponentes (p. ex., síndrome de Marfan, hipertensão arterial, canulação arterial, desconhecidas).

Doença de Tangier

► Definição

- A doença de Tangier é um distúrbio autossômico recessivo raro, causado por mutações no cromossomo 9q31 que resultam em um defeito no metabolismo da apo A, em que há acentuada redução (heterozigotos) ou ausência (homozigotos) de HDL
- Os depósitos de ésteres de colesterol nas células reticuloendoteliais causam aumento do fígado, do baço e dos linfonodos; aumento das amígdalas laranja; e pequenos pontos marrom-alaranjados na mucosa retal. Os pacientes podem apresentar DAC prematura, discreta opacificação da córnea e neuropatia no tipo homozigoto.

► Achados laboratoriais

- Os níveis plasmáticos de apo A-I e apo A-II estão extremamente baixos
- Nos homozigotos, o nível de HDL-C é habitualmente $< 10 \text{ mg/dℓ}$ enquanto o nível de apo A-I é habitualmente $< 5 \text{ mg/dℓ}$
- Nos heterozigotos, os níveis de HDL-C e apo A-I correspondem a cerca de 50% do normal. Os níveis séricos de CT ($< 100 \text{ mg/dℓ}$), LDL-C e fosfolípidios estão diminuídos; TG = 100 a 250 mg/dℓ . A pré- β -lipoproteína está ausente.

Granulomatose de Wegener

Ver Capítulo 12, Distúrbios Imunes e Autoimunes.

Hiperalfalipoproteinemia (excesso de HDL-C)

- Essa condição é herdada como traço autossômico dominante simples em famílias com longevidade, ou pode ser causada por alcoolismo, exposição significativa a pesticidas hidrocarboneto clorados ou suplementação exógena de estrogênio
- Ocorre em 1 entre 20 adultos com níveis discretamente elevados de CT (240 a 300 mg/dℓ), secundariamente a níveis elevados de HDL-C ($> 70 \text{ mg/dℓ}$). A LDL-C não está aumentada e os níveis de TG estão normais.

Hipercolesterolemia familiar (tipo II)

► Definição

- A hipercolesterolemia familiar é herdada como distúrbio autossômico dominante. Os pacientes homocigotos são muito raros (1 por milhão)
- As manifestações clínicas consistem em níveis aumentados de CT (xantomas, arco corneano, DAC que leva a morte habitualmente antes dos 30 anos de idade). Os pacientes heterocigotos apresentam DAC prematura; com frequência, verifica-se a presença de xantomas tendíneos e arco corneano.

► Achados laboratoriais

- Homocigotos
 - O nível de CT está muito elevado (600 a 1.000 mg/dℓ) com aumento correspondente da LDL
 - O diagnóstico neonatal exige o achado de níveis aumentados de LDL-C no sangue do cordão umbilical; o nível sérico de CT não é confiável. Por causa da acentuada variação nos níveis séricos de CT durante o primeiro ano de vida, o diagnóstico deve ser adiado até 1 ano de idade. O diagnóstico pré-natal de feto homocigoto pode ser estabelecido por estimativa dos locais de ligação em fibroblastos cultivados a partir do líquido amniótico; útil quando ambos os genitores são heterocigotos
- Heterocigotos
 - Níveis séricos aumentados de CT (300 a 500 mg/dℓ) e LDL (duas a três vezes o normal), com alteração semelhante em um dos pais ou um parente de primeiro grau; os níveis séricos de TG e VLDL estão normais em 90% desses casos e ligeiramente elevados em 10%
 - A frequência do gene é de 1 em 500 na população geral, porém de 5% nos sobreviventes de infarto agudo do miocárdio (IAM) com < 60 anos de idade. Os níveis plasmáticos de TG estão normais no tipo II-A, porém aumentados no tipo II-B. Esta não é a causa mais comum do fenótipo II-A
 - Os homocigotos apresentam < 25% dos receptores de LDL nos fibroblastos ou nas células mononucleares do sangue são encontrados em comparação aos níveis normais e os heterocigotos apresentam < 50% desses receptores.

Hipercolesterolemia poligênica (tipo IIA)

► Definição

- A hipercolesterolemia poligênica pode ser diagnosticada somente após a exclusão das causas secundárias de hipercolesterolemia e traços autossômicos dominantes
- A DAC prematura se manifesta mais tardiamente na hipercolesterolemia poligênica do que na hiperlipidemia combinada familiar. Os xantomas são raros.

► Achados laboratoriais

- A elevação persistente do CT (> 240 mg/dℓ) e aumento da LDL sem hipercolesterolemia familiar ou hipercolesterolemia combinada familiar
- Na doença do tipo IIB, tanto a LDL quanto a VLDL estão aumentadas.

Hiperlipidemia combinada familiar (tipos IIB, IV, V)

► Definição

- A hiperlipidemia combinada familiar ocorre em 0,5% da população geral e em 15% dos sobreviventes de IAM com < 60 anos de idade. A DAC prematura ocorre mais tardiamente (depois dos 30 anos) na hiperlipidemia combinada familiar do que na hipercolesterolemia
- Os xantomas são raros. Com frequência, os pacientes apresentam sobrepeso.

► Achados laboratoriais

- Pode haver qualquer combinação de níveis aumentados de LDL-C e VLDL e quilomícrons; o nível de HDL-C frequentemente está baixo
- Diferentes membros da família podem apresentar níveis séricos elevados de CT ou TG ou de ambos.

Hipertensão arterial

► Definição

- Ocorre hipertensão arterial em 18% dos adultos nos EUA, e a maioria (> 90%) apresenta hipertensão essencial ou primária, cujas causas são idiopáticas. A hipertensão secundária é causada por alguma condição subjacente
- Considera-se que um indivíduo é hipertenso com base na média de duas ou mais aferições de pressão arterial, em duas ou mais visitas após uma avaliação inicial (Tabela 4.4).

► Quando suspeitar

- A hipertensão essencial leve a moderada é habitualmente assintomática. A hipertensão acelerada ou maligna (diastólica > 120 mmHg) está associada a sinais e sintomas neurológicos, devido a sangramento intracerebral ou subaracnóideo (cefaleia, náuseas, vômitos, sonolência, confusão, crises convulsivas, coma) e/ou distúrbios visuais (hemorragias retinianas e exsudatos ou papiledema)
- Os sintomas de hipertensão secundária estão associados à patologia subjacente, incluindo doenças endócrinas, renais, do SNC e outras doenças (p. ex., toxemia da gravidez, policitemia, porfiria aguda). Fármacos e substâncias tóxicas podem estar envolvidos.

► Achados laboratoriais

- Principais exames: diminuição do potássio e aumento do cálcio. Provas de função renal anormais (microalbuminúria, ureia, creatinina, ácido úrico). Comprometimento da glicose em jejum
- Achados laboratoriais decorrentes da doença subjacente: níveis diminuídos de TSH e T₄
- Considerações:
 - É importante descartar condições subjacentes passíveis de causar hipertensão arterial
 - Quando a hipertensão arterial está associada a níveis séricos diminuídos de potássio, é preciso excluir a possibilidade de uso de medicamentos anti-hipertensivos, síndrome de Cushing, aldosteronismo e administração de diuréticos
 - Achados laboratoriais devido à administração de alguns anti-hipertensivos:
 - Diuréticos orais (p. ex., benzotiadiazinas): hiperuricemia, hipopotassemia ou hiperglicemia ou agravamento do DM preexistente; menos comumente, depressão da medula óssea, agravamento da insuficiência renal ou hepática, hepatite colestática ou pancreatite tóxica.
 - Hidralazina: a síndrome pode não ser distinguível do LES. Podem ser encontrados ANA em ≤ 50% dos pacientes assintomáticos.
 - Metildopa: ≤ 20% dos pacientes apresentam teste de Coombs direto positivo, porém relativamente poucos apresentam anemia hemolítica. Quando o fármaco é interrompido, o teste de Coombs pode permanecer positivo por vários meses, porém a anemia, em geral, desaparece imediatamente. As provas de função hepática anormais indicam lesão hepatocelular sem icterícia. Ocasionalmente, o fator reumatoide (FR) e o teste para LES são positivos.
 - Inibidores da monoamina oxidase (p. ex., cloridrato de pargilina): ampla gama de reações tóxicas, das quais as mais graves consistem em discrasias sanguíneas e necrose hepatocelular
- Exames de imagens: angiografia, ressonância magnética, angio-TC e ultrassonografia Doppler (exame de imagem menos invasivo para detecção de estenose da

artéria renal).

Tabela 4.4

Classificação da pressão arterial sugerida pelo *Joint National Committee*.

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)		Pressão diastólica (mmHg)
Normal	< 120	e	< 80
Pré-hipertensão	120 a 139	ou	80 a 89
Hipertensão arterial (estágio 1)	140 a 159	ou	90 a 99
Hipertensão arterial (estágio 2)	≥ 160	ou	≥ 100

Fonte: The Seventh Report Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206.

► **Leitura sugerida**

Aram VC, Bakris GL; Black HR, et al., and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003;289:2073–2082.

Papadakis MA, McPhee SJ. *Current Medical Diagnosis and Treatment 2009*. New York: McGraw-Hill Professional; 2008.

Hipertrigliceridemia grave (tipo I) (síndrome de hiperquilomicronemia familiar)

► **Definição**

- A hipertrigliceridemia é um raro traço autossômico recessivo, devido à deficiência de lipoproteína lipase (LPL) ou de apo C-II ou a um inibidor circulante da LPL
- Observa-se uma acentuada heterogeneidade nos defeitos moleculares causais.

► **Achados laboratoriais**

- Principais exames: alterações secundárias a esteatose hepática (níveis séricos aumentados de transaminase)
 - Níveis muito altos e persistentes de TG (> 1.000 mg/dℓ), com acentuado aumento da VLDL e dos quilomícrons
 - Deficiência de C-II demonstrada por focalização isoeletrica ou eletroforese do plasma em gel bidimensional.

Hipobetalipoproteinemia

► **Definição**

- A hipobetalipoproteinemia é um distúrbio autossômico dominante com aumento da longevidade e menor incidência de aterosclerose
- Pelo menos um dos genitores apresenta diminuição da β-lipoproteína.

► **Achados laboratoriais**

- Observa-se diminuição acentuada do nível de LDL-C e da razão entre LDL-C e HDL-C
- Os pacientes homocigotos apresentam níveis séricos diminuídos de CT (< 50 mg/dℓ) e TG e níveis indetectáveis ou mínimos de quilomícrons, VLDL e LDL
- Os heterocigotos são assintomáticos e apresentam níveis séricos de TC, LDL-C e apo B que correspondem a 50% dos valores de referência (compatíveis com um distúrbio codominante); podem ser também causados por má absorção de gorduras, infecção, anemia, necrose hepática, hipertireoidismo, IAM, traumatismo agudo.

Poliarterite nodosa*

► **Definição**

- Essa arterite necrosante sistêmica acomete artérias musculares de calibre médio e, raramente, artérias musculares de pequeno calibre.

► **Quando suspeitar**

- Candidatos são indivíduos de meia-idade ou idosos, mais comumente homens que apresentam sinais e sintomas inespecíficos de fadiga, artralgia ou febre, associados a hipertensão, insuficiência renal, disfunção neurológica, lesões cutâneas, comprometimento muscular ou dor abdominal, ou qualquer combinação de sinais e sintomas sistêmicos
- A condição pode ser precedida por hepatite B ou C.

► **Achados laboratoriais**

O diagnóstico de poliarterite nodosa baseia-se nas manifestações clínicas, na biopsia dos órgãos acometidos, e é suplementada por exames de laboratório

- Hematologia: elevação da VHS e da PCR; crioglobulina anormal (apenas ocasionalmente associada à poliarterite nodosa)
- Sorologia: usada principalmente para excluir outros distúrbios autoimunes.

Púrpura de Henoch-Schönlein²²

► **Definição**

- A púrpura de Henoch-Schönlein é uma vasculite sistêmica por hipersensibilidade autolimitada aos pequenos vasos. Acomete a pele e, em graus variados, as articulações, os rins e o trato GI. O comprometimento renal e dos pequenos vasos é causado pelo depósito de IgA.

► **Quando suspeitar**

- Essa condição é observada mais comumente em crianças (90% dos casos), porém pode também acometer adultos
- Nos adultos, a doença renal é comum. O quadro renal pode variar, ocorrendo anormalidades urinárias mínimas durante vários anos. Os pacientes podem apresentar púrpura palpável sem trombocitopenia, ou podem exibir coagulopatia e dor abdominal aguda, ou sinais e sintomas de púrpura e articulares.

► **Achados laboratoriais**

O diagnóstico é estabelecido clinicamente; não há achados laboratoriais patognomônicos

- Histologia: a biopsia renal ou cutânea sustenta o diagnóstico; revela GN necrosante segmentar focal, que se torna mais difusa e crescêntica com o depósito de IgA e C3
- Exame de urina: hemácias, cilindros e excreção discreta de proteína em 25 a 50% dos pacientes. O quadro renal varia desde anormalidades urinárias mínimas que perduram por anos até doença renal terminal dentro de poucos meses. A hematúria macroscópica e a proteinúria são incomuns
- Hematologia: os testes da coagulação são normais

- Principais exames: os níveis de ureia e de creatinina podem estar elevados.

► **Leitura sugerida**

Trapani S, Micheli A, Grisolla F, et al. Henoch Schönlein Purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:143–153.

Síndrome de Churg-Strauss (granulomatose e angiite alérgicas)²³

► **Definição**

- Esse distúrbio multissistêmico caracteriza-se por asma, rinite alérgica, eosinofilia no sangue periférico e nos tecidos, formação extravascular de granulomas e vasculite de múltiplos órgãos.
- Estas manifestações estão associadas ao ANCA.

► **Quando suspeitar**

- Os candidatos incluem pacientes com asma grave e vasculite eosinofílica necrosante. Além do comprometimento pulmonar e sinusal, outras manifestações incluem mononeurites múltiplas, doença cutânea e, com menos frequência, mas possivelmente, doença cardíaca fatal.

► **Achados laboratoriais**

O diagnóstico laboratorial baseia-se em uma combinação de biópsia tecidual (infiltrados eosinofílicos, necrose, vasculite de células gigantes eosinofílica) e pesquisa no sangue. Não existe nenhum exame laboratorial patognomônico

- Hematologia: leucocitose com eosinofilia no sangue periférico (entre 5.000 e 9.000/ $\mu\ell$) ocorre em algum momento em > 80% dos pacientes. A leucocitose pode passar despercebida, devido a flutuações espontâneas ou terapia com corticosteroides antes do estabelecimento do diagnóstico. Anemia normocítica normocrômica. Acentuada elevação da VHS e PCR
- Principais exames: presença de ANCA circulante em 48 a 66% dos pacientes, embora não sejam específicos dessa síndrome. A maioria dos pacientes positivos para ANCA apresenta anticorpos contra mieloperoxidase com padrão de coloração perinuclear (P-ANCA). Hipergamaglobulinemia com níveis elevados de α_2 globulinas. Níveis séricos elevados de IgE durante a fase vasculítica. Imunocomplexos circulantes. FR positivo em baixos títulos. Componentes C3, C4, CH50 do complemento normais ou elevados.

► **Leitura sugerida**

Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet.* 2003;361:587–594.

Síndrome de Kawasaki (síndrome ganglionar mucocutânea)

► **Definição**

- A síndrome de Kawasaki é uma variante da poliarterite infantil de etiologia desconhecida, com incidência elevada de complicações das artérias coronárias.

► **Achados laboratoriais**

- Histologia: o diagnóstico é confirmado pelo exame histológico da artéria coronária (o mesmo que da poliarterite nodosa)
- Hematologia: anemia (cerca de 50% dos pacientes. Ocorre leucocitose (20.000 a 30.000/ $\mu\ell$) com desvio para a esquerda durante a primeira semana; a linfocitose aparece subsequentemente, com pico no final da segunda semana, sendo uma manifestação característica dessa doença. Elevação da VHS
- Achados no LCS: aumento das células mononucleares, com níveis normais de proteína e glicose
- Exame de urina: aumento das células mononucleares; teste com fita reagente negativa
- Achados no líquido articular: contagem aumentada de leucócitos (predominantemente PMN) em pacientes com artrite
- Principais exames: alterações laboratoriais devido ao IAM. Os reagentes de fase aguda estão aumentados (p. ex., PCR, α -1-antitripsina); em geral, normalizam-se depois de 6 a 8 semanas.

Síndrome de Takayasu (arterite)

► **Definição**

- A síndrome de Takayasu é o termo usado para referir-se à arterite granulomatosa da aorta
- O diagnóstico é estabelecido pelo estreitamento ou oclusão característicos na arteriografia ou pelo exame histológico. Os exames laboratoriais não são úteis para o diagnóstico nem para orientar o tratamento.

► **Achados laboratoriais**

Os achados decorrem dos comprometimentos dos vasos coronários ou renais

- Hematologia: ocorre aumento da VHS em cerca de 75% dos casos durante a doença ativa, porém a VHS está normal em apenas 50% dos casos durante a remissão. A contagem de leucócitos está habitualmente normal
- Principais exames: as proteínas séricas estão anormais, com aumento das γ -globulinas (principalmente compostas de IgM). As mulheres apresentam nível urinário elevado contínuo de estrogênios totais (em lugar da elevação habitual observada durante a fase lútea, após uma baixa excreção durante a fase folicular).

Síndrome do anticorpo antifosfolípido²⁴

► **Definição**

- A síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAF) é definida simultaneamente por critérios clínicos e laboratoriais
- Caracteriza-se, clinicamente, pela ocorrência de complicações obstétricas ou de eventos trombóticos venosos ou arteriais em vários leitos vasculares.

► **Quando suspeitar**

- Pacientes clínicos: a SAF ocorre como condição primária ou no contexto de uma doença subjacente, mais comumente LES, ou de outros distúrbios do tecido conjuntivo, infecções ou uso de fármacos. Os pacientes desenvolvem trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP), eventos vasculares arteriais (infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico), ataque isquêmico transitório (AIT), amaurose fugaz, trombocitopenia autoimune, anemia hemolítica e livedo reticular
- Pacientes obstétricas: morte fetal inexplicada, aborto recorrente, pré-eclâmpsia grave diagnosticada antes da 34ª semana de gestação, início precoce (segundo trimestre ou início do terceiro trimestre) de restrição significativa do crescimento intrauterino, LES e prova sorológica biologicamente falso-positiva para sífilis.

► **Diagnóstico**

- O diagnóstico da SAF exige a persistência dos anticorpos durante pelo menos 12 semanas. Os anticoagulantes lúpicos (AL) estão mais comumente associados a

eventos trombóticos do que os anticorpos anticardiolipina (ACLA), que são dirigidos contra proteínas plasmáticas de ligação a fosfolípidios. Os APLA compreendem uma família heterogênea de autoanticorpos e aloanticorpos (subclasses IgG e IgM) contra proteínas plasmáticas específicas com afinidade por superfícies de fosfolípidios. Os alvos antigênicos são a b (beta)2-glicoproteína I, o fator II (protrombina) e, possivelmente, proteína C, proteína S, cininogênios, fator H do complemento e anexina V. Os subgrupos mais detectados de APLA incluem ACLA, anticorpos antiprotrombina e anticorpo anti-b(beta)2-glicoproteína I (anti-b2 GP I).

► Achados laboratoriais

- Deve-se solicitar um painel de testes. Os critérios laboratoriais consistem no achado no sangue, de AL (ver p. 50), ELISA para b (beta)2-glicoproteína I ELISA e anticorpos anticardiolipina do isótipo IgG ou IgM (ver p. 60), possivelmente associados a trombocitopenia. Segue-se a sequência de testes com base na coagulação para AL usada no University of Massachusetts Memorial Health Care Laboratory:
 1. TP é obtido principalmente para descartar o efeito de anticoagulantes orais ou outros anticoagulantes. É seguido de dois testes de triagem:
 2. TTP, utilizando um reagente para TTP sensível ao AL.
 3. TP utilizando um reagente diluído, que confirma a suspeita de AL se estiver prolongado. Se (2.) ou (3.) estiverem prolongados.
 4. O teste para LA Staclot (confirmatório) envolve a inibição dos anticorpos por fosfolípido de fase hexagonal. Na presença de AL, o tempo de coagulação prolongado em (2.) ou (3.) será corrigido.
 5. Além disso, o tempo com veneno de víbora de Russell diluído (dRVVT) (ver p. 51) é realizado; a cascata da coagulação é iniciada com o veneno de víbora de Russell, e um teste confirmatório é incluído
- Outros testes da coagulação (realizados em diferentes laboratórios) incluem o tempo de coagulação com caolim, que não utiliza a adição de fosfolípido, e o teste de coagulação das plaquetas, em que a adição de uma quantidade aumentada de fosfolípido plaquetário neutraliza a atividade do AL
- Indica-se a determinação do nível de fator II quando o paciente apresenta acentuado prolongamento do TP e/ou manifestações hemorrágicas. Nesses pacientes, podem existir anticorpos contra o fator II
- Imunoensaios
 - Os testes com ELISA são usados para a detecção de ACA IgG ou IgA
 - ELISA para anti-b (beta)2 GP I
 - O ensaio ANA pode ser positivo em baixos títulos (1:40-1:60)
- Hemograma completo para investigação de possível anemia, leucopenia e, particularmente, trombocitopenia
- Provas de função renal (p. ex., ureia, creatinina).

► Limitações

- TP ou TTP anormais. O TP costuma estar prolongado, mas pode exibir apenas um prolongamento limítrofe ou ser até mesmo normal. Nem todos os reagentes para o TTP revelam o prolongamento, visto que muitos são insensíveis ao AL. O ACA e o anticorpo anti-b (beta)2 GP I são detectados por imunoensaios que medem a imunorreatividade a fosfolípidios ou a proteínas de ligação de fosfolípidios
- A detecção de AL é mais difícil (mas não impossível) quando o paciente está usando heparina ou terapia com anticoagulantes orais. O laboratório deve ser notificado sobre a terapia anticoagulante quando são solicitados os exames.

► Leitura sugerida

Boffa MC, Boinot C, Carolis SD, et al. Laboratory criteria of the obstetrical antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2009;102:25–28.
Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y, Krollis SA. How we diagnose the antiphospholipid antibody syndrome. *Blood.* 2009;113:985–994.

■ Síndrome metabólica (síndrome X)

- A síndrome metabólica consiste em uma constelação de achados recém-identificada, possivelmente causada por resistência à insulina, incluindo hipertensão, obesidade abdominal e estados pró-trombóticos e pro-inflamatórios. A intolerância à glicose com nível de glicemia em jejum é de 110 a 125 mg/dℓ.

■ Tromboangiite obliterante (doença de Buerger)

- A tromboangiite obliterante refere-se à inflamação e à oclusão vascular das artérias e veias de médio e pequeno calibres dos membros; está relacionada com tabagismo. O exame histológico revela lesões inflamatórias e proliferativas características. Os exames laboratoriais estão habitualmente normais.

■ Tromboflebite séptica

► Definição

- A tromboflebite refere-se à inflamação vascular devido a um coágulo sanguíneo.

► Achados laboratoriais

Os achados são devidos a septicemia associada, complicações (p. ex., infarto pulmonar séptico) e doença subjacente

- Hematologia: leucocitose (frequentemente $> 20.000/\mu\ell$), com acentuado desvio para a esquerda e alterações tóxicas nos neutrófilos. Pode-se verificar CID
- Principais exames: azotemia
- Cultura: hemocultura positiva (o *Staphylococcus aureus* é o microrganismo mais frequente, outros microrganismos incluem *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, enterococos, *Candida*).

■ Vasculite

► Definição

- Vasculite consiste em um grupo heterogêneo de distúrbios que se caracterizam por migração dos leucócitos na parede dos vasos, resultando em lesão dos vasos sanguíneos, com consequentes isquemia e necrose teciduais
- O tamanho e o formato das artérias e das veias são afetados, devido a um processo primário ou secundariamente a uma patologia subjacente.

► Classificação

Etiologia

- Primária: poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, arterite de células gigantes, vasculite por hipersensibilidade
- Secundária
 - Infecções: bactérias (p. ex., septicemia causada por gonococos ou por *Staphylococcus*), micobactérias, vírus (p. ex., CMV, hepatite B), riquetsias (p. ex., febre maculosa das Montanhas Rochosas), espiroquetas (p. ex., sífilis, doença de Lyme)
 - Associada a neoplasias malignas (p. ex., mieloma múltiplo, linfomas)
 - Doenças do tecido conjuntivo (p. ex., AR, LES, síndrome de Sjögren)

- Doenças que podem simular vasculite (p. ex., efeitos tóxicos da ergotamina, embolização por colesterol, mixoma atrial).

De acordo com o calibre do vaso acometido (vasculite não infecciosa)

- Vasos de grande calibre: dissecação da aorta (aneurisma dissecante), arterite de Takayasu, arterite de células gigantes (temporal)
- Vasos de calibre médio: poliarterite nodosa (ou pequeno), doença de Kawasaki, vasculite granulomatosa primária do SNC
- Vasos de pequeno calibre: vasculite associada à ANCA (granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, induzida por fármaco, poliangiite microscópica), vasculite por imunocomplexos (púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia, vasculite reumatoide [ou de calibre médio], LES, síndrome de Sjögren, síndrome de Goodpasture, síndrome de Behçet, induzida por fármacos, doença do soro), vasculite paraneoplásica (linfoproliferativa, mieloproliferativa, carcinoma), doença intestinal inflamatória
- Vaso de qualquer calibre (pseudovasculite): síndrome do anticorpo antifosfolípido, embolia (p. ex., mixomas, êmbolos de colesterol, endocardite bacteriana ou não bacteriana), substâncias psicoativas (p. ex., anfetaminas).

► Quando suspeitar

- Pacientes podem apresentar fadiga, fraqueza, febre, mialgia, artralgia, cefaleia, dor abdominal, hipertensão, epistaxe, púrpura palpável e/ou mononeurite.

► Achados laboratoriais

O padrão-ouro no diagnóstico da maioria das vasculites baseia-se nos achados histopatológicos de uma biópsia do tecido acometido

- Hematologia: a VHS está aumentada em 90% dos casos, alcançando, frequentemente, valores muito altos; a PCR correlaciona-se ainda melhor com a atividade da doença do que a VHS. Em 30 a 40% dos pacientes ocorrem anemia normocrômica da doença crônica, trombocitose e leucocitose leve; eosinofilia pode ser detectada, porém não constitui uma característica. Ocorre leucopenia ou trombocitopenia durante a terapia citotóxica
- Exame de urina: hematúria, proteinúria e azotemia
- Principais exames: as globulinas séricas (IgG e IgA) estão aumentadas em 50% dos casos. Os níveis séricos de C3 e C4 do complemento podem estar elevados. Pode-se detectar FR em baixos títulos. ANA positivo na vasculite secundária a distúrbios do tecido conjuntivo. A determinação do ANCA é valiosa e é muito específica para o diagnóstico da vasculite de vasos de pequeno calibre, sobretudo granulomatose de Wegener
- Exames de imagem: arteriografia, RM e ultrassonografia
- Considerações:
 - O c-ANCA (antiproteínase 3; padrão citoplasmático difuso grosseiro) é altamente específico da granulomatose de Wegener. A sensibilidade é > 90% na fase vasculite sistêmica, de cerca de 65% na doença predominantemente granulomatosa do trato respiratório e de cerca de 30% durante a remissão completa
 - O título de ELISA não se correlaciona com a atividade da doença; um título elevado pode persistir por anos durante a remissão. Em determinadas ocasiões o c-ANCA também é encontrado em outras vasculites (poliarterite nodosa, poliangiite microscópica [p. ex., pulmão, GN crescêntica idiopática e pauci-imune], vasculite de Churg-Strauss)
 - O p-ANCA (contra várias proteínas [p. ex., mieloperoxidase, elastase, lisozima; padrão perinuclear]) ocorre com fixação em álcool, mas não em formol. A obtenção de um resultado positivo deve ser confirmada por ELISA. O teste tem baixa especificidade e 20 a 60% de sensibilidade de em uma variedade de doenças autoimunes (poliangiite microscópica, vasculite de Churg-Strauss, LES, doença intestinal inflamatória, síndrome de Goodpasture, síndrome de Sjögren, GN idiopática, infecção crônica). Todavia, a vasculite pulmonar de vasos de pequeno calibre está fortemente ligada a anticorpos contra a mieloperoxidase
 - Tanto o p-ANCA quanto o c-ANCA podem ser encontrados na poliarterite não imunomediada e em outras vasculites
 - O padrão atípico (nem c-ANCA, nem p-ANCA; antígenos-alvo desconhecidos) tem pouca especificidade e sensibilidade desconhecida em várias condições (p. ex., infecção pelo HIV, endocardite, FC, síndrome de Felty, doença de Kawasaki, colite ulcerativa, doença de Crohn).

20 Esta seção “Doença Cardíaca Infecciosa” agradece a colaboração de Michael Mitchell, MD.

21 Esta seção teve como colaborador Liberto Pechet, MD.

22 Esta seção teve como colaborador Liberto Pechet, MD.

23 Esta seção teve como colaborador Liberto Pechet, MD.

24 Esta seção teve como colaborador Liberto Pechet, MD, a partir de um esboço original redigido por Daniel Baiyee, MD.

Transtornos do Sistema Nervoso Central

Juliana Szakacs

► INTRODUÇÃO, 467

► DISTÚRBIOS AUTOIMUNES, 467

- Esclerose múltipla, 467
- Insuficiência autônoma autoimune primária, 469
- Insuficiência autônoma autoimune secundária, 470
- Síndrome de Guillain-Barré, 470

► DISTÚRBIOS VASCULARES, 471

- Acidente vascular cerebral não traumático, 471
- Aneurisma sacular, 472
- Embolia cerebral, 472
- Encefalopatia hipertensiva, 473
- Hemorragia cerebral, 473
- Infarto medular, 474
- Tromboflebite do seio cavernoso, 474
- Trombose, seios e veias cerebrais, 475

► INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL, 476

- Abscessos do sistema nervoso central, 476
- Encefalite, 477
- Meningite, 478

► NEOPLASIAS, 482

- Glomo jugular, 482
- Leucemia, comprometimento do sistema nervoso central, 482
- Linfoma, comprometimento do sistema nervoso central, 483
- Tumor encefálico, 483
- Tumor da medula espinal, 484

► OUTROS TRANSTORNOS, 484

- Coma e torpor, 484
- Crises com anormalidades laboratoriais, 485
- Doença de Alzheimer (demência senil), 486
- Hemianopsia bitemporal, 487
- Incapacidade intelectual (retardo mental), 487
- Mononeuropatia (neurite de um nervo ou plexo), 489
- Neuralgia do trigêmeo (*tic douloureux*), 489
- Neuropatia autônoma, 490
- Neuropatia craniana, 490
- Neuropatia retrobulbar (neurite óptica), 490
- Oftalmoplegia, 491
- Paralisia do nervo oculomotor, 491
- Paralisia facial periférica aguda, 491
- Polineuropatia (neurite/neuropatia) múltipla, 492
- Pseudotumor cerebral, 494
- Síndrome de Reye, 494

► TRAUMATISMO, 495

- Hematoma subdural, 495
- Hemorragia epidural, 495
- Traumatismo do sistema nervoso central, 496

► INTRODUÇÃO

Este capítulo aborda diferentes doenças e condições com as informações mais recentes para o diagnóstico de doenças neurológicas. Elas foram divididas em várias categorias, a saber: distúrbios autoimunes; distúrbios vasculares; traumatismo; outros transtornos com anormalidades funcionais e degenerativas; e neoplasias; além de uma seção sobre distúrbios infecciosos. Cada entidade é apresentada com uma descrição sucinta do distúrbio, inclusive dos sinais e sintomas. A avaliação do sistema nervoso exige uma abordagem multidisciplinar e, quando conveniente, foram incluídos achados clínicos, procedimentos radiológicos e exames laboratoriais pertinentes para auxiliar o diagnóstico.

► DISTÚRBIOS AUTOIMUNES

Esclerose múltipla

A esclerose múltipla (EM) é a doença desmielinizante inflamatória autoimune mais comum do SNC. Apresenta-se como episódios distintos recorrentes de déficits neurológicos e é causada por desmielinização de múltiplas áreas bem demarcadas da substância branca. A doença é mais comum em mulheres (na proporção de 2 mulheres para 1 homem) e é rara em crianças ou em pacientes > 50 anos. O exame histológico do encéfalo mostra áreas multifocais de desmielinização com perda de oligodendrócitos e surgimento de cicatriz astrogliar. O diagnóstico não deve ser feito apenas por avaliação do LCS, a menos que haja *múltiplas lesões clínicas ao longo do tempo* (identificadas pela anamnese) e *em diversas localizações anatômicas* (identificadas por RM, potenciais evocados ou exame físico).

► Achados laboratoriais

As alterações do LCS são encontradas em > 90% dos pacientes com EM. A pressão de abertura e os níveis de glicose e albumina são normais; a contagem de leucócitos é normal em 2/3 dos pacientes. Menos de 5% dos pacientes têm contagem de leucócitos > 50 $\mu\ell$. As células predominantes são os linfócitos T. Existem 2 exames importantes do LCS positivos na EM: bandas oligoclonais (BOC) e índice de IgG.

Bandas oligoclonais de IgG

O teste qualitativo de IgG no LCS não concentrado é o teste isolado mais esclarecedor. A melhor técnica é a focalização isoelétrica (IEF) com imunodeteção por *blotting* ou fixação executada com amostra de soro simultânea em pista adjacente com controles positivo e negativo. O exame diagnóstico mostrará 1 dos 5 padrões de coloração reconhecidos de bandas oligoclonais.

- Tipo 1: ausência de BOC nas amostras de LCS e soro
- Tipo 2: BOC no LCS, mas não no soro, indicando síntese intratecal de IgG
- Tipo 3: BOC no LCS com outras BOC idênticas no LCS e no soro, mas ainda indicando síntese intratecal de IgG
- Tipo 4: BOC idênticas no LCS e no soro, indicando reação imune sistêmica com barreira hematencefálica normal ou anormal e transferência passiva de BOC para o LCS
- Tipo 5: bandas monoclonais no LCS e no soro, indicando gamopatia monoclonal.

A punção lombar e o exame do LCS devem ser repetidos se a suspeita clínica de EM for alta, mas os resultados forem questionáveis, negativos ou mostrarem apenas uma banda na IEF.

A análise quantitativa de IgG é um exame acessório informativo, mas não substitui o exame qualitativo, que tem sensibilidade e especificidade máximas. Noventa por cento dos pacientes com EM têm BOC no LCS, e ao menos 2 delas *não* estão presentes na amostra de soro examinada simultaneamente. Alguns pacientes com EM confirmada podem ter imunoglobulinas normais no LCS e não apresentar BOC. As BOC são encontradas em 85 a 95% dos pacientes com EM confirmada e em 30 a 40% dos pacientes com possível EM (especificidade = 79%); é o marcador mais sensível para EM. Resultados positivos também são observados em < 10% dos pacientes com doenças neurológicas não inflamatórias (p. ex., carcinomatose meníngea, infarto cerebral) e em < 40% dos pacientes com distúrbios inflamatórios do SNC (p. ex., neurosífilis, encefalite viral, encefalite progressiva da rubéola, panencefalite esclerosante subaguda, meningite bacteriana, toxoplasmose, meningite criptocócica, neuropatias inflamatórias, tripanossomíase).

Não há correlação conhecida entre as BOC e a intensidade, a duração ou a evolução da EM; e as BOC persistem durante a remissão. No tratamento com esteroides, a prevalência de BOC e de outras anormalidades da gamaglobulina pode ser reduzida em 30 a 50%. A análise de cadeias leves pode ajudar em casos de padrões não esclarecedores de IgG oligoclonal.

As BOC no soro podem ser observadas em leucemias, linfomas, algumas infecções, doenças inflamatórias e distúrbios imunes.

Índice de IgG

Na EM, há elevação do nível de imunoglobulinas, principalmente de IgG, no LCS em relação a outras proteínas. Esse achado é expresso como índice de IgG (o valor normal é < 0,66). É uma indicação de síntese de IgG no SNC. O aumento da *produção* de IgG é expresso como a proporção entre albumina no LCS e no soro para excluir o aumento da IgG por ruptura da barreira hematencefálica. Noventa por cento dos pacientes com EM têm índice > 0,7. Os níveis de IgM e IgA no LCS também podem estar aumentados, mas não são úteis para o diagnóstico.

Não há correlação entre o nível de IgG no LCS e a duração, a atividade ou a evolução da EM. A elevação de IgG também pode ocorrer em outras doenças desmielinizantes inflamatórias (p. ex., neurosífilis, SGB aguda), em 5 a 15% dos pacientes com doenças neurológicas diversas e em algumas pessoas normais. A mielografia recente invalida o teste. A taxa de síntese de IgG no LCS (3,3 mg/dia) está aumentada em 90% dos pacientes com EM e em 4% dos pacientes sem EM. A PCR demonstra expansão de clones de células B.

Outros exames úteis

O achado de **proteína básica da mielina** indica destruição recente da mielina. Os níveis dessa proteína estão aumentados em 70 a 90% dos pacientes com EM durante a exacerbação aguda, e geralmente volta ao normal em 2 semanas. O resultado fracamente reativo (4 a 8 ng/m ℓ) indica lesão ativa há mais de 1 semana. O valor normal é < 1 ng/m ℓ .

A proteína básica da mielina é útil no acompanhamento da evolução da EM, mas não no rastreamento; pode ser útil bem no início do curso da EM antes do surgimento das BOC ou em cerca de 10% dos pacientes nos quais não há surgimento dessas bandas. É frequente sua elevação em outras causas de desmielinização e destruição tecidual (p. ex., meningoencefalite, leucodistrofias, encefalopatias metabólicas, LES do SNC, tumor encefálico, TCE, esclerose lateral amiotrófica, irradiação craniana e quimioterapia intratecal e em 45% dos pacientes com AVC recente) e em outros distúrbios (p. ex., diabetes melito [DM], insuficiência renal crônica, vasculite, carcinoma associado à vasculite, doenças por imunocomplexos e doenças do pâncreas). Há falsa elevação na contaminação do LCS por sangue. Está associada a determinados antígenos de histocompatibilidade (p. ex., pacientes brancos com antígeno B7 e Dw2).

O **índice de albumina** (razão entre albumina no soro e no LCS) é uma medida da integridade da barreira hematencefálica. O uso desse índice pode evitar a interpretação errada da falsa elevação do nível de IgG no LCS. O aumento indica contaminação do LCS por sangue (p. ex., punção traumática) ou aumento da permeabilidade da barreira hematencefálica (p. ex., pessoas idosas, obstrução da circulação do LCS, DM, acometimento do SNC no LES, SGB, polineuropatia, espondilose cervical).

O nível de **proteína total no LCS** geralmente é normal ou está um pouco elevado em cerca de 25% dos pacientes; isolado, não é um exame muito útil. Valores reduzidos ou valores > 100 mg/d ℓ devem pôr em dúvida o diagnóstico de EM.

O nível de **gamaglobulina no LCS** está elevado em 60 a 75% dos pacientes haja ou não aumento da proteína total no LCS. A gamaglobulina \geq 12% da proteína total no LCS é anormal se não houver aumento correspondente da gamaglobulina sérica, mas também pode estar aumentada em outros distúrbios do SNC (p. ex., sífilis, pan-encefalite subaguda, carcinomatose meníngea) e quando a eletroforese sérica é anormal em razão de doenças localizadas fora do SNC (p. ex., artrite reumatoide [AR], sarcoidose, cirrose, mixedema, mieloma múltiplo).

Os exames no sangue periférico e os exames de rotina do LCS não mostram alterações de valor diagnóstico. A princípio, acreditava-se que os anticorpos antimielina fossem um marcador de EM e de avanço da doença. No entanto, dados subsequentes sugerem que esses anticorpos não estão associados a aumento do risco de avanço nem à atividade da doença.

► Leitura sugerida

Barclay L. New guidelines for standards for CSF analysis in MS. *Arch Neurol.* 2005;62:865–870.

Lampasona V, Franciotta D, Furlan R, et al. Similar low frequency of anti-MOG IgG and IgM in MS patients and healthy subjects. *Neurology.* 2004;62:2092.

McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50:121–127.

Insuficiência autônoma autoimune primária

A insuficiência autônoma autoimune primária (também conhecida como ganglionopatia autônoma autoimune, pan-neuropatia autônoma aguda ou pandisautonomia aguda) é um distúrbio autoimune possivelmente causado por anticorpos contra os receptores da acetilcolina (AChR) ganglionares, que provoca disfunção das vias simpáticas e parassimpáticas eferentes e acarreta hipotensão ortostática, anidrose, diminuição da produção de saliva e lágrimas, disfunção erétil e dificuldade de esvaziamento da bexiga. Responde a plasmaférese. Os anticorpos contra AChR ganglionares são encontrados em cerca de 2/3 de todos os casos subagudos e em 1/3 dos casos crônicos.

► Achados laboratoriais

Os exames variam de acordo com a apresentação e o relato dos sintomas autônomos. Os exames devem ser voltados para a diferenciação entre polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (doença de Parkinson, exposição a substâncias ou toxinas e causas hereditárias) e insuficiência autônoma autoimune primária.

A detecção de anticorpos que se ligam aos AChR ganglionares neuronais é feita por radioimunoprecipitação. Também pode haver diminuição dos níveis plasmáticos de norepinefrina.

Insuficiência autônoma autoimune secundária

As causas secundárias de insuficiência autônoma autoimune incluem DM, amiloidose, síndromes paraneoplásicas, síndrome de Lambert-Eaton, botulismo, sífilis,

infecção pelo HIV colagenoses e porfiria.

► Achados laboratoriais

Os exames para descartar distúrbios causadores de sintomas autônomos incluem:

- Hemoglobina glicada para pesquisa de DM
- Título de anticorpos anti-Hu, que são solicitados na pesquisa de síndromes paraneoplásicas
- Títulos de anticorpos contra os canais de cálcio para pesquisa da síndrome miastênica de Lambert-Eaton
- Cultura de fezes para detecção de toxina botulínica
- Eletroforese de proteínas do soro e da urina para avaliação de mieloma associado à amiloidose, ou exames genéticos para pesquisa de amiloidose familiar
- Reagente plasmático rápido (RPR) ou VDRL para pesquisa de sífilis
- Sorologia para HIV para pesquisa de AIDS
- Níveis de ANA, VHS e outros testes autoimunes (p. ex., fator reumatoide [FR] e anticorpos SS-A e SS-B da síndrome de Sjögren) para pesquisa de colagenoses
- Níveis de porfirinas urinárias e da enzima porfobilinogênio desaminase eritrocitária para pesquisa de porfiria.

► Leitura sugerida

Klein CM, Vernino S, Lennon VA, et al. The spectrum of autoimmune autonomic neuropathies. *Ann Neurol.* 2003;53:752–758.

Sandroni P, Vernino S, Klein CM, et al. Idiopathic autonomic neuropathy: comparison of cases seropositive and seronegative for ganglionic acetylcholine receptor antibody. *Arch Neurol.* 2004;61(1):44–48.

Schroeder C, Vernino S, Birkenfeld AL, et al. Plasma exchange for primary autoimmune autonomic failure. *N Engl J Med.* 2005;353:1585.

Vernino S, Freeman R. Peripheral autonomic neuropathies. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 2007;13(6):89–110.

Síndrome de Guillain-Barré

As polineuropatias autoimunes agudas são classificadas como síndrome de Guillain-Barré (SGB), em homenagem aos autores que descreveram a doença. É um distúrbio heterogêneo com diversas formas variantes. Na maioria das vezes, a SGB apresenta-se como uma doença paralisante monofásica aguda provocada por infecção prévia. O quadro clínico da SGB aguda (duração < 2 meses) é de polineuropatia simétrica desmielinizante causada por autoanticorpos. É reversível em 70% dos casos, mas 10% dos pacientes morrem e 20% têm sequelas. Há disautonomia em 70% dos pacientes; às vezes a disfunção autônoma grave está associada à morte súbita.

► Achados laboratoriais

O LCS mostra dissociação albumina-citológica associada à contagem normal de células e ao aumento do nível de proteínas (média de 50 a 100 mg/dℓ). O aumento de proteínas acompanha o agravamento do quadro clínico, e pode ser prolongado. A princípio, o LCS pode ser normal

- A biópsia do nervo mostra sinais de desmielinização e remielinização

- As alterações eletrofisiológicas podem ser negativas na primeira ou nas duas primeiras semanas.

Pode haver achados laboratoriais causados por doença associada (p. ex., evidências de infecção recente por *Campylobacter jejuni* em 15 a 40% e CMV em 5 a 20% dos casos; EBV e *Mycoplasma pneumoniae* em < 2% dos casos em países desenvolvidos, outras infecções virais e por riquetsias, distúrbios imunes, DM, exposição a toxinas [chumbo, álcool], neoplasias). Nenhum agente foi identificado em até 70% dos casos.

► Leitura sugerida

Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med.* 2005;352:1343–1356. Review.

Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med.* 1992;326:1130–1136.

Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Rozenberg F, et al. Guillain-Barré syndrome, greater Paris area. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:990.

Zochodne DW. Autonomic involvement in Guillain-Barré syndrome: a review. *Muscle Nerve.* 1994;17:1145–1155.

► DISTÚRBIOS VASCULARES

Acidente vascular cerebral não traumático

A isquemia encefálica pode ser transitória ou persistente, causada por trombose, embolia ou hipoperfusão. Os sinais e sintomas neurológicos podem não representar com exatidão a patologia de base. As características a seguir podem se aplicar ao acidente vascular cerebral.

1. Pode ser intrínseco a um vaso, como na aterosclerose, lipo-hialinose, inflamação, amiloidose, dissecação arterial, malformação, aneurisma e trombose venosa
2. Pode ser remoto, como na embolização
3. Pode haver diminuição do fluxo sanguíneo, como se observa na hipotensão e no aumento da viscosidade sanguínea
4. Pode haver ruptura vascular, como na hemorragia subaracnóidea consequente a aneurisma sacular.

O diagnóstico de AVC é feito por anamnese, exame físico e técnicas de neuroimagem para identificar hemorragia e descartar tumor encefálico. Se os níveis de pressão arterial estiverem normais, considerar as hipóteses de aneurisma sacular, hemorragia tumoral, angioma ou coagulopatia.

O AVC pode ser hemorrágico ou isquêmico

- As causas hemorrágicas incluem:

- Ruptura de aneurisma sacular (45% dos pacientes)
- Hipertensão arterial (15% dos pacientes)
- Malformações angiomasos (8% dos pacientes)
- Causas diversas (p. ex., tumor encefálico, discrasia sanguínea) – raras
- Causa indeterminada (os demais pacientes)

- As causas isquêmicas incluem:

- Trombose ou embolia (80% dos pacientes).

► Achados laboratoriais

Os exames de sangue em casos de suspeita de AVC devem incluir hemograma completo; tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial (TTP); lipidograma e exames para pesquisa de hipercoagulabilidade, que incluem anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina, proteína C, proteína S e fator V de Leiden. Pode haver indicação de testes para excluir LES. Outros exames são dosagem de fibrinogênio, VHS, sorologia para doença de Lyme, HIV e testes toxicológicos para excluir cocaína e outras drogas ilícitas.

► Exames em desenvolvimento

- A concentração plasmática de DNA determinada por reação em cadeia da polimerase (PCR) para o gene da β-globina está relacionada com a gravidade do acidente vascular cerebral e prevê a mortalidade e a morbidade
- Estudos preliminares indicam que o S-100b (marcador de ativação astrocítica) e o fator de crescimento neurotrófico tipo B podem ser úteis como auxiliares da TC
- Autoanticorpos contra o receptor de *N*-metil-d-aspartato específico do encéfalo podem auxiliar o diagnóstico de AVC ou avaliar o risco de ataque isquêmico transitório.

► Leitura sugerida

Dambinova SA, Khounteev GA, Izykenova GA, et al. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke. *Clin Chem.* 2003;49:1752–1762.

Rainer TH, Wong LK, Lam W, et al. Prognostic use of circulating plasma nucleic acid concentrations in patients with acute stroke. *Clin Chem.* 2003;49:562–569.

Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlen JR, et al. Early biomarkers of stroke. *Clin Chem.* 2003;49:1733–1739.

Rothwell PM, Howard SC, Power DA, et al. Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5113 patients with transient ischemic attack and minor ischemic stroke. *Stroke.* 2004;35:2300.

Aneurisma sacular

A maioria das hemorragias subaracnóideas é causada por ruptura de aneurismas saculares. A incidência desses aneurismas é de aproximadamente 5% na população geral. O risco de ruptura varia com o tamanho do aneurisma. A maior quantidade de hemorragias subaracnóideas por ruptura de aneurisma ocorre na faixa de 40 a 60 anos de idade, sendo um pouco mais alta nas mulheres em relação aos homens. A incidência é maior em indivíduos afrodescendentes que em brancos.

Os fatores de risco para aneurisma sacular são tabagismo, hipertensão, doenças genéticas (doença renal policística dominante do adulto), aldosteronismo, síndrome de Ehlers-Danlos), história familiar, uso de simpaticomiméticos como fenilpropanolamina e cocaína, bem como a diminuição do nível de estrogênio, como ocorre nas mulheres pós-menopáusicas.

► Achados laboratoriais

O diagnóstico de ruptura de aneurisma sacular é feito por identificação dos sintomas e por exames laboratoriais. O sintoma de apresentação mais comum é a cefaleia súbita. A TC identifica coágulo subaracnóideo. A punção lombar mostra aumento da pressão de abertura e elevação das hemácias que não diminui dos tubos 1 ao 4. No período inicial da hemorragia subaracnóidea (< 8 h depois do início dos sintomas), a pesquisa de sangue oculto pode ser positiva antes do surgimento de xantocromia. Depois que se observa sangue no líquido cefalorraquidiano, a razão entre leucócitos e hemácias pode ser maior no LCS que no sangue periférico. O sangue no LCS desaparece em 10 dias em 40% dos pacientes. As anormalidades do LCS persistem depois de 21 dias em 15% dos pacientes. Cerca de 5% dos acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos ocorrem totalmente dentro do parênquima, e os achados no LCS são normais.

► Leitura sugerida

Broderick JP, Brott T, Tomsick T, et al. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med.* 1992;326:733.

de Rooij, NK, Linn, FH, van der, Plas JA, et al. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender, and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:1365.

Embolia cerebral

A embolia é a razão mais comum de AVC em idosos. É causada por partículas de fragmentos ou tecidos que se deslocam na circulação, provenientes das paredes vasculares, do coração ou de tumores distais. Essas partículas podem obstruir o fluxo sanguíneo arterial encefálico. Ao contrário do tratamento da trombose, que acomete o vaso local, a terapia local no acidente vascular cerebral embólico é apenas contemporizadora. A origem do fragmento embólico tem de ser identificada e tratada, sob risco de outros eventos em caso contrário.

◦ Existem 4 categorias de AVC embólicos:

- De origem cardíaca conhecida
- De possível origem cardíaca ou aórtica
- De origem arterial
- De origem desconhecida.

Deve-se suspeitar de AVC embólico quando há alteração súbita com déficit máximo desde o início, infarto extenso, lesão cardíaca ou lesão arterial extensa conhecida, infarto hemorrágico ou que se mostra hemorrágico à TC, lesões múltiplas ou rápida melhora dos achados clínicos. É mais comum em pacientes com AVC da circulação posterior. Sempre se deve considerar uma possível origem cardíaca mesmo em pacientes jovens. O AVC lacunar (pequenos vasos) é mais comum em pacientes com hipertensão arterial, DM ou policitemia.

► Achados laboratoriais

A avaliação do LCS obtido por punção lombar mostra achados semelhantes aos observados na trombose cerebral. O infarto é hemorrágico em 1/3 dos pacientes, geralmente produzindo leve xantocromia. Alguns pacientes apresentam sangue macroscópico no LCS (10.000 hemácias/ $\mu\ell$). A embolia séptica (p. ex., endocardite bacteriana) pode causar aumento da contagem de leucócitos ($\leq 200/\mu\ell$ com quantidade variável de linfócitos e PMN), aumento de hemácias ($\leq 1.000/\mu\ell$), leve xantocromia, aumento do nível de proteína, glicose normal e cultura negativa.

Os exames laboratoriais para diagnóstico da doença de base devem incluir hemoculturas para excluir endocardite bacteriana, exames de avaliação de hipercoagulabilidade para descartar vegetações trombóticas não bacterianas nas valvas cardíacas, além de enzimas cardíacas para excluir infarto do miocárdio com trombo mural. Outros exames de imagem podem ser indicados para excluir mixoma do átrio esquerdo, embolia gordurosa na fratura dos ossos longos e embolia aérea em cirurgias de pescoço, de tórax ou cardíacas.

► Leitura sugerida

Caplan LR. Brain embolism. In: Caplan LR, Chiowitz M, Hurst JW, eds. *Practical Clinical Neurocardiology.* New York: Marcel Dekker; 1999.

DeRook FA, Comess KA, Albers GW, Popp, RL. Transesophageal echocardiography in the evaluation of stroke. *Ann Intern Med.* 1992;117:922.

Glass TA, Hennessey PM, Pazdera L, et al. Outcome at 30 days in the New England Medical Center posterior circulation registry. *Arch Neurol.* 2002;59:369.

Encefalopatia hipertensiva

A encefalopatia hipertensiva geralmente está associada à pressão arterial $\geq 180/120$ mmHg e é um distúrbio agudo, que se apresenta com sinais de edema cerebral, podendo ser fatal.

Os sinais e sintomas clínicos são caracterizados pelo início insidioso de cefaleia, náuseas e vômito, seguidos por manifestações neurológicas não localizadoras como agitação psicomotora, confusão e, se a hipertensão arterial não for controlada, crises convulsivas e coma. Embora essas manifestações sejam diferentes do AVC de início abrupto, deve-se solicitar uma RM. A RM com imagens ponderadas em T2 pode mostrar edema da substância branca nas regiões parieto-occipitais.

► Achados laboratoriais

Os achados em exames laboratoriais são causados por alterações em outros sistemas orgânicos e por condições subjacentes, como distúrbios cardíacos, renais e endócrinos e toxemia da gravidez. Os exames também podem mostrar alterações decorrentes de distúrbios progressivos subsequentes à encefalopatia hipertensiva, como hemorragia intracerebral focal. O LCS geralmente apresenta aumento da pressão e níveis de proteína ≤ 100 mg/d ℓ .

► Leitura sugerida

Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996;334:494.

Phillips SJ, Whisnant JP, on behalf of the National High Blood Pressure Education Program. Hypertension and the brain. *Arch Intern Med.* 1992;152:938.

Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet.* 2000;356:411.

Hemorragia cerebral

A hemorragia intracerebral é a segunda causa mais comum de AVC. É responsável por 8 a 15% das primeiras ocorrências de acidente vascular cerebral, com maior incidência em asiáticos, hispânicos e afrodescendentes. Muitos pacientes apresentam distúrbios subjacentes, que incluem hipertensão arterial, amiloidose, aneurismas, malformações vasculares, alcoolismo e elevação dos níveis de colesterol, LDL-colesterol e triglicéridios.

O diagnóstico de hemorragia intracraniana é feito por técnicas de neuroimagem, entre elas RM e TC.

► Achados laboratoriais

A punção lombar mostra aumento da contagem de leucócitos (15.000 a 20.000/ $\mu\ell$), maior que no infarto cerebral (p. ex., embolia, trombose).

Os exames que podem ser úteis incluem VHS elevada e exame do sedimento urinário, que pode mostrar glicosúria transitória ou doença renal concomitante. Podem-se fazer outros exames para excluir causas de hemorragia intracerebral como leucemia, anemia aplásica, poliarterite nodosa, LES e outras coagulopatias.

► Leitura sugerida

Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M, et al. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2005;36:934.

Gebel JM, Broderick JP. Intracerebral hemorrhage. *Neurol Clin*. 2000;18:419.

Infarto medular

O infarto medular é um distúrbio raro e devastador, com muitas etiologias. Os pacientes apresentam paraplegia ou tetraplegia. O diagnóstico é feito clinicamente e por técnica de neuroimagem, como RM e eletromiografia.

O diagnóstico diferencial de infarto medular inclui compressão por neoplasia, mielite transversa, polineuropatia aguda (síndrome de Guillain-Barré), hematoma epidural em pacientes pós-operados, dissecação ou ruptura aórtica, poliarterite nodosa e causas iatrogênicas, como arteriografia aórtica ou clampeamento da aorta durante cirurgia cardíaca.

► Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais podem ajudar a diagnosticar a causa do infarto. A punção lombar pode mostrar aumento da contagem de leucócitos e da concentração de proteínas no LCS, mas geralmente dentro dos limites normais. A análise do LCS ajuda a descartar inflamação por infecção (tuberculoma), o exame citológico pode excluir processos malignos, a citometria de fluxo pode descartar leucemia ou linfoma e as BOC descartam a EM.

Podem ser sugeridos exames de sangue para excluir sífilis, doença de Lyme, HIV, enterovírus, vírus Cocksackie A e B, adenovírus e EBV.

Os exames de sangue que auxiliam o diagnóstico são pesquisa de hipercoagulabilidade, toxicológicos, VHS, ANA, ANCA, SS-A e SS-B. Em pacientes com neurosarcoideose, o nível de ECA pode estar elevado. Também podem ser solicitados exames laboratoriais para excluir distúrbios genéticos como esclerose tuberosa e neurofibromatose. Outros agentes causais são parasitos que podem causar formação de abscesso, granulomas, cistos ou lesões migratórias, tais como *Taenia solium*, *Echinococcus*, *Schistosoma*, *Toxoplasma*, *Entamoeba histolytica*, *Trichinella* e *Cryptococcus*.

Tromboflebite do seio cavernoso

A trombose séptica do seio da dura-máter é uma doença incomum desde o advento dos antibióticos. O diagnóstico é feito basicamente por exames de imagem; no entanto, a punção lombar pode ser útil.

► Achados laboratoriais

O LCS geralmente é normal, exceto se houver associação de empiema subdural ou meningite. O LCS contém células inflamatórias em 75% dos casos. Cinquenta por cento desses casos sugerem um foco parameningeo com elevação da contagem de neutrófilos e/ou células mononucleares, nível normal de glicose, nível de proteínas normal ou elevado e cultura negativa. Trinta por cento dos pacientes têm achados ao LCS compatíveis com meningite bacteriana, contagem elevada de neutrófilos, nível baixo de glicose, níveis elevados de proteínas e cultura positiva.

Mucormicose pode causar esse quadro clínico em pacientes diabéticos.

Punção lombar é recomendada para diferenciar a celulite periorbital da trombose séptica do seio cavernoso. A cultura do LCS pode detectar microrganismos associados à trombose séptica do seio cavernoso e indica o local de infecção primária. *Staphylococcus aureus* é observado em 70% das infecções e está associado à infecção facial ou à sinusite esfenoidal. Os estreptococos (inclusive *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus milleri* e estreptococos do grupo *viridans*) são menos comuns. Anaeróbios são encontrados com maior frequência nos casos de infecções dos seios paranasais, infecções dentárias ou tonsilares associadas. Os relatos de patógenos fúngicos são menos frequentes.

Outro exame laboratorial possivelmente útil é o hemograma completo, visto que leucocitose periférica é sugestiva de infecção bacteriana aguda ou outras causas de trombose venosa, como doença falciforme, policitemia ou desidratação.

► Leitura sugerida

Bengel D, Susa M, Schreiber H, et al. Early diagnosis of rhinocerebral mucormycosis by cerebrospinal fluid analysis and determination of 16s rRNA gene sequence. *Eur J Neurol*. 2007;14:1067.

Cannon ML, Antonio BL, McCloskey JJ, et al. Cavernous sinus thrombosis complicating sinusitis. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5:86.

Deveze A, Facon F, Latil G, et al. Cavernous sinus thrombosis secondary to non-invasive sphenoid aspergillosis. *Rhinology*. 2005;43:152.

Ebright JR, Pace MT, Niazi AF. Septic thrombosis of the cavernous sinuses. *Arch Intern Med*. 2001;161:2671.

Southwick FS, Richardson EP Jr, Swartz MN. Septic thrombosis of the dural venous sinuses. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65:82.

Watkins LM, Pasternack MS, Banks M, et al. Bilateral cavernous sinus thromboses and intraorbital abscesses secondary to *Streptococcus milleri*. *Ophthalmology*. 2003;110:569.

Trombose, seios e veias cerebrais

As trombozes das veias cerebrais e dos seios da dura-máter são causas menos comuns de AVC. A frequência é maior em recém-nascidos que em crianças ou adultos. As causas de trombose incluem condições pró-trombóticas em 85% dos casos (concepção oral, gravidez, processos malignos), infecção (p. ex., otite, mastoidite, sinusite, meningite) e traumatismo craniano. Distúrbios genéticos também podem estar implicados, entre eles deficiência de antitrombina III, deficiência de proteína C e proteína S, mutação do fator V de Leiden e hiper-homocisteinemia. As colagenoses e doenças inflamatórias (p. ex., LES, sarcoidose e granulomatose de Wegener) também estão entre as causas.

A trombose cerebral manifesta-se como cefaleia, que se intensifica ao longo de alguns dias. Pode haver ainda fraqueza motora e paresia ou crises convulsivas. A trombose de diferentes veias acarreta achados clínicos diversos. Raramente a punção lombar precipita trombose venosa cerebral. A trombose dos seios e das veias cerebrais provocam infartos hemorrágicos em cerca de 40% dos casos.

O diagnóstico de trombose venosa cerebral é feito principalmente por técnicas de neuroimagem. Os exames laboratoriais são inespecíficos, mas podem dar pistas sobre a etiologia.

► Achados laboratoriais

É necessário fazer punção lombar para análise do LCS e exclusão da possibilidade de infecção. Alterações do LCS podem ocorrer em 30 a 50% dos pacientes. O LCS pode ter nível de proteínas normal ou discretamente aumentado até no máximo 100 mg/d ℓ . A contagem de células pode ser normal ou ≥ 10 leucócitos/ $\mu\ell$ durante as primeiras 48 h, e raramente pode haver elevação transitória ≥ 2.000 leucócitos/ $\mu\ell$ no 3º dia. Pode haver aumento da quantidade de hemácias.

Outros exames de sangue podem ser esclarecedores. O aumento da proteína C reativa (PCR) e da VHS são fatores de risco para a ocorrência de AVC, e o aumento da PCR está associado a pior prognóstico a curto prazo. Podem ser identificados distúrbios hematológicos (p. ex., policitemia, doença falciforme, trombopenia trombótica, macroglobulinemia) (ver Capítulo 10, Distúrbios Hematológicos).

Outras possíveis causas de trombose venosa cerebral são vasculite (p. ex., poliarterite nodosa, síndrome de Takayasu, aneurisma dissecante da aorta, sífilis, meningite. Ver Capítulo 4, Distúrbios Cardiovasculares) e hipotensão (p. ex., infarto do miocárdio, choque).

► Leitura sugerida

Biousse V, Ameri A, Bousser MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology*. 1999;53:1537.

Bousser MG, Chiras J, Bories J, Castaigne P. Cerebral venous thrombosis—review of 38 cases. *Stroke*. 1985;16:199.

Ferro JM, Canhão P, Stam J, et al (ISCVT Investigators). Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004;35:664.

Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses [review]. *N Engl J Med*. 2005;352:1791–1798.

► INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL²⁵

As infecções do sistema nervoso central (SNC) estão associadas a morbidade e mortalidade significativas. As infecções são causadas por todos os tipos de patógenos, de vírus a parasitos. Na maioria das vezes os microrganismos têm acesso ao SNC por:

- Semeadura hematogênica a partir de um local distal de infecção ou colonização (p. ex., endocardite bacteriana, colonização nasofaríngea por *Neisseria meningitidis*)
- Extensão direta de um local contíguo de infecção (p. ex., seio infectado)
- Invasão direta (p. ex., TCE, fratura da base do crânio).

A patogenia e os sinais e sintomas dependem do patógeno e do local de infecção, conforme é comentado no texto subsequente deste capítulo e em outros capítulos. Pode haver infecção primária do parênquima do SNC, como observado na encefalite e no abscesso encefálico. As infecções também podem ocorrer fora do parênquima, em locais delimitados pelas meninges:

- Os abscessos epidurais estão localizados no espaço entre a dura-máter e as vértebras
- A meningite ocorre no espaço subaracnóideo (entre a aracnoide e a pia-máter)
- Os abscessos subdurais estão localizados no espaço entre a dura-máter e a aracnoide.

Os microrganismos podem ser visualizados diretamente e isolados do LCS em pacientes com meningite, como é comentado adiante. Nos abscessos parenquimatosos, extradurais e subdurais, os microrganismos não têm acesso ao LCS, portanto a coloração pelo método de Gram e a cultura do LCS geralmente são negativas, exceto se houver ruptura do abscesso para o espaço subaracnóideo. Por outro lado, a resposta imune a abscessos pode provocar alterações inflamatórias detectáveis no LCS, como aumento da contagem de leucócitos (geralmente sem predomínio evidente de PMN) e discreta elevação do nível de proteínas; o nível de glicose no LCS geralmente é normal.

Abscessos do sistema nervoso central

Como em outros tecidos, os abscessos do SNC são infecções localizadas com formação de pus. A doença pode ser causada por destruição tecidual e inflamação ocasionada pela infecção primária ou pelas forças físicas das estruturas ósseas rígidas contra o parênquima edemaciado do sistema nervoso. A infecção pode ocorrer no parênquima encefálico, no espaço extradural ou subdural ou em outros locais anatômicos no SNC. Deve-se suspeitar de semeadura hematogênica em pacientes com múltiplos abscessos.

Uma variedade muito grande de patógenos foi apontada como causadora de abscessos encefálicos. As infecções mono e polimicrobianas são bem definidas. A etiologia depende de diversos fatores, entre eles:

- Idade do paciente
- Localização anatômica da infecção
- Imunidade do paciente
- Local de infecção primária ou origem dos microrganismos
- Virulência do(s) microrganismo(s) infeccioso(s).

É preciso considerar uma ampla etiologia, sobretudo em pacientes imunodeprimidos, inclusive patógenos fúngicos e parasitários. A reativação do *Toxoplasma gondii* deve ser considerada em pacientes com distúrbios da imunidade celular, como na infecção pelo HIV. Outros patógenos parasitários, como *Taenia solium* ou *Entamoeba histolytica*, têm de ser considerados em pacientes que emigraram de regiões endêmicas. O risco de abscesso cerebral é muito maior em pacientes com malformações arteriovenosas ou outros *shunts* direita-esquerda.

É frequente o isolamento de microrganismos anaeróbios, não raro como parte de uma flora polimicrobiana. As espécies refletem, em parte, a origem primária de infecção, que muitas vezes está relacionada com infecções orofaríngeas, intra-abdominais ou pélvicas. Os patógenos incluem *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium* e outras espécies.

Uma grande variedade de espécies aeróbias também é implicada, entre elas espécies de *Streptococcus*, bacilos gram-negativos entéricos e *S. aureus*. Espécies de *Citrobacter* foram apontadas como causadoras de abscessos encefálicos e de meningite em recém-nascidos. A *Klebsiella pneumoniae* foi implicada em abscessos encefálicos associados a abscesso hepático primário.

► Apresentação clínica

A cefaleia intensa, às vezes localizada, não aliviada por analgésicos de venda livre é o sintoma mais comum do abscesso encefálico. Os pacientes podem apresentar rigidez cervical. Vômitos, alteração do estado mental e sinais neurológicos focais são sinais de doença grave.

► Diagnóstico e achados laboratoriais

O diagnóstico definitivo geralmente é feito por cultura aeróbia e anaeróbia do material infectado, com coloração pelo método de Gram. É preciso verificar atentamente se há aumento da pressão intracraniana nos pacientes com abscessos do SNC, sobretudo antes da coleta de LCS por punção lombar.

Os achados laboratoriais típicos são:

- O aspirado com pus infectado deve ser cultivado para pesquisa de bactérias aeróbias e anaeróbias, fungos e micobactérias, com coloração pelos métodos de Gram, BAAR e para fungos
- O exame histopatológico pode fazer o diagnóstico específico
- O LCS mostra sinais inflamatórios, tipicamente:
 - Leucócitos; cerca de 25 a 300/ $\mu\ell$ com aumento de neutrófilos e linfócitos
 - O nível de proteínas no LCS pode ser normal ou pode haver aumento mínimo ou acentuado (75 a > 300 mg/dℓ)
 - O nível de glicose no LCS geralmente é normal
 - As culturas bacterianas geralmente são negativas, mas podem-se observar sinais laboratoriais de meningite purulenta aguda se houver ruptura do abscesso
- As hemoculturas são positivas em cerca de 10% dos pacientes
- A sorologia para toxoplasmose é recomendada em pacientes com infecção pelo HIV. Outros testes sorológicos específicos são realizados de acordo com o risco epidemiológico
- Achados laboratoriais decorrentes de doença primária associada.

Encefalite

A encefalite é uma doença caracterizada por inflamação difusa ou localizada do encéfalo associada à disfunção neurológica. Os vírus já foram a principal etiologia infecciosa de encefalite. A vacinação reduziu a incidência de vários vírus que eram causas proeminentes de encefalite, como os vírus da caxumba e do sarampo. A variedade de patógenos capazes de causar encefalite é enorme. Não é possível fazer um diagnóstico específico em uma quantidade significativa de pacientes com suspeita de encefalite infecciosa. Quando se faz um diagnóstico, cerca de 70% são virais, 20% são bacterianas e 10% têm outras causas (prions, parasitos, fungos). Cabe notar que o *M. pneumoniae* foi reconhecido como causa de encefalite em uma parcela relevante (cerca de 30%) de crianças. A sorologia específica anti-*M. pneumoniae* foi insensível para detecção. Além disso, a encefalite e a encefalopatia podem ser causadas por vários distúrbios clínicos não infecciosos.

Diversos vírus causam encefalite, seja por infecção direta, seja por uma síndrome pós-infecciosa mediada pelo sistema imune. Os vírus influenza, do sarampo, da caxumba, da rubéola e varicela-zóster já foram implicados na encefalite pós-infecciosa.

- **Herpes-vírus simples:** o HSV, geralmente do tipo 1, é uma causa comum de encefalite esporádica
- **Arbovírus** (encefalite de St. Louis, equina oriental, equina ocidental, equina venezuelana, do Nilo ocidental): a encefalite por arbovírus era incomum até o surgimento do vírus do Nilo ocidental, que agora é a causa mais comum de arbovirose nos EUA. Esses vírus apresentam variabilidade sazonal que reflete a distribuição e a atividade dos mosquitos vetores
- **Raiva:** a raiva é incomum em regiões com programas eficazes de vacinação, mas a infecção endêmica em baixo nível é observada em espécies de hospedeiro inacessíveis à vacinação, como morcegos e guaxinins. A história de viagens e exposição a animais é crucial para o diagnóstico e o tratamento oportunos
- **Outros vírus:** a encefalite causada por outros vírus é incomum nos EUA, mas a encefalite esporádica ou epidêmica é observada em outros países, causada por

agentes como arnavírus (vírus da coriomeningite linfocítica) e vírus Nipah e Hendra.

► Apresentação clínica

Os pacientes apresentam cefaleia, náuseas e vômitos; pode haver febre. Em geral, ocorrem alterações do estado mental, que variam de mudanças sutis de comportamento à franca obnubilação. As crises convulsivas são comuns. Pode haver anormalidades neurológicas focais. A rigidez de nuca sugere um componente meníngeo (meningoencefalite ou meningite isolada).

► Diagnóstico e achados laboratoriais

O exame físico meticuloso bem como a história clínica e de exposição podem oferecer indícios importantes para o diagnóstico. As vias de transmissão de alguns agentes, como o vírus da raiva, podem ser limitadas; pode haver restrição geográfica de outros agentes por causa da área de ação dos patógenos ou dos vetores intermediários. O acometimento do lobo temporal sugere infecção por HSV. A paralisia flácida prévia é sugestiva de infecção pelo vírus do Nilo ocidental. O exame diagnóstico inicial deve priorizar agentes com a máxima probabilidade pré-teste de acordo com os sinais e sintomas de apresentação e a epidemiologia

- O LCS geralmente mostra sinais inflamatórios, mas eles podem ser inespecíficos. Os achados coincidem com os de meningite asséptica e abscessos paravertebrais.
Em geral, há pleocitose leve a moderada no LCS ($< 250/\text{mm}^3$), com predomínio de linfócitos. O achado de número significativo de hemácias sugere encefalite necrosante, como na infecção por HSV.
Pode haver pequena elevação do nível de proteínas ($< 150 \text{ mg/dL}$). Em geral, o nível de glicose no LCS não está diminuído ($> 50\%$ da concentração sérica de glicose simultânea)
- A cultura de vírus no LCS tem baixo rendimento diagnóstico nas infecções do SNC, principalmente em infecções do SNC não causadas por enterovírus nem por HSV
- O vírus do Nilo ocidental deve ser considerado com atenção em razão da sua frequência
- O HSV deve ser excluído por PCR em todos os pacientes com encefalite aguda de causa desconhecida, em razão de sua proeminência no diagnóstico diferencial e da gravidade das sequelas na infecção não tratada
- A PCR é o método diagnóstico de escolha para a maioria dos pacientes com encefalite aguda de provável origem infecciosa. A priorização de patógenos específicos é feita de acordo com a probabilidade pré-teste
- A PCR específica para *M. pneumoniae* em amostras do LCS e da orofaringe é recomendada para as crianças com encefalite aguda sem outra causa identificada
- O teste sorológico tem utilidade limitada nos pacientes com encefalite aguda, mas podem ser úteis quando os exames iniciais não estabelecem o diagnóstico. Os testes sorológicos que podem respaldar diagnósticos específicos são reconhecimento da formação de anticorpos intratecais, produção de IgM no soro ou LCS ou elevação do título de anticorpos em amostras de soro das fases aguda e convalescente (tipicamente > 3 semanas depois do início dos sinais e sintomas).
A demonstração de IgM específica no LCS confirma o diagnóstico de encefalite pelo vírus do Nilo ocidental
- A biopsia encefálica, com coloração de rotina e imuno-histológica, pode determinar o diagnóstico específico quando o exame inicial por métodos não invasivos não é esclarecedor
- Em pacientes com encefalite pós-infecciosa, não é possível isolar, no tecido afetado, o vírus responsável pela doença inflamatória.

Meningite

O termo meningite geralmente refere-se à infecção no espaço subaracnóideo, o espaço entre a camada intermediária (aracnoide-máter) e a camada adjacente ao tecido neural (pia-máter). Como o espaço subaracnóideo é o principal reservatório de LCS, geralmente o LCS é o material de escolha para os exames de diagnóstico de meningite. O espaço subaracnóideo é intrinsecamente “imunocomprometido”, está situado fora das defesas de barreira. Há relativamente poucas células fagocíticas e as concentrações de complemento e anticorpos são baixas. As bactérias que têm acesso ao espaço subaracnóideo conseguem proliferar de maneira eficiente. As taxas de morbidade e mortalidade associadas à meningite aguda bacteriana são elevadas, mesmo quando a administração de antibióticos é imediata. Meningite “asséptica” é a designação genérica de síndromes associadas a sinais e sintomas de irritação meníngea, porém com culturas bacterianas de rotina negativas.

A **meningite asséptica** geralmente é causada por vírus, na maioria das vezes por enterovírus. Diversos vírus também são capazes de causar infecção parenquimatosa e pode ser difícil distinguir entre meningite, encefalite e meningoencefalite. A encefalite é caracterizada principalmente por disfunção neurológica, enquanto pacientes com meningite asséptica apresentam com maior frequência fotofobia, rigidez de nuca, cefaleia e febre. Os pacientes com meningite asséptica grave, porém, podem apresentar crises convulsivas e alteração do estado mental, com avanço para disfunção neurológica significativa.

Uma grande variedade de vírus foi apontada como causadora de meningite asséptica; os mais comuns são:

- Enterovírus: a incidência de meningite por enterovírus é máxima no fim do verão e no início do outono, mas os enterovírus causam doença endêmica em baixos níveis durante todo o ano
- HSV-2: uma porcentagem significativa de pacientes com herpes simples genital primário também apresenta sinais e sintomas de meningite asséptica. O HSV-2 pode causar, ainda, meningite asséptica recorrente associada a exacerbações de infecção genital
- HIV: um subgrupo de pacientes com infecção primária pelo HIV desenvolve sinais e sintomas de meningite ou meningoencefalite asséptica, que geralmente é autolimitada
- Vírus da coriomeningite linfocítica: o vírus é transmitido pela urina ou pelas fezes de camundongos e outros pequenos roedores. A taxa de infecção aumenta nos meses de inverno, provavelmente por aumento da exposição. A meningite asséptica causada por coriomeningite linfocítica é incomum porque o LCS pode apresentar diminuição da concentração de glicose e contagem de leucócitos acima de $1.000/\text{mm}^3$. Em geral, o diagnóstico é feito por exame sorológico
- Vírus da caxumba: a meningite asséptica é uma complicação bastante frequente da caxumba, mas a incidência diminuiu muito graças a programas eficazes de vacinação. Pode-se suspeitar desse diagnóstico em pacientes com parotidite concomitante ou recente.

A apresentação da meningite pode estar associada à infecção do SNC por parasitos, micobactérias, fungos e bactérias, conforme é descrito em outras seções. Outros agentes infecciosos a considerar, de acordo com os achados clínicos e laboratoriais, são:

- Espiroquetas (p. ex., *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*)
- Agentes transmitidos por carrapatos (p. ex., *Rickettsia* e *Ehrlichia* sp)
- Mycobacterium tuberculosis
- Fungos patogênicos (*Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*), sobretudo em pacientes imunocomprometidos
- Parasitos (p. ex., *Angiostrongylus* – suspeitar em pacientes com aumento de eosinófilos no LCS e risco embasado na epidemiologia; amebas).
A meningite asséptica também pode ser causada por neoplasias malignas, substâncias químicas e outras causas não infecciosas.
- A **meningite bacteriana aguda** (MBA) é uma emergência clínica. O desfecho depende da administração precoce de antibióticos eficazes e de intervenções clínicas e neurocirúrgicas apropriadas. Em geral, *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* causam a maioria dos casos de MBA, mas a etiologia depende de vários fatores. A idade e a via de transmissão são determinantes principais:
 - Recém-nascidos (< 1 mês): *Streptococcus agalactiae*, *E. coli*, *Listeria monocytogenes*, outras bactérias entéricas gram-negativas
 - Lactentes (1 a 23 meses): *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*
 - Crianças e adultos (2 a 50 anos): *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*
 - Idosos (> 50 anos): *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, bactérias gram-negativas entéricas
 - Fratura da base do crânio: *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *H. influenzae*
 - Traumatismo craniano penetrante e infecções pós-neurocirúrgicas: estafilococos (coagulase-positivos e coagulase-negativos), bacilos gram-negativos aeróbios, *Propionibacterium acnes* (shunts de LCS).

► Apresentação clínica

Uma proporção significativa de pacientes adultos com MBA contraída na comunidade não apresenta todas as manifestações clínicas clássicas (cefaleia, febre, rigidez de nuca e alteração do estado mental), mas a maioria tem no mínimo 2 dessas 4. Uma minoria significativa dos pacientes pode estar comatosa por ocasião da internação ou apresentar anormalidades neurológicas focais. Crises convulsivas ocorrem em cerca de 5% dos pacientes.

Em geral, a taxa de mortalidade é de 20 a 25%; a taxa de mortalidade na meningite pneumocócica é maior que na meningite meningocócica (30% *versus* 7%). Os fatores associados ao aumento do risco de mortalidade são:

- Idade (> 60 anos)
- Otite ou sinusite
- Ausência de erupção cutânea
- Pontuação baixa na escala de coma de Glasgow por ocasião da internação
- Taquicardia (> 120 bpm)
- Exames laboratoriais: hemocultura positiva, aumento da VHS, diminuição da contagem de plaquetas, contagem baixa de leucócitos no LCS (< 1.000/mm³).

Sinais e sintomas inespecíficos são mais frequentes em lactentes e idosos.

A MBA também pode ser causada por procedimentos invasivos ou por traumatismo e está associada a microrganismos infecciosos diferentes. Os sinais e sintomas dependem desse microrganismo infeccioso e também do evento predisponente; os sinais e sintomas relacionados com o traumatismo podem coincidir com aqueles da infecção subsequente e podem retardar o diagnóstico e a intervenção.

A meningite bacteriana pós-craniotomia ocorre em menos de 2% dos procedimentos. Dois terços dessas infecções ocorrem nas primeiras 2 semanas depois do procedimento.

Os cateteres intraventriculares internos são infectados em cerca de 5 a 15% dos casos, geralmente no 1^o mês depois da implantação, e costumam representar transmissão intraoperatória. A incidência de infecção dos cateteres de drenagem externa de LCS é < 10%.

O risco de infecção do SNC por punção lombar é muito baixo (cerca de 1:50.000).

O risco de meningite é cerca de 5 a 10% após fraturas expostas do crânio. O risco é maior quando a ferida está muito contaminada por material externo. As fraturas da base do crânio, que resultam em comunicação entre o espaço subaracnóideo e as cavidades dos seios, estão associadas a um risco de meningite de até 25%, com início na 2^a semana após traumatismo. O extravasamento persistente de LCS pode estar associado à meningite bacteriana recorrente.

► Diagnóstico e achados laboratoriais

A meningite bacteriana aguda deve ser excluída por exames apropriados, seguidos de antibioticoterapia empírica nos pacientes com alta suspeita de MBA. O HSV deve ser excluído se houver possibilidade de encefalite

- Os exames do LCS são essenciais para o diagnóstico específico de meningite. No entanto, a coleta de LCS pode ser perigosa em pacientes com aumento da pressão intracraniana (PIC). Deve-se fazer TC do crânio antes da punção lombar se o quadro clínico sugerir aumento da PIC. (Observação: os exames de imagem não devem adiar a administração de antibióticos e dexametasona; as hemoculturas podem ser colhidas antes dos exames de imagem.) As manifestações clínicas significativamente associadas ao aumento da PIC em adultos são:
 - História positiva de doença do SNC
 - Imunocomprometimento
 - Papiledema
 - Nível anormal de consciência
 - Anormalidades neurológicas focais
- Os exames primários geralmente são cultura para bactérias aeróbias, coloração pelo método de Gram e dosagem de proteína e glicose no LCS. A pressão de abertura deve ser medida no momento da punção lombar
- Hemoculturas, hemograma completo e outros testes metabólicos básicos devem ser realizados para avaliação inicial de todos os pacientes com suspeita de MBA
 - O hemograma costuma mostrar alterações relacionadas com a infecção aguda (p. ex., quantidade aumentada de bastões, granulações tóxicas, corpúsculos de Döhle, vacuolização dos PMN)
 - VHS, proteína C reativa ou outros exames podem indicar resposta inflamatória intensa
 - A infecção pode ocasionar descontrole metabólico relevante
- A coloração pelo método de Gram é positiva para o microrganismo infeccioso em 25% dos pacientes quando há 10³ UFC/mL; a sensibilidade aumenta para 97% quando há 10⁵ UFC/mL. A sensibilidade de detecção de microrganismos por cultura e coloração pelo método de Gram é aumentada pela concentração do LCS por centrifugação ou filtração
- A sensibilidade da coloração pelo método de Gram depende do microrganismo infeccioso. A coloração pelo método de Gram é positiva em 90% das infecções por estafilococos e pneumococos; em 85% das infecções por *H. influenzae*; em 75% das infecções por *N. meningitidis*; mas em apenas 30 a 50% das infecções por bacilos entéricos gram-negativos. A coloração pelo método de Gram pode ser negativa quando se administraram antibióticos antes da coleta do LCS
- A coloração pelo laranja de acridina pode ser um pouco mais sensível para detecção de microrganismos de coloração fraca, mas a técnica demanda o uso de microscópio fluorescente e experiência do profissional para interpretação do esfregaço
- A pesquisa de antígenos bacterianos específicos pode ser usada no diagnóstico rápido de MBA. O LCS é recomendado na avaliação de pacientes não tratados; a urina pode ser mais sensível em pacientes tratados. Embora a sensibilidade e a especificidade dos exames sejam aceitáveis, os estudos clínicos sugerem que os resultados da pesquisa de antígenos bacterianos raramente influenciam o tratamento do paciente. Existem *kits* comercializados para detecção de antígenos da parede celular bacteriana ou de polissacarídeo capsular de:
 - *H. influenzae* do tipo b
 - *N. meningitidis* dos sorogrupos A, B, C, Y e W135
 - *Streptococcus* do grupo B
 - *S. pneumoniae*
- Outros métodos para detecção direta de microrganismos no LCS são o teste de lisado de amebócitos de *Limulus* (bacilos gram-negativos), contraímunoeletroforese (CIE), reação de *quellung* (intumescimento capsular) e cromatografia gás-líquido
- O diagnóstico diferencial mais frequente e importante é entre MBA e meningite asséptica. Os resultados mais úteis são:
 - Identificação do microrganismo no LCS por coloração ou cultura, ácido nucleico específico ou antígeno por PCR
 - Diminuição do nível de glicose no LCS ou diminuição da razão de glicose no LCS e no soro se a glicose líquórica estiver normal
 - Aumento do nível de proteína no LCS > 1,72 mg/dL (1% dos casos de meningite asséptica e 50% dos casos de MBA)
 - Leucócitos no LCS > 2.000/mm³ em 38% dos casos de MBA e PMN > 1.180/mm³, mas baixos níveis não excluem MBA
 - O leucograma no sangue periférico só é útil se a contagem total de leucócitos (> 27.200/mm³) e a contagem total de PMN (> 21.000/mm³) forem muito elevadas, o que ocorre em relativamente poucos pacientes; a leucopenia é comum em lactentes e idosos
- A coloração pelo método de Gram do LCS de pacientes com meningite asséptica geralmente não mostra microrganismos. Pode haver pequena elevação da quantidade de leucócitos (< 500/mm³) com predomínio de linfócitos e elevação moderada do nível de proteínas; o nível de glicose geralmente é normal
- O LCS de pacientes com MBA geralmente mostra aumento acentuado da contagem de leucócitos (> 1.000/mm³), com predomínio de PMN, aumento do nível de proteínas (> 100 mg/dL) e diminuição da glicose (< 50% da concentração sérica de glicose). A pressão de abertura está aumentada (normal: 100 a 200 mmHg)
 - Em 50% dos casos de meningite causada por *L. monocytogenes*, a coloração pelo método de Gram é negativa; a resposta celular geralmente é monocítica, o que

pode levar à confusão entre essa meningite e a meningite asséptica

- Em geral, a cultura do LCS tem boa sensibilidade (70 a 92%) e alta especificidade (95%)
- É preciso obter uma amostra de LCS suficiente para os exames. A prioridade deve ser a exclusão de MBA e HSV, quando houver suspeita. Pode ser necessário repetir a coleta se o exame inicial não for esclarecedor. Deve-se coletar no mínimo 3 a 5 mL de LCS para pesquisa de micobactérias ou fungos
- Desenvolveram-se métodos de PCR para detecção de alguns patógenos bacterianos causadores de MBA, embora não haja métodos aprovados pela FDA
- A coloração pelo método de Gram dos raspados de lesões cutâneas petequiais mostra patógenos em cerca de 70% dos pacientes com meningococemia. A coloração pelo Gram da camada leucoplaquetária de sangue periférico e, com menor frequência, do esfregaço de sangue periférico pode mostrar esse microrganismo
- Achados laboratoriais causados por doenças/distúrbios prévios:
 - Pneumonia, otite média, sinusite, fratura do crânio antes de meningite pneumocócica
 - Epidemia por *Neisseria* antes desse episódio de meningite
 - Endocardite bacteriana, septicemia etc.
 - *S. pneumoniae* no alcoolismo, no mieloma, na anemia falciforme, nos indivíduos submetidos à esplenectomia, no imunocomprometimento
 - *Cryptococcus* e *M. tuberculosis* durante tratamento com esteroides e nos indivíduos imunocomprometidos
 - Bacilos gram-negativos nos indivíduos imunocomprometidos
 - *H. influenzae* na esplenectomia
 - Doença de Lyme
- O exame diagnóstico primário também pode incluir outros exames laboratoriais quando a apresentação clínica, os fatores de risco epidemiológicos ou os sinais e sintomas sugerem alta probabilidade prévia de um patógeno diferente da etiologia normal da meningite bacteriana
- Achados laboratoriais decorrentes de complicações (p. ex., síndrome de Waterhouse-Friderichsen, derrame subdural).
(Veja nas discussões sobre parasitologia, virologia, micologia e micobacteriologia as recomendações relacionadas com o diagnóstico de patógenos relacionados.)

► Leitura sugerida

- Al Masalma M, Armougom F, Scheld WM, et al. The expansion of the microbiological spectrum of brain abscesses with use of multiple 16S ribosomal DNA sequencing. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1169–1178.
- Bitnun A, Ford-Jones EL, Petric M, et al. Acute childhood encephalitis and *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1674–1684.
- Darouiche RO. Spinal epidural abscess. *N Engl J Med.* 2006;355:2012–2020.
- Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick-borne encephalitis. *Clin Infect Dis.* 1999;28:882–890.
- Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1565–1577.
- Hayden RT, Frenkel LD. More laboratory testing: greater cost but not necessarily better. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:290–292.
- Marciano-Cabral F, Cabral G. *Acanthamoeba* spp. as agents of disease in humans. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:273–307.
- Matin A, Siddiqui R, Jayasekera S, Khan NA. Increasing importance of *Balamuthia mandrillaris*. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21:435–448.
- Maxson S, Lewno MJ, Schutze GE. Clinical usefulness of cerebrospinal fluid bacterial antigen studies. *J Pediatr.* 1994;125:235–238.
- Polage CR, Petti CA. Assessment of the utility of viral culture of cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1578–1579.
- Pradilla G, Ardila GP, Hsu W, Rigamonti. Epidural abscesses of the CNS. *Lancet Neurol.* 2009;8:292–300.
- Tarafdar K, Rao S, Recco RA, Zaman MM. Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture-negative meningitis. *Clin Infect Dis.* 2001;33:406–408.
- Tattevin P, Bruneel F, Clair B, et al. Bacterial brain abscesses: a retrospective study of 94 patients admitted to an intensive care unit (1980 to 1999). *Am J Med.* 2003;115:143–146.
- Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;47:303–27.
- van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EFM. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med.* 2006;354:44–53.
- van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004;351:1849–1859.
- van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2010;362:146–154.

► NEOPLASIAS

Glomo jugular

Esse tumor origina-se dos corpos glômicos na orelha e é o tumor mais comum da orelha média. É um tumor vascular de crescimento lento cuja irrigação sanguínea provém da artéria carótida externa e/ou interna. É mais comum em mulheres e pode causar hipoacusia com tinido (pulsátil ou vibrante), tontura e otalgia.

► Achados laboratoriais

O diagnóstico é feito por exame neurofisiológico e TC ou RM. Devem ser feitos exames de sangue para avaliação endócrina e exames de urina. O exame do LCS pode mostrar aumento de proteínas.

Leucemia, comprometimento do sistema nervoso central

Veja o Capítulo 10, Distúrbios Hematológicos.

► Achados laboratoriais

A hemorragia intracraniana é a principal causa de morte na leucemia (pode ser intracerebral, subaracnóideia ou subdural). É mais frequente quando a contagem de leucócitos é $> 100.000/\mu\ell$ e quando há rápido aumento da quantidade de leucócitos, sobretudo nas crises blásticas. A diminuição da contagem de plaquetas é frequente. Muitas vezes há evidências de sangramento em outra parte do corpo.

O exame do LCS pode fazer o diagnóstico definitivo. Pode haver hemorragia intracraniana e infiltração de células leucêmicas nas meninges e no líquido cerebrospinal. O SNC está acometido em 5% dos pacientes com LLA por ocasião do diagnóstico e é o principal local de recidiva. A PCR é usada para detectar células residuais mínimas não reconhecidas morfológicamente. O acometimento do LCS na LLC e nas leucemias plasmocitoides é muito raro.

Pode haver elevação da pressão de abertura e do nível de proteínas no LCS. O nível de glicose pode estar diminuído a $< 50\%$ do nível sanguíneo. Células anormais podem ser identificadas por técnicas citoquímicas, imuno-histoquímicas, imunofluorescentes ou citométricas de fluxo para auxiliar o diagnóstico de leucemia. Células malignas são encontradas em 60 a 80% dos pacientes com acometimento meníngeo.

O exame do LCS também pode ajudar a identificar infecção meníngea complicadora (p. ex., várias bactérias, fungos oportunistas).

Linfoma, comprometimento do sistema nervoso central

Veja o Capítulo 10, Distúrbios Hematológicos.

► Achados laboratoriais

O exame histopatológico do LCS pode oferecer informações suficientes para o diagnóstico, evitando a biopsia do encéfalo em alguns pacientes.

As meninges são acometidas em $< 30\%$ dos pacientes com linfoma maligno. O acometimento é mais prevalente no linfoma de grandes células difuso (“histiocítico”), linfoblástico e imunoblástico, e ocorre em 30 a 50% dos pacientes com linfoma de Burkitt e em 15 a 20% dos pacientes com linfoma não Hodgkin.

O acometimento do SNC na doença de Hodgkin é raro.

O exame do LCS costuma mostrar nível elevado de proteínas e pleocitose com predomínio de linfócitos. O nível de glicose geralmente é normal, mas pode estar diminuído em caso de doença leptomeníngea. Células anormais encontradas no LCS podem ser diferenciadas por imuno-histoquímica, imunofluorescência ou citometria de fluxo. A PCR também pode ser usada para identificação de clonalidade.

A demonstração de linfócitos neoplásicos no LCS é suficiente para o diagnóstico de linfoma do SNC e pode evitar a biopsia encefálica a céu aberto.

► Leitura sugerida

Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:5034.
Fischer L, Martus P, Weller M, et al. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: prospective evaluation of 282 patients. *Neurology.* 2008;71:1102.

Tumor encefálico

Os tumores encefálicos são um grupo diverso de neoplasias com velocidades de crescimento e sinais e sintomas variados. Causam cefaleia, crises convulsivas, náuseas e vômitos, síncope, disfunção cognitiva, fraqueza, perda de sensibilidade e afasia. A principal modalidade para diagnóstico de tumor encefálico é a neuroimagem, que inclui TC, RM, PET e SPECT, seguida por biópsia para diagnóstico tecidual.

► Achados laboratoriais

O exame do LCS auxilia o diagnóstico. O LCS geralmente é transparente, mas às vezes há xantocromia ou sangue visível em caso de hemorragia intratumoral. A contagem de leucócitos está aumentada ($\leq 150/\mu\ell$) em até 75% dos pacientes, sendo normal em outros pacientes. Em geral, há aumento do nível de proteínas. *O nível de proteínas aumenta principalmente no meningioma do sulco olfatório e no neuroma do acústico.*

As células tumorais são encontradas em 20 a 40% dos pacientes com todos os tipos de tumores sólidos, mas o fato de não serem encontradas não descarta a possibilidade de neoplasia meníngea. Podem-se observar leucócitos atípicos na leucemia ou no linfoma. Antígenos/marcadores tumorais podem indicar a origem de alguns tumores metastáticos. A glicose pode estar diminuída na presença de células.

Os gliomas do tronco encefálico, característicos da infância, geralmente estão associados ao LCS normal. O LCS geralmente é normal na “síndrome diencefálica” de lactentes causada por glioma do hipotálamo.

Tumor da medula espinal

Os tumores da medula espinal ocorrem na própria medula espinal ou na sua adjacência. Podem ser primários ou metastáticos. Os tumores primários da medula espinal representam 2 a 4% dos tumores primários do SNC. Os tumores extradurais geralmente são metastáticos e podem comprimir a medula espinal. Tumores originados na dura-máter, fora da medula espinal, são denominados intradurais-extramedulares e abrangem os tumores da bainha nervosa. Os tumores originados na própria medula espinal são denominados tumores intramedulares e a maioria consiste em gliomas (astrocitomas ou ependimomas).

► Achados laboratoriais

O exame do LCS mostra aumento do nível de proteínas. O nível pode ser muito alto e está associado à xantocromia em caso de bloqueio do espaço subaracnóideo.

A concentração de proteínas é maior no bloqueio completo por tumores medulares localizados em níveis inferiores. Células tumorais podem ser encontradas.

► Leitura sugerida

Kim MS, Chung CK, Choe G, et al. Intramedullary spinal cord astrocytoma in adults: postoperative outcome. *J Neurooncol.* 2001;52:85.

Kleihues P, Burger PC, Collins VP, et al. Glioblastoma. In: Kleihues P, Cavenee WK, eds. *Pathology of the Nervous System: World Health Organization Classification of Tumors.* Lyon, France: IARC (International Agency for Research on Cancer); 2000:29.

Reimer R, Onofrio BM. Astrocytomas of the spinal cord in children and adolescents. *J Neurosurg.* 1985;63:669.

► OUTROS TRANSTORNOS

Coma e torpor

Pacientes com coma ou torpor respondem mal ou não respondem a estímulos externos. As causas são muitas e divididas em várias categorias (veja adiante). O objetivo dos exames complementares é identificar com a maior rapidez possível distúrbios tratáveis, entre eles infecção, anormalidades metabólicas, crises convulsivas, intoxicações/superdosagem (*overdose*) e lesões cirúrgicas.

► Causas

- Venenos, fármacos ou toxinas:
 - Sedativos (principalmente álcool etílico e barbitúricos)
 - Inibidores enzimáticos (principalmente salicilatos, metais pesados, fosfatos orgânicos, cianeto)
 - Outros (p. ex., paraldeído, álcool metílico, etilenoglicol)
- Distúrbios cerebrais:
 - Contusão encefálica, hemorragia, infarto, crise epiléptica ou aneurisma
 - Massa encefálica (p. ex., tumor, hematoma, abscesso, parasitos)
 - Hematoma subdural ou extradural
 - Oclusão do seio venoso
 - Hidrocefalia
 - Hipoxia
 - Diminuição do conteúdo e da tensão de O₂ no sangue (p. ex., doença pulmonar, altitude elevada).
 - Diminuição do conteúdo de O₂ no sangue com tensão normal (p. ex., anemia, intoxicação por monóxido de carbono, metemoglobinemia)
- Infecção (p. ex., meningite, encefalite)
- Estado pós-ictal
- Anormalidades vasculares (p. ex., hemorragia subaracnóidea, encefalopatia hipertensiva, choque, infarto agudo do miocárdio, estenose aórtica, doença de Adams-Stokes, taquicardias)
- Anormalidades metabólicas
 - Desequilíbrio acidobásico (acidose, alcalose)
 - Desequilíbrio eletrolítico (aumento ou diminuição do nível de sódio, potássio, cálcio e magnésio)
 - Porfirias
 - Aminoacidúrias
 - Uremia
 - Encefalopatia hepática
 - Outros distúrbios (p. ex., leucodistrofias, doenças de armazenamento lipídico, síndrome de Bassen-Kornzweig)
- Deficiências nutricionais (p. ex., vitamina B₁₂, tiamina, niacina, piridoxina)
- Endócrinas
 - Pâncreas (coma diabético, hipoglicemia)
 - Tireoide (mixedema, tireotoxicose)
 - Glândulas suprarrenais (doença de Addison, síndrome de Cushing, feocromocitoma)

- Pan-hipopituitarismo
- Glândulas paratireoides (hipoatividade ou hiperatividade)
- Transtornos psicogênicos que podem simular coma
 - Depressão, catatonia
 - Simulação
 - Histeria, transtorno de conversão.

► Diagnóstico

Os exames devem ser solicitados de acordo com a apresentação clínica:

1. TC urgente quando há possibilidade de anormalidades estruturais como papiledema, alterações neurológicas focais, AVC agudo, lesão expansiva ou síndrome de herniação.
2. Punção lombar em caso de febre para descartar meningite bacteriana ou encefalite viral. Recomenda-se fazer exames de neuroimagem antes da punção lombar em paciente comatoso para evitar a precipitação de herniação transtentorial. O exame de LCS pode excluir hemorragia subaracnóidea quando a TC é normal e auxiliar o diagnóstico de doenças desmielinizantes, inflamatórias e neoplásicas.

► Exames laboratoriais de rastreamento

- Nos pacientes em coma de etiologia incerta:
 - Hemograma completo
 - Eletrólitos séricos, cálcio, magnésio, fosfato, glicose, ureia, creatinina e provas de função hepática
 - Gasometria arterial
 - TP e TTP
 - Pesquisa de fármacos e substâncias, inclusive álcool etílico, paracetamol, opiáceos, benzodiazepínicos, barbitúricos, salicilatos, cocaína, anfetaminas, etilenoglicol e metanol
- Se a causa do coma ainda for obscura, é recomendável fazer outros exames:
 - Provas de função suprarrenal e tireóidea
 - Hemoculturas
 - esfregaço sanguíneo: pesquisa de PTT (hemácias fragmentadas) e CID com LDH, dímero D e fibrinogênio
 - Anticorpos antifosfolípido, se houver suspeita de distúrbio da coagulação
 - Carboxi-hemoglobina, se houver suspeita de intoxicação por monóxido de carbono
 - Concentrações séricas de fármacos específicos.

► Leitura sugerida

Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med.* 2001;345:1727.

■ Crises com anormalidades laboratoriais

A crise é uma alteração súbita de comportamento em consequência de disfunção encefálica. As crises são classificadas em *epilépticas* (resultantes de hipersincronização de redes neuronais no córtex cerebral), *provocadas* (ocorrem em distúrbios metabólicos, abstinência de medicamentos/drogas ilícitas ou álcool e transtornos neurológicos agudos como AVC ou encefalite) e crises *não epilépticas* (semelhantes às crises epilépticas, mas não associadas às alterações neurofisiológicas típicas).

► Achados laboratoriais

O diagnóstico laboratorial destina-se a identificar a causa de uma crise provocada ou não epiléptica. Os mais importantes são a dosagem de eletrólitos, glicose, cálcio e magnésio séricos, exames hematológicos, provas de função renal, provas de função hepática e exames toxicológicos. Os exames para diagnóstico de distúrbios de base devem ser feitos conforme a indicação da anamnese e do exame físico. A punção lombar é útil se houver um processo infeccioso agudo com acometimento do SNC ou se o paciente tiver história pregressa de câncer. Em outras circunstâncias o exame pode levar a erro, visto que uma crise prolongada pode causar pleocitose líquórica.

Os distúrbios associados à atividade da crise convulsiva incluem tumores, abscessos e lesões expansivas no encéfalo; distúrbios circulatórios como trombose, hemorragia, embolia, encefalopatia hipertensiva, malformações vasculares e angiite; distúrbios hematológicos como anemia falciforme, leucemia e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT); além de anormalidades metabólicas. As anormalidades do metabolismo dos carboidratos podem causar crises com hipoglicemia ($< 40 \text{ mg/dℓ}$) ou hiperglicemia ($> 400 \text{ mg/dℓ}$). As doenças por armazenamento de glicogênio também causam crises. A alteração do metabolismo dos aminoácidos – como na fenilcetonúria e na doença da urina em xarope de bordo – e as anormalidades do metabolismo dos lipídios – como as leucodistrofias e as lipidoses – podem acarretar crises. O desequilíbrio eletrolítico causa alterações neurológicas quando o nível de sódio é < 120 ou $> 145 \text{ mEq/ℓ}$, o nível de cálcio é $< 7 \text{ mg/dℓ}$ ou o nível de magnésio é baixo. A hiperosmolalidade $> 300 \text{ mOsm/ℓ}$ também pode causar crises convulsivas.

Outros distúrbios causadores de crises convulsivas são porfiria, eclâmpsia, hipertireoidismo e insuficiência renal. As substâncias psicoativas causadoras de crises incluem *crack*, anfetaminas, efedrina e outros simpaticomiméticos. Os distúrbios alérgicos, inclusive reações medicamentosas e reações pós-vacinais, também podem ser causas.

Infecções, meningite, encefalite e encefalite pós-infecciosa (sarampo, caxumba) e, no feto, rubéola, sarampo e caxumba podem causar crises convulsivas.

As doenças encefálicas degenerativas são outras causas.

► Leitura sugerida

Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, et al. Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology.* 2007;69:1996.

■ Doença de Alzheimer (demência senil)

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência em idosos. O início é insidioso, com avanço durante 5 a 10 anos até a disfunção cortical grave. A principal patologia é a atrofia cortical com acúmulo de placas contendo proteínas anormais. A proteína anormal dominante é o peptídeo A-beta, uma forma de amiloide. A-beta 40 e A-beta 42 são clivados de uma proteína precursora amiloide maior cujo gene está localizado no cromossomo 21.

A incidência da DA duplica a cada 5 anos, começando com 1% na faixa de 60 a 64 anos e elevando-se até 40% na faixa de 85 a 89 anos. Em pacientes com mais de 60 anos e demência, as causas habituais são DA, 75%; medicamentos/drogas ilícitas e álcool, 13%; endócrinas, 4%; baixos níveis séricos de ferro, folato ou cobalamina, 8%; e infecção GU, 2,5%.

► Achados laboratoriais

Não existe exame laboratorial definitivo para o diagnóstico de DA. Os exames laboratoriais são úteis para excluir outros tipos de demência que podem ser semelhantes à DA, mas são sensíveis ao tratamento. O método de referência para o diagnóstico de DA é o exame histológico de amostras do encéfalo obtidas por biópsia ou necropsia.

O LCS obtido por punção lombar em pacientes com demência pode apresentar aumento das proteínas Tau e diminuição do beta-amiloide 40 e 42, o que sugere o diagnóstico de DA.

Os exames recomendados para todos os pacientes com início recente de demência são hemograma completo, EAS, dosagem de eletrólitos e bioquímica do

sangue, rastreamento de doenças metabólicas, dosagem de vitamina B₁₂ e folato no soro, provas de função tireoidiana e teste sorológico para sífilis.

AD7C-NTP (proteína da cadeia neural) é uma proteína encefálica de 41 kD que está seletivamente elevada na doença de Alzheimer. AD7C-NTP está associada a emaranhados neurofibrilares, e a superexpressão do gene de AD7C-NTP está associada à morte celular. Uma nova técnica ELISA competitiva foi desenvolvida para exame de amostras de urina e LCS; esse método está sendo investigado como marcador bioquímico da doença de Alzheimer. (O teste AD7CTM é desenvolvido pela Nymox Pharmaceutical Corporation.)

► **Leitura sugerida**

Galasko D, Clark C, Chang L, et al. Assessment of CSF levels of tau protein in mildly demented patients with Alzheimer’s disease. *Neurology*. 1997;48:632.

Kahle PJ, Jakowec M, Teipel SJ, et al. Combined assessment of tau and neuronal thread protein in Alzheimer’s disease CSF. *Neurology*. 2000;54:1498.

Sunderland, T, Linker, G, Mirza, N, Putnam, KT. Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA*. 2003;289:2094.

Hemianopsia bitemporal

A deficiência visual é causada por expansão suprasselar de uma massa que comprime o quiasma óptico. O quadro inicial é de diminuição da acuidade visual nos campos temporais (hemianopsia bitemporal). A causa mais comum é o adenoma hipofisário, mas pode ser decorrente de qualquer lesão expansiva, entre elas tumor metastático, sarcoidose, doença de Hand-Schüller-Christian, meningioma da sela e aneurisma do círculo de Willis.

O diagnóstico é feito principalmente por técnicas de neuroimagem. Os achados laboratoriais ajudam a identificar a doença de base, principalmente tumores por biopsia.

Incapacidade intelectual (retardo mental)

A incapacidade intelectual (II) é uma encefalopatia imutável que tem várias etiologias. O acompanhamento por métodos padronizados de rastreamento deve ser feito a cada consulta de rotina da criança. A anamnese e o exame físico completo devem incluir medidas da altura, do peso e da circunferência cefálica, além da avaliação de velocidade de crescimento, características dismórficas, desenvolvimento neurológico e sensorial e observação detalhada do comportamento.

► **Causas**

Pré-natais

Infecções (p. ex., sífilis, rubéola, toxoplasmose, CMV)

Anormalidades metabólicas (p. ex., DM, eclâmpsia, disfunção placentária)

Distúrbios cromossômicos (p. ex., síndrome de Down, trissomia do 18, síndrome do miado de gato [síndrome 5p-], síndrome de Klinefelter)

Anormalidades metabólicas

- Metabolismo de aminoácidos (p. ex., fenilcetonúria, doença da urina em xarope de bordo, homocistinúria, cistationinúria, hiperglicemia, acidúria argininossuccínica, citrulinemia, histidinemia, hiperprolinemia, síndrome de má absorção de metionina, doença de Hartnup, síndrome de Joseph, iminoglicinúria familiar)
 - Metabolismo dos lipídios (p. ex., doença de Batten, doença de Tay-Sachs, doença de Niemann-Pick, abetalipoproteinemia, doença de Refsum, leucodistrofia metacromática)
 - Metabolismo dos carboidratos (p. ex., galactosemia, mucopolissacaridoses)
 - Metabolismo das purinas (p. ex., síndrome de Lesch-Nyhan, acidúria orótica hereditária)
 - Metabolismo dos minerais (p. ex., hipercalcemia idiopática, pseudopseudo-hipoparatiroidismo e pseudo-hipoparatiroidismo)
- Outras síndromes (p. ex., esclerose tuberosa, síndrome de Louis-Bar).

Perinatais

- Infecções (p. ex., sífilis, rubéola, toxoplasmose, CMV, HIV, HSV)
- Kernicterus
- Prematuridade
- Anoxia
- Traumatismo.

Pós-natais

- Intoxicação (p. ex., chumbo, arsênio, monóxido de carbono)
- Infecções (p. ex., meningite, encefalite)
- Anormalidades metabólicas (p. ex., hipoglicemia, desnutrição)
- Encefalite pós-vacinal
- AVC
- Traumatismo.

► **Achados laboratoriais**

Exames genéticos

Crianças com atraso global do desenvolvimento têm uma incidência de 4% de estudos citogenéticos anormais. O cariótipo deve fazer parte da rotina em todos os pacientes afetados, mesmo que não haja características dismórficas. Outros fatores que indicam a solicitação de testes genéticos são: história familiar de vários abortos, morte inexplicada do lactente, consanguinidade dos pais, regressão do desenvolvimento ou atraso na aquisição dos marcos de desenvolvimento.

A análise de microarranjos cromossômicos identifica rearranjos cromossômicos subteloméricos, que podem ser observados em mais 5% das crianças com II. Pode-se usar o método FISH se o diagnóstico por microarranjo não estiver disponível ou se houver suspeita de um distúrbio telomérico específico, como a síndrome do miado de gato.

A síndrome de Down (trissomia do 21) é a forma mais comum de II hereditária por síndrome do X frágil, causada por mutação por expansão anormal de uma repetição tripla CGG no gene 1 do retardo mental do X frágil (FRM1). O teste das mutações do X frágil deve ser considerado em pacientes de ambos os sexos, principalmente naqueles com história familiar de II. Como a síndrome de Down geralmente apresenta-se como atraso global do desenvolvimento inespecífico em crianças pequenas, o limiar para essa investigação deve ser baixo.

Exames metabólicos

A II é uma manifestação clínica de alguns erros inatos do metabolismo, que podem ser identificados por rastreamento dos recém-nascidos.

Provas de função da tireoide

O hipotireoidismo congênito pode causar II; só há indicação de provas de função tireoidiana se as manifestações clínicas sugerirem disfunção.

Rastreamento de exposição ao chumbo

O chumbo é a neurotoxina ambiental mais comum. Concentrações acima de 10 mcg/dℓ (0,48 micromol/ℓ) foram associadas a déficits cognitivos. As crianças devem ser examinadas na idade de 1 a 2 anos. Os fatores de risco para níveis aumentados de chumbo incluem a moradia em uma comunidade onde > 12% das crianças têm níveis sanguíneos de chumbo > 10 mcg/dℓ e vivem em casas construídas antes de 1950.

► **Leitura sugerida**

Hagerman PJ. The fragile X prevalence paradox. *J Med Genet.* 2008;45:498.

Moeschler JB, Shevell M. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics.* 2006;117:2304.

Ropers H.H. Genetics of intellectual disability. *Curr Opin Genet Dev.* 2008;18:241–250.

Screening for elevated blood lead levels. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. *Pediatrics.* 1998;101:1072.

Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2003;60:367.

■ **Mononeuropatia (neurite de um nervo ou plexo)**

A mononeuropatia é o acometimento focal de um só nervo, geralmente por causa local, como traumatismo, compressão ou encarceramento (p. ex., síndrome do túnel do carpo). A mononeuropatia múltipla é o acometimento de troncos nervosos não contíguos, decorrente do infarto de vários nervos, provocado por um processo vasculítico sistêmico que afeta o *vasa nervorum*. Outras causas de neuropatia são:

- DM
- Infecções (p. ex., HIV, difteria, herpes-zóster, hanseníase)
- Sarcoidose
- Poliarterite nodosa
- Tumor (leucemia, linfoma, carcinomas)
- Traumatismo
- Doença do soro
- Paralisia de Bell
- Idiopática
- Drogas ilícitas/medicamentos, substâncias tóxicas
- Insuficiência renal crônica
- Distúrbios da tireoide.

► **Achados laboratoriais**

- Exames de sangue:
 - Glicemia de jejum e hemoglobina glicada em pacientes com possível amiotrofia diabética, radiculopatia idiopática ou polineuropatia
 - Sorologia para doença de Lyme em pacientes com polirradiculopatia, sobretudo em áreas endêmicas
 - Testes genéticos para neuropatia hereditária com predisposição à paralisia por pressão nos pacientes com mononeuropatias múltiplas (geralmente com acometimento de no mínimo 2 a 3 membros) e síndrome de Chédiak-Higashi
 - Punção lombar: a avaliação do LCS é indicada em pacientes com apresentações incomuns. O exame do LCS é necessário para pesquisar sinais de inflamação, elevação do nível de proteína no LCS e para teste sorológico para doença de Lyme, sífilis e CMV. Pode haver indicação de avaliação citológica para pesquisa de células tumorais.

■ **Neuralgia do trigêmeo (*tic douloureux*)**

A neuralgia do trigêmeo é uma das causas mais comuns de dor facial. É uma dor recorrente, lancinante, de curta duração, intensa, geralmente unilateral e súbita na distribuição de um ou mais ramos do 5º nervo craniano (trigêmeo). A causa em 80 a 90% dos casos é a compressão da raiz do nervo trigêmeo por uma artéria ou veia, com consequente desmielinização. A compressão também pode ser causada por schwannoma vestibular (neuroma do acústico), meningioma, epidermoide ou outro cisto ou, raramente, por um aneurisma sacular ou malformação arteriovenosa. A desmielinização de um ou mais núcleos do nervo trigêmeo também pode ser causada por esclerose múltipla (EM).

► **Achados laboratoriais**

Os principais recursos para o diagnóstico são a neuroimagem e o teste eletrofisiológico. Os achados laboratoriais podem ajudar a identificar EM ou herpes-zóster. A biopsia tecidual pode ser necessária no diagnóstico de schwannoma, meningioma e cistos.

► **Leitura sugerida**

Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain.* 2001;124:2347.

■ **Neuropatia autônoma**

Veja também Polineuropatia.

A causa mais comum de neuropatia autônoma é o DM. Pode haver uma grande variedade de sintomas que afetam muitos sistemas diferentes, entre eles os sistemas cardiovascular, GI, GU, pupilar e neuroendócrino.

A etiologia da disfunção autonômica é muito variada. Os distúrbios que podem causar disfunção incluem: amiloidose, síndrome de Guillain-Barré, neuropatias hereditárias, infecções (p. ex., doença de Chagas, HIV, botulismo, difteria e hanseníase), efeitos tóxicos, inclusive de fármacos (vincristina, cisplatina, taxol, tálio e metais pesados), colagenoses (p. ex., doença de Sjögren, lúpus sistêmico, AR), anemia perniciosa (AP), porfiria, uremia, neuropatia alcoólica, doença hepática, síndromes paraneoplásicas, síndrome de Lambert-Eaton e medicamentos (anti-hipertensivos, antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO e agonistas da dopamina).

► **Achados laboratoriais**

A solicitação dos exames laboratoriais mais úteis para identificar a doença ou toxina responsável deve ser fundamentada nos sinais e sintomas iniciais e na história do paciente para excluir os distúrbios supracitados.

► **Leitura sugerida**

Freeman R. Autonomic dysfunction. In: Samuels M, Fesky S, eds. *The Office Practice of Neurology.* 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003;14:141–145.

■ **Neuropatia craniana**

A causa mais comum de neuropatias dos pares cranianos é a compressão local por traumatismo, infecção ou tumor, distúrbios vasculares e colagenoses e algumas doenças metabólicas.

► **Achados laboratoriais**

Os achados laboratoriais ajudam a identificar a causa:

- O exame do sangue periférico para dosagem de glicose, HbA_{1c}, ureia, creatinina, AST e ALT pode mostrar um distúrbio metabólico (p. ex., DM, insuficiência renal, hepatopatia crônica, mixedema, porfiria)
- Provas sorológicas e/ou cultura podem ser úteis na identificação de infecções (p. ex., herpes-zóster ou polineurite benigna associada à tuberculose dos linfonodos cervicais)

- A biópsia de tecido do nervo ou dos tecidos moles adjacentes pode diagnosticar sarcoidose e tumores (p. ex., meningioma, neurofibroma, carcinoma, colesteatoma, cordoma). Os exames de imagem são mais úteis na detecção de traumatismo e aneurismas.

Neuropatia retrobulbar (neurite óptica)

A neuropatia retrobulbar causa dor retro-ocular, diminuição da acuidade visual e, raramente, cegueira. As causas incluem encefalomielite, uveíte posterior, lesões da artéria ou veia da retina, tumores, micoses e medicamentos (cloranfenicol, etambutol, isoniazida, penicilamina, fenotiazinas, fenilbutazona, quinina e estreptomicina). A neuropatia retrobulbar pode estar associada à EM, que acaba ocorrendo em 30 a 50% desses pacientes ao longo de 15 anos.

► Achados laboratoriais

A punção lombar é útil no diagnóstico. O LCS pode ser normal ou mostrar aumento do nível de proteínas e quantidade de linfócitos $\leq 200/\mu\ell$. Pode haver bandas oligoclonais.

► Leitura sugerida

Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. St Louis: Mosby; 1999:6.2–6.4.

Oftalmoplegia

A oftalmoplegia internuclear é o comprometimento do movimento horizontal dos olhos com fraqueza da adução do olho afetado e nistagmo em abdução contralateral. É decorrente da lesão do fascículo longitudinal medial da ponte ou do mesencéfalo. As causas de oftalmoplegia incluem EM, distúrbios vasculares cerebrais (infarto), infecção, traumatismo e tumor.

► Achados laboratoriais

O objetivo do exame é identificar a doença causadora e pode ser útil no diagnóstico de DM, vasculopatias e EM. Os exames podem ajudar a excluir miastenia *gravis* e exoftalmia por hipertireoidismo.

► Leitura sugerida

Frohman EM, Zhang H, Kramer PD, et al. MRI characteristics of the MLF in MS patients with chronic internuclear ophthalmoparesis. *Neurology*. 2001;57:762.

Paralisia do nervo oculomotor

A disfunção do 3º nervo craniano (nervo oculomotor) pode ser consequência de lesões em qualquer parte ao longo do seu trajeto. O diagnóstico varia de acordo com a idade do paciente, as características da paralisia e a existência de sintomas. As causas mais comuns são aneurisma intracraniano, isquemia, traumatismo e enxaqueca. A isquemia diabética é a causa mais comum de paralisia do 3º nervo craniano (NC III) em adultos. A paralisia traumática só ocorre em caso de TCE importante. A “enxaqueca” oftalmopléica foi reclassificada como neuralgia craniana pela International Headache Society, em 2004.

► Achados laboratoriais

Os exames podem auxiliar o diagnóstico de DM e vasculopatias. Ajudam a excluir miastenia *gravis*, que faz parte do diagnóstico diferencial e pode simular a oftalmoplegia com preservação da resposta pupilar.

► Leitura sugerida

Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2004;24:1.

Paralisia facial periférica aguda

Os pacientes com paralisia de Bell (paralisia facial idiopática) costumam apresentar início súbito (geralmente em horas) de paralisia facial unilateral. A paralisia secundária do nervo facial é causada por vários distúrbios que podem ser confundidos com a paralisia de Bell.

► Achados laboratoriais

Os exames visam descartar doenças de base.

Às vezes a paralisia facial idiopática ou paralisia de Bell apresenta-se com pequeno aumento das células no LCS.

► Causas

- Infecção:
 - A doença de Lyme pode causar paralisia bilateral. A paralisia do nervo facial é a neuropatia craniana mais comum associada à meningite de Lyme. A sorologia precoce negativa no sangue não exclui o diagnóstico. A pleocitose de linfócitos no LCS é sugestiva e a IgG oligoclonal específica no LCS é um indicador sensível
 - A ativação do herpes-vírus simples é amplamente aceita como causa provável de paralisia facial na maioria dos casos
 - O herpes-zóster é a segunda infecção viral mais comum associada à paralisia facial
 - Outras causas infecciosas de paralisia facial são CMV, EBV, adenovírus, vírus da rubéola, vírus da caxumba, vírus influenza B e vírus Coxsackie
 - Infecções bacterianas como doença de Lyme, sífilis, hanseníase, difteria, doença da arranhadura do gato, infecção por *M. pneumoniae* e otite média também são possíveis causas
 - Também há relatos de riquetsioses
 - A erliquiose pode apresentar-se como diplegia facial
 - Parasitoses (p. ex., malária) podem causar paralisia facial
 - A inflamação local (otite média, mastoidite, osteomielite, petrosite) é uma possível causa
- As anomalias estruturais (que exigem exames de imagem) incluem traumatismo, tumor (neuromas do acústico, tumores com invasão do osso temporal), colesteatoma e doença de Paget do osso. Deve-se suspeitar quando o início da paralisia facial é gradual
- Devem-se considerar doenças granulomatosas como sarcoidose, sobretudo em pacientes com paralisia facial bilateral
- A síndrome de Sjögren, uma doença do tecido conjuntivo, é uma causa incomum
- Distúrbios metabólicos, inclusive DM, uremia e hipotireoidismo, podem causar neuropatia
- A reação a fármacos, principalmente a anestésicos locais usados em intervenções odontológicas, pode causar neuropatia local
- O efeito pós-vacinal e a síndrome de Guillain-Barré podem causar paralisia facial bilateral
- A síndrome de Melkersson-Rosenthal é caracterizada por paralisia facial, edema facial episódico e fissura da língua em adolescentes. Granulomas perivasculares são observados no tecido edemaciado, mas a causa é desconhecida.

► Leitura sugerida

Bitsori M, Galanakis E, Papadakis CE. Facial nerve palsy associated with *Rickettsia conorii* infection. *Arch Dis Child*. 2001;85:54.

Craft JE, Grodzicki RL, Steere AC. Antibody response in Lyme disease: evaluation of diagnostic tests. *J Infect Dis*. 1984;149:789.

Hadithi M, Stam F, Donker AJ, Dijkmans BA. Sjogren's syndrome: an unusual cause of Bell's palsy. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:724.

Hansen K, Cruz M, Link H. Oligoclonal *Borrelia burgdorferi*-specific IgG antibodies in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis.* 1990;161:1194.
Jackson CG, von Doersten PG. The facial nerve. Current trends in diagnosis, treatment, and rehabilitation. *Med Clin North Am.* 1999;83:179.
Lee FS, Chu FK, Tackley M, Wu AD. Human granulocytic ehrlichiosis presenting as facial diplegia in a 42-year-old woman. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1288.
Levenson MJ, Ingerman M, Grimes C, Anand KV. Melkersson-Rosenthal syndrome. *Arch Otolaryngol.* 1984;110:540.
Morgan M, Nathwani D. Facial palsy and infection: The unfolding story. *Clin Infect Dis.* 1992;14:263.
Mountain RE, Murray JA, Quaba A, Maynard C. The Edinburgh facial palsy clinic: A review of three years' activity. *J R Coll Surgeons Edinb.* 1994;39:275.
Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2002;(549):4-30.
Rosa PA, Schwan TG. A specific and sensitive assay for the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* using the polymerase chain reaction. *J Infect Dis.* 1989;160:1018.
Schirm J, Mulkens PS. Bell's palsy and herpes simplex virus. *APMIS* 1997;105:815.
Teller DC, Murphy TP. Bilateral facial paralysis: a case presentation and literature review. *J Otolaryngol.* 1992;21:44.

Polineuropatia (neurite/neuropatia) múltipla

A polineuropatia é um processo homogêneo generalizado em que há acometimento de vários nervos periféricos. É caracterizada por fraqueza, queimação ou perda sensorial distal simétrica. As causas variam e compreendem efeitos colaterais de medicamentos ou manifestações de doença sistêmica. A velocidade de avanço e o tipo (axônico ou desmielinizante) de polineuropatia ajudam a identificar a etiologia.

É preciso distinguir a polineuropatia de mononeuropatia, mononeuropatia múltipla (neuropatia multifocal) e transtornos do SNC. A mononeuropatia é o acometimento focal de um só nervo, geralmente por causa local como traumatismo, compressão ou encarceramento. Mononeuropatia múltipla é o acometimento de troncos nervosos não contíguos, geralmente decorrente de um processo vasculítico sistêmico que afeta os *vasa nervorum*.

Às vezes doenças do SNC, como tumor encefálico, acidente vascular cerebral ou lesão da medula espinal, ocasionam manifestações cuja distinção dos sintomas de polineuropatia é difícil.

As causas de polineuropatia variam e compreendem infecções, distúrbios metabólicos e imunes, além de muitas outras doenças, inclusive efeito pós-vacinal.

► Achados laboratoriais

Para o uso mais específico dos exames laboratoriais, os exames de sangue devem ser adiados até que sejam conhecidos os resultados da eletromiografia e dos estudos de condução nervosa. Os exames podem ser realizados de acordo com as recomendações da American Academy of Neurology para doenças dos axônios ou desmielinizantes

- Exames laboratoriais para anormalidades dos axônios:
 - Glicose sérica
 - Eletroforese de proteínas séricas e imunofixação
 - Nível de vitamina B₁₂
 - ANA
 - VHS
 - RPR
 - Hemoglobina glicada
 - Dosagem de metais pesados em amostra de urina/sangue
 - Dosagem de porfirinas em amostra de urina/sangue
 - FR
 - Pesquisa da síndrome de Sjögren (anticorpos anti-Ro, anti-La)
 - Pesquisa da doença de Lyme
 - HIV
 - Níveis de ácido metilmalônico e homocisteína (em pacientes com níveis séricos baixos limítrofes de vitamina B₁₂)
 - Marcadores de hepatite (B e C)
- Exames laboratoriais para distúrbios desmielinizantes
 - Eletroforese de proteínas séricas e imunoeletroforese (IEF)
 - Eletroforese de proteínas urinárias
 - Pesquisa de hepatite (tipos B e C)
 - Punção lombar para diagnóstico de polineuropatias desmielinizantes inflamatórias, aumento da proteína no LCS com elevação mínima dos leucócitos no LCS (dissociação albuminocitológica)
 - Teste de anticorpos contra a glicoproteína associada à mielina (MAG) (em pacientes com predomínio de sintomas sensoriais)
 - Teste anti-GM1 (em pacientes com predomínio de manifestações motores)
 - HIV
 - Teste genético para doença de Charcot-Marie-Tooth
- Outros exames laboratoriais para distúrbios infecciosos
 - Hanseníase
 - Difteria: o nível de proteína no LCS é de 50 a 200 mg/dℓ
 - EBV (associado à mononucleose: o LCS mostra aumento das proteínas até várias centenas de células mononucleares)
 - Doença de Lyme
- Outras informações laboratoriais que podem contribuir:
 - Sangue
 - Devem ser considerados exames para excluir distúrbios tóxicos causados por fármacos e substâncias químicas (principalmente chumbo, arsênio etc.)
 - Exames complementares são realizados para excluir distúrbios metabólicos, entre eles pelagra, beribéri, colagenoses, gravidez, porfíria e DM
 - LCS
 - O LCS geralmente é normal; no entanto, em cerca de 70% dos pacientes com neuropatia diabética há aumento da proteína no LCS para > 200 mg/dℓ.
 - Em alguns casos de uremia crônica, o nível de proteína no LCS é de 50 a 200 mg/dℓ.
 - O LCS geralmente é normal nas colagenoses (a poliarterite nodosa acomete os nervos em 10% dos pacientes).
 - Em neoplasias malignas (leucemia, mieloma múltiplo, carcinoma) é frequente o aumento do nível de proteínas no LCS, que pode estar associado a uma lesão neoplásica primária oculta localizada fora do SNC.
 - No alcoolismo o LCS geralmente é normal
- Outros agentes etiológicos da polineuropatia são:
 - Amiloidose
 - Sarcoidose
 - Síndrome de Bassen-Kornzweig (abetalipoproteinemia)

- Doença de Refsum
- Síndrome de Chédiak-Higashi
- Autoimunidade (p. ex., síndrome de Guillain-Barré).

► Leitura sugerida

England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2009;72:185.

Pseudotumor cerebral

A hipertensão intracraniana idiopática, também conhecida como pseudotumor cerebral, resulta em achados neurológicos de cefaleia e papiledema. O LCS é normal, exceto pelo aumento da pressão de abertura. O principal método de diagnóstico é de exclusão, e consiste em neuroimagem para descartar lesão expansiva ou obstrução ventricular.

► Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais podem auxiliar o diagnóstico de “pseudotumor cerebral secundário”, causado por um distúrbio de base. A punção lombar só deve ser feita após técnica de neuroimagem para determinar a pressão de abertura e avaliar a contagem total e diferencial de células e os níveis de glicose e proteína. Pode haver indicação de cultura e exame citológico de acordo com a situação clínica. A obesidade foi associada a aumento da pressão de abertura do LCS.

Os exames complementares ajudam a descartar a possibilidade de doença de Addison, infecção e distúrbios metabólicos, inclusive hipocalcemia aguda e outros “distúrbios eletrolíticos”, síndrome da sela vazia e gravidez. A pesquisa de fármacos que podem estar implicados no pseudotumor cerebral secundário incluem fármacos psicoativos, hormônios sexuais e contraceptivos orais, além da redução da dose de corticosteroides. As doenças imunes podem estar implicadas, entre elas LES, poliarterite nodosa e doença do soro. Outros distúrbios que podem ser avaliados quando indicado pelos sinais e sintomas são sarcoidose, síndrome de Guillain-Barré, TCE, vários tipos de anemia e insuficiência renal crônica.

► Leitura sugerida

Corbett JJ, Mehta MP. Cerebrospinal fluid pressure in normal obese subjects and patients with pseudotumor cerebri. *Neurology*. 1983;33:1386.

Síndrome de Reye

A síndrome de Reye é uma encefalopatia não inflamatória aguda com associada à degeneração gordurosa do fígado e do rim. Raramente, observa-se também degeneração gordurosa do coração e do pâncreas. A síndrome acomete tipicamente crianças durante a recuperação de gripe (*influenza*), varicela ou doença viral inespecífica e está associada ao uso de ácido acetilsalicílico. A síndrome de Reye manifesta-se com náuseas, vômito, cefaleia e *delirium*, e é frequente a evolução para o coma. Visto que o ácido acetilsalicílico já foi identificado como principal fator precipitante da síndrome de Reye, essa complicação praticamente desapareceu.

► Achados laboratoriais

Os critérios diagnósticos para síndrome de Reye incluem o aumento acentuado da pressão do LCS sem outras anormalidades. Os níveis séricos de AST, ALT ou amônia podem estar 3 vezes acima do limite superior da normalidade (LSN). À biopsia do fígado observa-se degeneração gordurosa panlobular não inflamatória do órgão.

► Leitura sugerida

Belay ED, Bresee JS, Holman RC, et al. Reye’s syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med*. 1999;340:1377.

► TRAUMATISMO

Hematoma subdural

O **hematoma subdural agudo** é uma complicação observada em aproximadamente 11% dos TCE leves a graves que exigem hospitalização e em cerca de 20% dos TCE graves. Depois da lesão aguda, 12 a 38% dos pacientes apresentam um “intervalo lúcido” transitório, que é seguido por declínio neurológico progressivo até o coma. A punção lombar é contraindicada em virtude do risco de herniação.

Os achados no LCS são variáveis: transparente, com sangue ou xantocrômico, dependendo de lesões associadas recentes ou antigas (p. ex., contusão, laceração).

O **hematoma subdural crônico** pode manifestar-se com início insidioso de cefaleia, tontura, comprometimento cognitivo, apatia, sonolência e crises convulsivas esporádicas. As manifestações podem ocorrer até semanas depois da lesão inicial e podem ser transitórias ou variáveis. A punção lombar é contraindicada em virtude do risco de herniação.

Em geral, há xantocromia líquórica e o nível de proteínas no LCS é de 300 a 2.000 mg/dℓ.

A anemia é frequente em lactentes.

► Leitura sugerida

Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al. Surgical management of acute subdural hematomas. *Neurosurgery*. 2006;58:S16.

Kaminski HJ, Hlavin ML, Likavec MJ, Schmidley JW. Transient neurologic deficit caused by chronic subdural hematoma. *Am J Med*. 1992;92:698.

Victor M, Ropper A. Craniocerebral trauma. In: Victor M, Ropper A, eds. *Adams and Victor’s Principles of Neurology*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:925.

Wilberger JE Jr, Harris M, Diamond DL. Acute subdural hematoma: morbidity, mortality, and operative timing. *J Neurosurg*. 1991;74:212.

Hemorragia epidural

A hemorragia epidural é uma complicação rara, mas grave do TCE. É observada em 1 a 4% dos TCE e em 5 a 15% das séries de necropsia. A punção lombar é contraindicada nos casos de suspeita de hemorragia epidural por causa do risco de herniação.

A pressão do LCS geralmente está aumentada; o LCS é incolor, exceto se houver contusão cerebral, laceração ou hemorragia subaracnóidea associada.

► Leitura sugerida

Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al. Surgical management of acute epidural hematomas. *Neurosurgery*. 2006;58:S7.

Mayer S, Rowland L. Head injury. In: Rowland L, ed. *Merritt’s Neurology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:401.

Traumatismo do sistema nervoso central

Os achados laboratoriais variam de acordo com o tipo de lesão encefálica (p. ex., contusão, laceração, hemorragia subdural, hemorragia extradural, hemorragia subaracnóidea). Também pode haver achados laboratoriais decorrentes de complicações da lesão encefálica (p. ex., pneumonia, meningite).

Nas possíveis fraturas do crânio, a ruptura das barreiras entre a cavidade sinonasal e as fossas anterior e média do crânio pode causar extravasamento de LCS para a cavidade nasal. Essa comunicação com o SNC pode causar complicações infecciosas e resultar em morbidade e mortalidade.

► Avaliação laboratorial da rinorreia líquórica

A beta-2-transferrina é produzida por atividade da neuraminidase no SNC; é encontrada no LCS, na perilíngua e no humor aquoso. A eletroforese por imunofixação com anticorpo precipitante antitransferrina é usada para diferenciar a transferrina dessializada do LCS da transferrina presente nas secreções nasais. Esse exame apresenta sensibilidade e especificidade elevadas. Atualmente, esse é o exame laboratorial recomendado para identificar a existência de LCS no líquido oriundo dos seios paranasais.

A pesquisa de glicose na rinorreia com tira reagente para glicose oxidase não é recomendado pelos seguintes motivos: substâncias redutoras nas secreções das glândulas lacrimais e no muco nasal podem causar resultados falso-positivos; e a meningite pode reduzir o nível de glicose no LCS, levando a um resultado falso-negativo. A pesquisa não é específica para o lado nem para o local de extravasamento.

A proteína β -traço, também conhecida como prostaglandina D sintase, foi usada para diagnosticar rinorreia liquórica em vários estudos e apresenta sensibilidade de 92% e especificidade de 100%. É sintetizada principalmente nas células aracnóideas, nos oligodendrócitos e no plexo coriáceo; mas também é encontrada nos testículos, no coração e no soro, e é inespecífica para o LCS. A prostaglandina D sintase também pode estar alterada na insuficiência renal, na EM, no infarto cerebral e em alguns tumores do SNC. Esse exame é inespecífico para o lado ou o local de extravasamento, e a coleta de LCS pode ser difícil se o extravasamento for intermitente.

► **Leitura sugerida**

Lindstrom DR, Toohill RJ, Loehrl TA, Smith TL. Management of cerebrospinal fluid rhinorrhea: the Medical College of Wisconsin experience. *Laryngoscope*. 2004;114(6):969–974.

Porter MJ, Brookes GB, Zeman AZ, et al. Use of protein electrophoresis in the diagnosis of cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *J Laryngol*. 1992;106(6):504–506.

Ryall RG, Peacock MK, Simpson DA. Usefulness of beta 2-transferrin assay in the detection of cerebrospinal fluid leaks following head injury. *J Neurosurg*. Nov 1992;77(5):737–739.

Welch KC, Stankiewicz J. CSF Rhinorrhea: Workup <http://emedicine.medscape.com/article/861126-diagnosis>. Updated: Sep 28, 2009.

25 Escrito por Michael Mitchell, MD.

6

Doenças do Sistema Gastrointestinal

L. Michael Snyder e Michael J. Mitchell

► **ASCITE, 499**

- **Distúrbios do peritônio, 502**
 - Ascite maligna, 502
 - Ascite no feto ou no recém-nascido, 502
 - Diálise peritoneal ambulatorial contínua, 502
 - Doença hepática crônica, 503
 - Doença pancreática, 503
 - Infecção do líquido ascítico, 503
 - Peritonite aguda, 504
 - Peritonite secundária, 505

► **DIARREIA, 505**

- **Diarreia aguda, 507**
 - Diarreia exsudativa (causas inflamatórias), 507
 - Diarreia osmótica, 508
 - Diarreia secretora (transporte anormal de eletrólitos), 508
 - Distúrbios da motilidade, 509
 - Doenças infecciosas transmitidas por alimentos, 509
- **Diarreia crônica, 511**
 - Colite colagenosa, 512
 - Colite pseudomembranosa, 512
 - Colite ulcerativa crônica inespecífica, 512
 - Diverticulose do cólon, 513
 - Doença celíaca (enteropatia sensível ao glúten, espru não tropical, esteatorreia idiopática), 513
 - Doença intestinal inflamatória, 514
 - Enterite regional (doença de Crohn), 515
 - Enterocolite necrosante no lactente, 515
 - Enteropatia perdedora de proteína, 515
 - Gastrenterite eosinofílica, 516
 - Íleo biliar, 516
 - Índices de absorção dos carboidratos, 516
 - Má absorção, 520

► **DOENÇAS ASSOCIADAS À DOR ABDOMINAL (AGUDA E CRÔNICA), 521**

- **Distúrbios do esôfago, 523**
 - Perfuração espontânea do esôfago, 523
 - Síndrome de Mallory-Weiss, 523
 - Síndrome de Plummer-Vinson, 523
- **Distúrbios do estômago, 523**
 - Carcinoma gástrico, 523
 - Gastrite crônica, 523
- **Distúrbios do pâncreas, 524**
 - Carcinoma de pâncreas, 524
 - Dispepsia e doença ulcerosa péptica, 525
 - Fibrose cística do pâncreas (mucoviscidose), 527
 - Macroamilasemia, 527
 - Pancreatite, 528
 - Pseudocisto do pâncreas, 532

► **HEMORRAGIA DIGESTIVA, 532**

- Hemorragia digestiva alta (adulto), 532
- Hemorragia digestiva baixa aguda (adulto), 534
- Hemorragia digestiva, intestino delgado, 535

► **HEPATOMEGALIA, 537**

- Esteatose hepática, 539
 - Esteatose hepática da gravidez, aguda, 540
- Neoplasias hepáticas: carcinoma hepatocelular (hepatoma), 540

► **ICTERÍCIA, 541**

- Hiperbilirrubinemia, 543
 - Hiperbilirrubinemia não conjugada, 543
- **Causas adquiridas de hiperbilirrubinemia não conjugada, 544**
 - Bilirrubinemia não conjugada, 544
 - Icterícia fisiológica, 544
 - Icterícia não fisiológica, 545
- **Causas hereditárias e/ou congênitas de hiperbilirrubinemia não conjugada, 545**
 - Doença de Gilbert, 545
 - Doença de Wilson, 545
 - Icterícia neonatal: icterícia associada ao aleitamento materno, 546
 - Síndrome de Crigler-Najjar (deficiência hereditária de glicuroniltransferase), 546
 - Síndrome de Lucey-Driscoll (hiperbilirrubinemia transitória neonatal familiar), 547
 - Traumatismo, 547
- **Doenças associadas à icterícia, 547**

Distúrbios vasculares e isquêmicos do fígado, 547

Hipertensão portal, 547

Insuficiência cardíaca congestiva, 548

Síndrome de Budd-Chiari, 548

Doença infecciosa: hepatite viral, 548

Hepatite aguda, 549

Hepatite pós-aguda, 553

Vírus da hepatite, 553

Hiperbilirrubinemia conjugada/icterícia hepatocelular, 562

Cirrose hepática, 562

■ **Obstrução biliar extra-hepática completa, 564**

Atresia biliar extra-hepática congênita, 564

Câncer de vesícula biliar e ductos biliares, 564

Cirrose biliar primária (cirrose colangiолítica, cirrose hipertrófica de Hanot, colangite destrutiva não supurativa crônica etc.), 564

Colangite aguda, 566

Colangite esclerosante primária, 566

Colecistite aguda, 567

Colecistite crônica, 567

Colecolitíase, 567

Colelitíase, 567

Colestase com obstrução intra-hepática, 568

Doenças da vesícula biliar e da árvore biliar (intra-hepáticas ou extra-hepáticas), 568

Hiperbilirrubinemia conjugada congênita, 569

Outras considerações, 569

Síndrome de Rotor, 569

Este capítulo de doenças do sistema gastrointestinal reúne as seções da oitava edição sobre doenças do sistema hepatobiliar, do pâncreas e doenças gastrointestinais. Fornece uma discussão dos sinais e sintomas iniciais e/ou achados físicos do paciente. O presente capítulo trata, especificamente, de várias apresentações clínicas GI comuns: dor abdominal (aguda e crônica); ascite; diarreia (aguda e crônica); hemorragia digestiva alta e baixa; hepatomegalia; icterícia e doenças associadas, incluindo hepatite. Quando apropriado, a discussão também inclui procedimentos radiológicos e endoscópicos como parte da avaliação diagnóstica.

► **ASCITE**

► **Definição**

- A ascite refere-se a um acúmulo de líquido livre na cavidade peritoneal.

► **Etiologia**

- A doença hepática crônica (hepatite infecciosa e alcoolismo) causa 80% dos casos de ascite (ver Hepatomegalia, Icterícia)
- Múltiplas causas, incluindo cirrose, carcinomatose peritoneal ou peritonite tuberculosa, respondem por 3 a 5% dos casos
- A carcinomatose é responsável por < 10% dos casos de ascite
- A insuficiência cardíaca é responsável por < 3 a 5%, enquanto a síndrome nefrítica é uma causa rara de ascite
- A cirrose criptogênica representa até 10% dos casos.

► **Classificação**

- Atualmente a ascite é classificada em ascite de alto gradiente ou de baixo gradiente, dependendo do gradiente de albumina soro-ascite (GASA). O cálculo do GASA envolve a diferença (e não a razão) entre os níveis séricos e os valores no líquido ascítico (LA)
- A **ascite de alto gradiente** resulta de hipertensão portal, com base na cirrose ou não. A síndrome nefrótica é uma exceção e habitualmente provoca ascite de baixo gradiente, devido à hipoalbuminemia pronunciada
- A **ascite de baixo gradiente** ocorre habitualmente em consequência de insuficiência cardíaca, carcinomatose maligna do peritônio, infecções (como TB), perfuração intestinal, doenças do tecido conjuntivo, LES e inflamação química, como na pancreatite.

► **Achados laboratoriais (Figura 6.1)**

- **Cultura:** a inoculação de uma amostra de LA em frascos de hemocultura à cabeça do paciente aumentou os resultados positivos para bactérias, interpretados em combinação com a contagem de células. Deve-se efetuar também uma coloração de Gram.

Exames de imagem: a ultrassonografia é útil para detectar a ascite, bem como para estabelecer sua etiologia. Pode revelar evidências de doença hepática crônica, neoplasia maligna, hepatomegalia e distúrbio pancreático.

Achados no líquido ascítico: o exame do LA é a principal ferramenta diagnóstica. O uso da paracentese abdominal para a obtenção e exame do líquido é crucial para estabelecer o diagnóstico

- **Líquido transparente a pálido:** observado nos casos de hipertensão portal. A neutrofilia de mais de $1.000/m\ell$ resulta em opalescência. Uma concentração de eritrócitos acima de $10.000/m\ell$ produz uma coloração rosa-pálida, enquanto contagens $> 20.000/m\ell$ resultam em coloração vermelha. Uma punção traumática torna-se evidente por estria de sangue, em lugar de líquido avermelhado homogêneo e tendência à coagulação. O carcinoma hepatocelular e, raramente, a doença metastática podem causar uma punção sanguinolenta. A TB é uma causa rara de ascite hemorrágica
- **Ascite quilosa:** caracteriza-se por níveis de triglicerídios mais altos do que os níveis séricos e $> 200\text{ mg/d}\ell$. Raramente observada; em geral, é um sinal de cirrose, e não de linfoma ou TB, como se acreditava anteriormente. Os níveis de triglicerídios alcançam $> 1.000\text{ mg/d}\ell$ na ascite quilosa verdadeira. Uma ascite de cor marrom-escura pode ser observada na hiperbilirrubinemia significativa, perfuração biliar (quando a bilirrubina do líquido ascítico está mais elevada que a bilirrubina sérica), pancreatite e, raramente, no melanoma maligno
- **Líquido ascítico sanguinolento:** uma vez excluída uma punção traumática, 50% dos casos são devidos a carcinoma hepatocelular. A TB raramente resulta em líquido sanguinolento
- **Coloração:** a coloração de Gram tem baixo rendimento. Mesmo com centrifugação, apresenta uma sensibilidade de 10% na peritonite bacteriana espontânea. O esfregaço de BAAR para TB tem sensibilidade muito baixa. Em uma situação clínica apropriada de febre baixa, mal-estar e perda de peso, uma contagem celular elevada com predomínio de linfócitos e baixo GASA é sugestiva de ascite por TB
- A **concentração de proteína** do LA classifica a ascite em exsudativa (proteína do líquido ascítico $> 2,5\text{ g/d}\ell$) ou transudativa (proteína do líquido ascítico $< 2,5\text{ g/d}\ell$). A importância disso nunca foi avaliada de modo adequado nem objetivo
- **Contagem de células total e diferencial.** Na cirrose não complicada, a contagem total de leucócitos é de $< 500/\mu\ell$, com < 250 neutrófilos/ $\mu\ell$. Após a diurese, pode ocorrer elevação da contagem total de células, porém a dos neutrófilos permanece abaixo de $250/\mu\ell$. Na peritonite bacteriana espontânea, a contagem total de leucócitos e a dos neutrófilos estão habitualmente, mas nem sempre, elevadas. Na TB e na carcinomatose, observa-se aumento da contagem de células, porém

com predomínio de linfócitos. Em punções traumáticas, para cada 250 eritrócitos, subtrai-se um neutrófilo da contagem total de leucócitos.

Principais exames: as concentrações de glicose no soro e no LA são quase idênticas na hipertensão portal não complicada (numerosos leucócitos; as bactérias ou as células tumorais consomem glicose, e podem levar a níveis diminuídos). Os níveis de amilase podem ser cerca de três a cinco vezes mais altos do que os valores séricos. Os níveis de LDH aumentam, devido a liberação da enzima dos neutrófilos. Ocorre elevação em casos de peritonite secundária, TB e pancreatite.

Citologia: tem limitações no diagnóstico da ascite maligna e substituiu, em grande parte, o exame laparoscópico do peritônio, juntamente com biópsia e cultura.

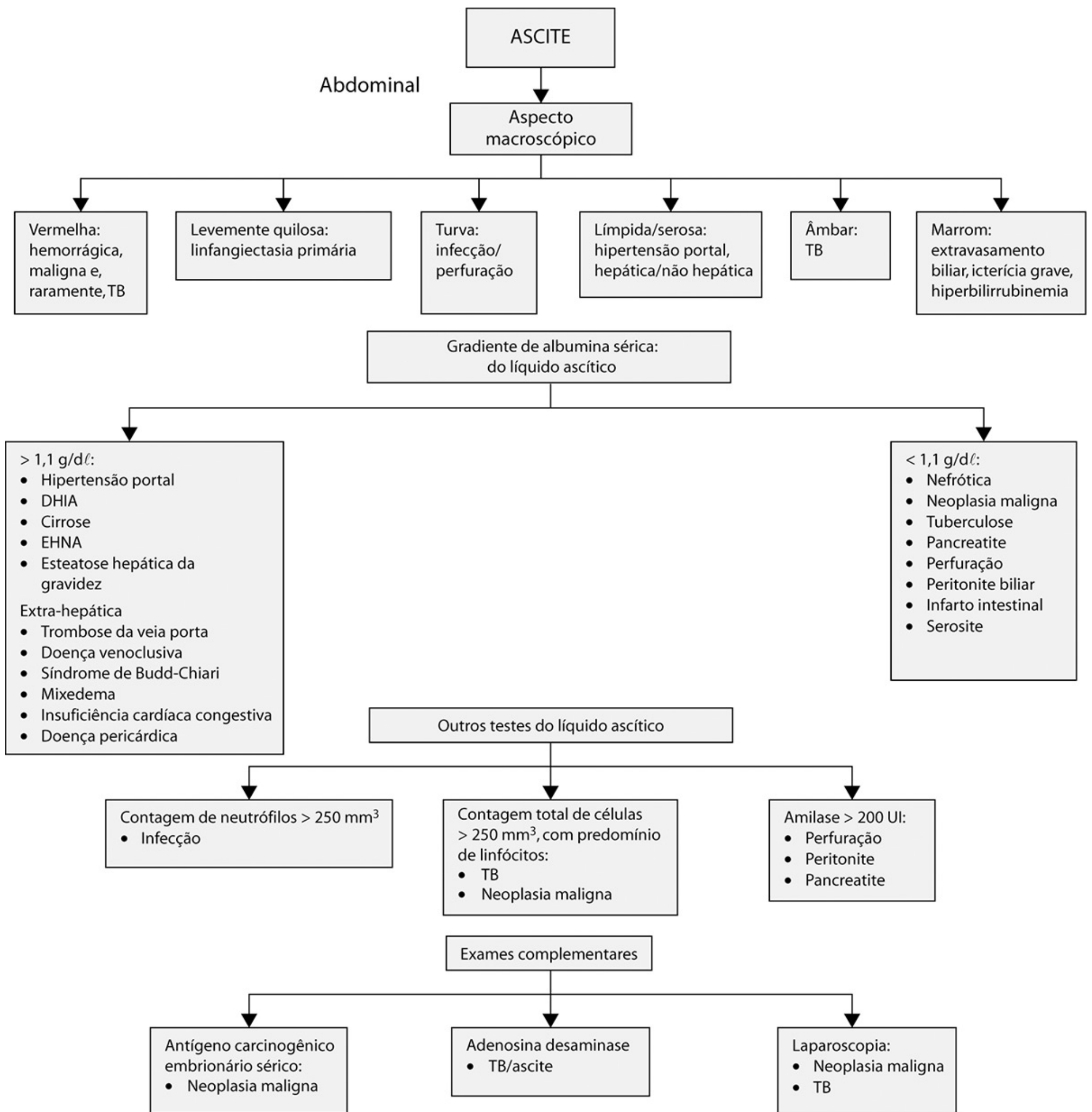


Figura 6.1 Algoritmo para investigação de pacientes com ascite. *DHIA*, doença hepática induzida por álcool; *CEA*, antígeno carcinoembrionário; *EHNA*, esteato-hepatite não alcoólica; *TB*, tuberculose.

► Limitações

- Podem ocorrer erros se o nível sérico de albumina estiver muito baixo, ou quando não são obtidas amostras de soro e de líquido ascítico dentro de curto intervalo entre ambas
- Um elevado nível sérico de globulina também pode produzir um resultado falso.

■ Distúrbios do peritônio

Ascite maligna

- Os níveis aumentados de colesterol (> 45 mg/dℓ) e de fibronectina (> 10 mg/dℓ) no líquido ascítico têm uma S/E de 90%/82%
- A citologia positiva tem S/E de 70%/100%
- O aumento do CEA no LA (> 2,5 mg/dℓ) tem S/E de 45%/100%.

Ascite no feto ou no recém-nascido

► Causas

- Não imunes (ocorrem em 1 a cada 3.000 gestações)
 - Anormalidades cardiovasculares que causam ICC (p. ex., estruturais, arritmias) (40% dos casos)

- Cromossômicas (p. ex., as síndromes de Turner e Down são mais comuns; trissomias do 13, do 15, do 16 e do 18) (10 a 15% dos casos)
- Distúrbios hematológicos (qualquer anemia grave) (10% dos casos)
- Herdadas (p. ex., α -talassemia, hemoglobinopatias, deficiência de G6PD)
- Adquiridas (p. ex., hemorragia feto-materna, transfusão entre gêmeos, infecção congênita [parvovírus B19], metemoglobinemia)
- Defeitos congênitos do tórax e do abdome
- Estruturais (p. ex., hérnia de diafragma, atresia jejunal, vólvulo, má rotação intestinal)
- Peritonite causada por perfuração do trato GI, infecção congênita (p. ex., sífilis, TORCH [toxoplasmose, outros agentes, rubéola, CMV, herpes simples], hepatite), peritonite meconial
- Obstrução de ducto linfático
- Atresia biliar
- Não estruturais (p. ex., síndrome nefrótica congênita, cirrose, colestase, necrose hepática, obstrução do trato GI)
- A obstrução das vias GU inferiores (p. ex., valvas uretrais posteriores, atresia uretral e ureterocele) é a causa mais comum
- Displasias esqueléticas herdadas (o aumento do fígado causa hematopoese extramedular)
- Tumores fetais, mais frequentemente teratomas e neuroblastomas
- Anormalidades placentárias vasculares
- Distúrbios metabólicos genéticos (p. ex., síndrome de Hurler, doença de Gaucher, doença de Niemann-Pick, gangliosidose G_{M1} do tipo I, doença de células I, deficiência de β -glicosidase)
- Imunes (anticorpos maternos que reagem contra antígenos fetais [p. ex., Rh, C, E, Kell]).

Diálise peritoneal ambulatorial contínua

Monitorar os seguintes aspectos do dialisado:

- **Infecção:** a peritonite é definida como contagem de leucócitos $> 100/\mu\ell$, habitualmente com $> 50\%$ de PMN (contagem normal $< 50/\mu\ell$, habitualmente células mononucleares) ou coloração de Gram ou cultura positivas (microrganismos mais prevalentes: estafilococos coagulase-negativos, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* sp.; ocorrem múltiplos microrganismos, particularmente aeróbios e anaeróbios mistos na perfuração intestinal). O tratamento bem-sucedido resulta em queda da contagem de leucócitos nos primeiros 2 dias, com retorno a $< 100/\mu\ell$ em 4 a 5 dias; a contagem diferencial retorna a um predomínio de monócitos em 4 a 7 dias, com aumento dos eosinófilos em 10% dos casos. O paciente deve observar as bolsas quanto à turvação. Em certas ocasiões, o dialisado é turvo na ausência de peritonite durante os primeiros meses após a colocação do cateter (devido à hipersensibilidade ao cateter), com contagens de leucócitos de 100 a $8.000/\mu\ell$, 10 a 95% de eosinófilos, algumas vezes aumento dos PMN e culturas negativas. Podem-se observar hemácias ocasionais durante a menstruação ou com a ovulação na metade do ciclo. *Devido ao pequeno número de leucócitos para a tomada de decisão, deve-se utilizar a contagem manual com hemocítmetro, em lugar de contadores automáticos*
- **Alteração metabólica:** dosagem da creatinina e da glicose do dialisado; calcule o volume do ultrafiltrado por pesagem do líquido do dialisado depois de 4 h e subtraia o valor obtido do peso pré-infusão usando uma densidade específica de 1,0.

Doença hepática crônica (ver p. 562)

- Essa doença difere da ascite causada por neoplasia maligna.

► Achados laboratoriais

Albumina: quase sempre $\geq 1,1 \text{ g/d}\ell$ na cirrose (causa mais comum), hepatite alcoólica, metástases hepáticas maciças, insuficiência hepática fulminante, trombose da veia porta, síndrome de Budd-Chiari, ascite cardíaca, esteatose hepática, esteatose hepática aguda da gravidez, mixedema, mista (p. ex., cirrose com TB peritoneal). Pode estar falsamente baixa quando o nível sérico de albumina é $< 1,1 \text{ g/d}\ell$ ou no paciente em estado de choque. Pode estar falsamente elevada na ascite quilosa (os lipídios interferem na dosagem da albumina). Níveis de albumina $< 1,1 \text{ g/d}\ell$ em $> 90\%$ dos casos de carcinomatose peritoneal (causa mais comum), TB, ascite pancreática ou biliar, síndrome nefrótica, infarto ou obstrução intestinal, serosite em pacientes sem cirrose.

Achados do líquido ascítico: um nível de proteína total do LA de $> 2,5 \text{ mg/d}\ell$ no câncer tem acurácia de apenas 56%, devido ao elevado conteúdo de proteína em 12 a 19% desses casos de ascite, bem como a alterações causadas por infusão de albumina e terapia com diuréticos. Razão albumina LA/soro $< 0,5$ na cirrose (acurácia de $> 90\%$). A razão da LDH ($> 0,6$) ou da proteína ($> 0,5$) LA/soro não são mais acuradas (cerca de 56%) do que a proteína total apenas para o diagnóstico de exsudato. Nível de colesterol do LA $< 55 \text{ mg/d}\ell$ na cirrose (acurácia de 94%). O gradiente de albumina (albumina sérica menos albumina do LA) reflete a pressão porta. A contagem total de leucócitos é habitualmente $< 300/\mu\ell$ (50% dos casos), e a dos PMN, $< 25\%$ (50% dos casos).

Principais exames: as provas de função hepática estão anormais.

Outros: os achados na cirrose são semelhantes, com ou sem carcinoma hepatocelular. A ascite cardíaca está associada a um gradiente de albumina sangue-LA $> 1,1 \text{ g/d}\ell$, porém o LA maligno exibe um gradiente de albumina sangue-LA $< 1,1 \text{ g/d}\ell$ em 93% dos casos.

Doença pancreática

- O achado de nível de amilase no LA maior do que o nível sérico é específico da doença pancreática, porém ambos os níveis estão normais em 10% dos casos
- Metemalbumina no soro ou no LA e concentração de proteína total $> 4,5 \text{ g/d}\ell$ indicam prognóstico reservado.

Infecção do líquido ascítico

► Achados laboratoriais

Cultura: o LA em frascos de hemocultura tem uma sensibilidade de 85%.

Achados do líquido ascítico:

- Contagem de leucócitos $> 250/\mu\ell$: sensibilidade = 85%, especificidade = 93%, e contagens de neutrófilos $> 50\%$ são presuntivas de peritonite bacteriana
- pH $< 7,35$ e diferença do pH arterial-LA $> 0,10$; ambos os achados praticamente são diagnósticos de peritonite bacteriana, e a ausência dos achados anteriormente citados praticamente descarta o diagnóstico de peritonite bacteriana
- Com frequência, verifica-se o nível de lactato $> 25 \text{ mg/d}\ell$ e diferença arterial-LA de $> 20 \text{ mg/d}\ell$. A LDH está acentuadamente elevada. Os níveis de fosfato, potássio e gamaglutamiltransferase também podem estar aumentados. A glicose não é confiável para o diagnóstico. Proteína total $< 1,0 \text{ g/d}\ell$ indica alto risco de peritonite bacteriana espontânea (PBE)
- A coloração pelo Gram revela poucas bactérias na PBE, porém são observadas numerosas bactérias quando causada por perfuração intestinal. Sensibilidade da cultura = 50% para PBE e cerca de 80% para peritonite secundária. Sensibilidade da coloração para BAAR da TB = 20 a 30% e sensibilidade da cultura da TB = 50 a 70%.

Peritonite aguda

- Ver Figuras 6.2 e 6.3.

Peritonite primária

Achados do líquido ascítico: a coloração de Gram do esfregaço direto e a cultura do líquido peritoneal revelam habitualmente estreptococos em crianças. Nos adultos, é causada por *E. coli* (40 a 60%) ou *S. pneumoniae* (15%), outros bacilos e enterococos gram-negativos, habitualmente um microrganismo. Pode ser causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Acentuada elevação das contagens de leucócitos ($\square 50.000/\mu\ell$) e PMN (80 a 90%).

Achados do líquido do lavado peritoneal: contagem de leucócitos $> 200/\mu\ell$ em 99% dos casos.

Outros: achados laboratoriais devido à síndrome nefrótica e cirrose pós-necrótica e, ocasionalmente, bacteriemia em crianças e cirrose com ascite em adultos.

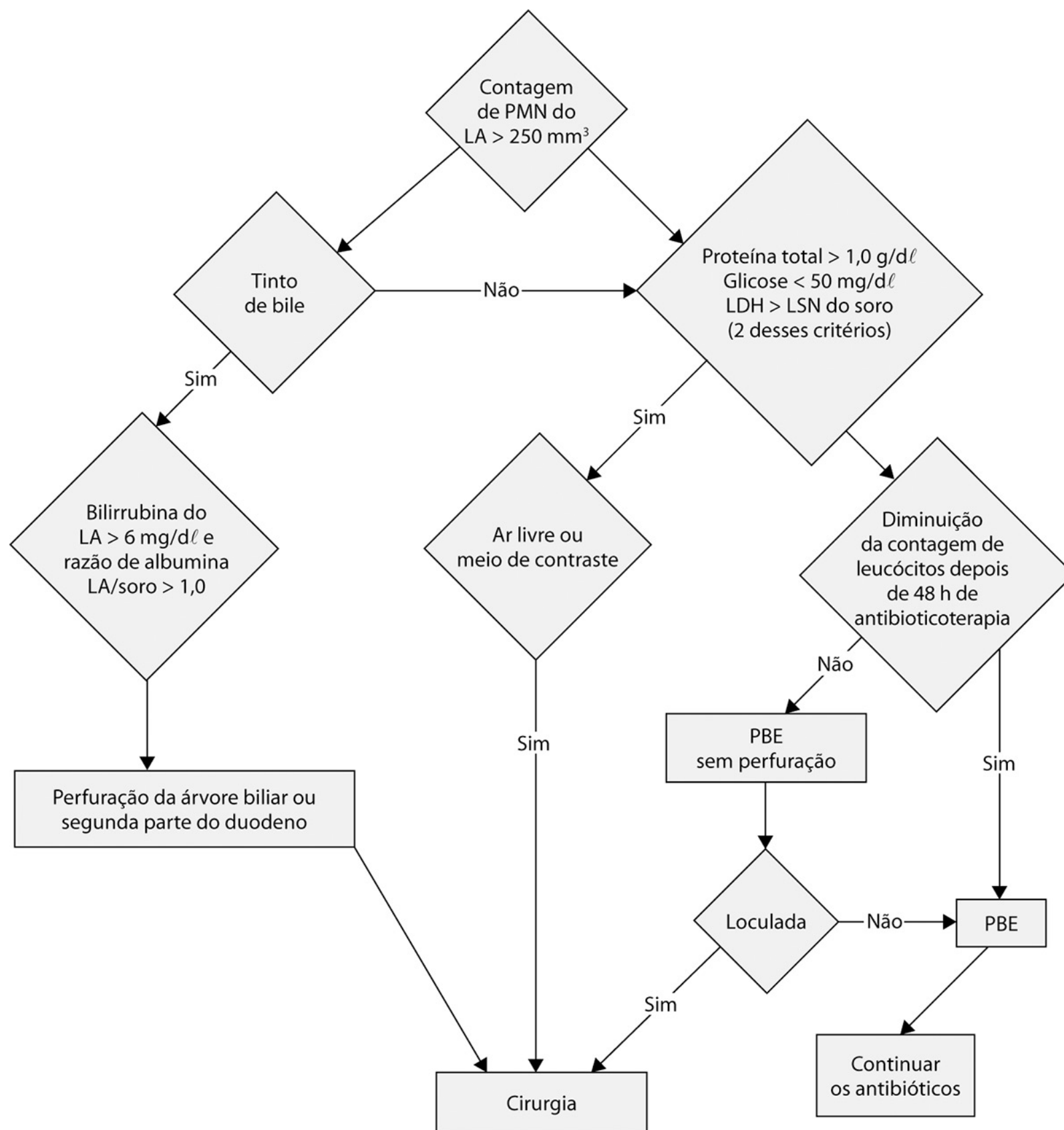


Figura 6.2 Algoritmo para diferenciação entre peritonite bacteriana espontânea e peritonite secundária. LA, líquido ascítico; PMN, leucócitos polimorfonucleares; LD, lactato desidrogenase; LSN, limite superior da normalidade; PBE, peritonite bacteriana espontânea.

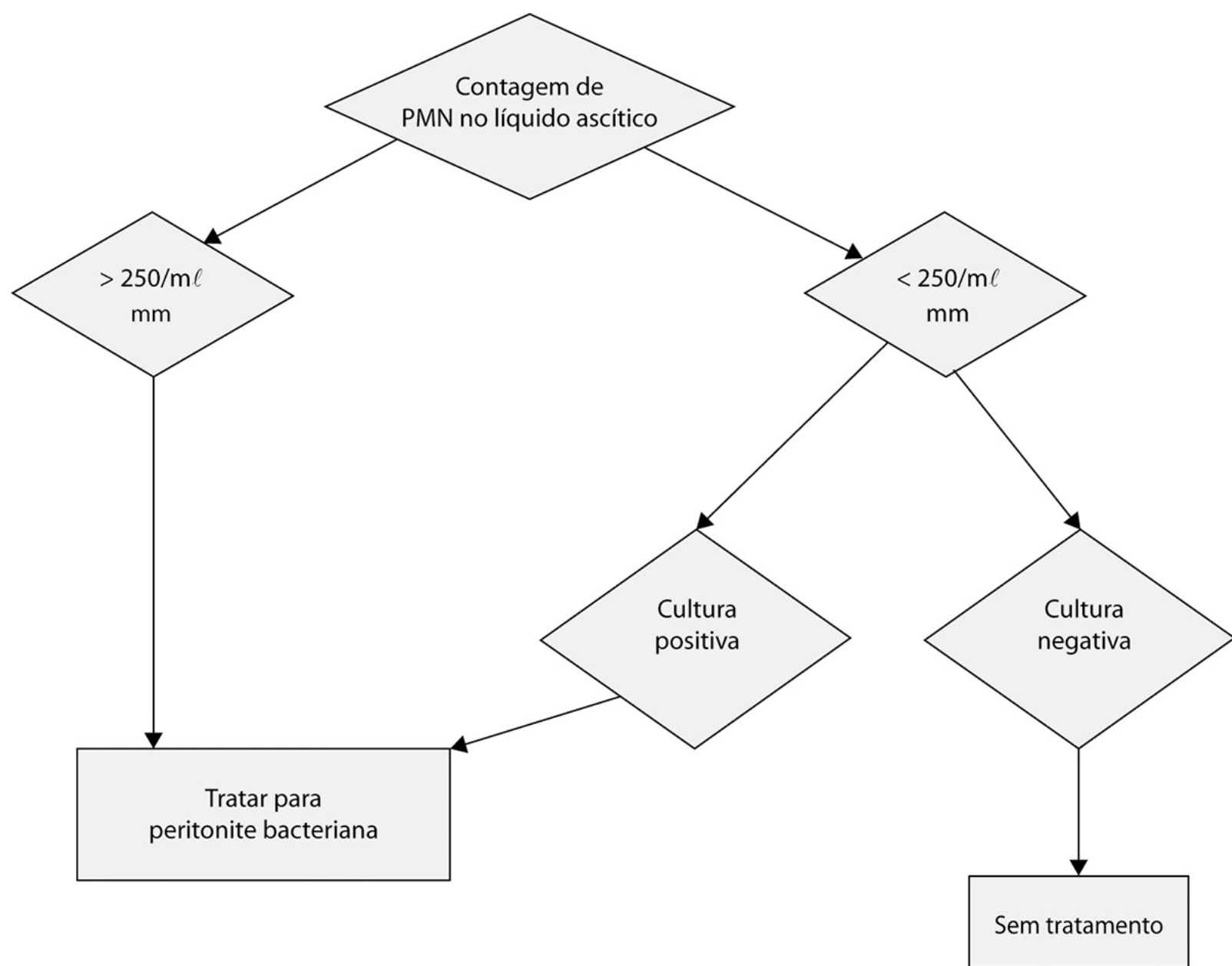


Figura 6.3 Algoritmo para peritonite bacteriana espontânea. PMN, leucócitos polimorfonucleares.

Peritonite secundária

Ocorre e sofre recidiva com muita frequência na diálise peritoneal contínua.

Achados laboratoriais devido à perfuração de víscera oca (p. ex., apendicite, úlcera perforada).

Achados do dialisado: turvo (indica > 300 leucócitos/ $\mu\ell$); a coloração de Gram, a cultura e a contagem de leucócitos podem ser normais. Causada por bactérias gram-positivas em cerca de 70% dos casos, por bacilos gram-negativos entéricos e *P. aeruginosa* em 20 a 30%, outros microrganismos em 10 a 20%, estéril em 10 a 20%. *Se for identificado mais um patógeno, excluir a possibilidade de perfuração de víscera.* Em geral, há mais de um microrganismo.

► Leitura sugerida

Cárdenas A, Gelrud A, Chopra S. Chylous, bloody, and pancreatic ascites. www.uptodate.com, May, 2009.

Khan F, Sachs H, Pechet, L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Runyon B. Diagnosis and evaluation of patients with ascites. www.uptodate.com, May, 2009.

Runyon B. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. www.uptodate.com, May, 2009.

Peritonite secundária

- Essa condição caracteriza-se por infecção polimicrobiana, proteína total $> 1,0$ g/dℓ, LA/LDH maior do que o limite sérico superior do normal, glicose < 50 mg/dℓ, em comparação com a peritonite bacteriana espontânea (PBE)
- A prevalência da PBE é de 15%; causada por *Escherichia coli* cerca de 50%, *Klebsiella* e outras bactérias gram-negativas; bactérias gram-positivas cerca de 25% (especialmente estreptococos).

► DIARREIA

► Definição

- A diarreia é definida como > 200 g de fezes ou aumento na frequência de defecação ou fluidez das fezes normais. Pode ser aguda ou crônica, sendo considerada crônica quando tem duração de pelo menos 4 semanas.

► Etiologia

A diarreia pode resultar de qualquer um dos seguintes mecanismos.

1. Osmose. Moléculas que não estão normalmente presentes no lúmen intestinal aumentam a osmolalidade do quimo, deslocando água para o lúmen (p. ex., lactose).
2. Secreção. Determinadas substâncias podem causar a secreção de sódio e de água pelas células intestinais (p. ex., toxina do cólera).
3. A inflamação resulta em desnudamento do revestimento intestinal, o que, por sua vez, compromete a absorção normal, possibilitando, assim, o extravasamento de compostos do revestimento para o lúmen, com consequente aumento da osmose.
4. Motilidade. A hipermotilidade leva a aumento do volume de fezes. A hipomotilidade pode resultar em crescimento bacteriano excessivo, causando diarreia por meio de vários mecanismos diferentes.
5. A disfunção do esfíncter anal provoca incontinência fecal, que pode ser interpretada como diarreia pelo paciente.

► Diagnóstico diferencial

1. O uso abusivo de laxantes é responsável por aproximadamente 15% de todas as causas crônicas. Deve-se suspeitar dessa causa em pacientes com transtorno mental.
2. O sorbitol pode causar diarreia. Em um estudo, cerca de 17% dos indivíduos apresentaram diarreia após a ingestão de quatro a cinco balas de hortelã contendo sorbitol.
3. Tanto os sais biliares quanto os ácidos graxos causam secreção de cloreto seguido de água no cólon. O excesso de sais biliares também resulta em discreta má absorção de gordura.
4. Pode ocorrer crescimento bacteriano excessivo secundário a diabetes melito, síndrome de alça cega, amiloidose, diverticulite e esclerodermia, entre outras.
5. A síndrome do intestino irritável manifesta-se, classicamente, com diarreia, alternando com constipação intestinal; entretanto, pode ocorrer também como diarreia predominante.
6. A síndrome de cirurgia gástrica resulta em diminuição do tempo de contato com a superfície luminal e da mistura dos sucos digestivos com o quimo.

7. O hipertireoidismo habitualmente apresenta aumento da frequência de defecação e do volume das fezes, mas não na fluidez delas. Ocorre diarreia em cerca de 25% dos casos de hipertireoidismo.
8. Doença intestinal inflamatória (DII)
 - A colite ulcerativa é uma doença recidivante e remitente, que leva à inflamação aguda da mucosa colorretal. O reto está acometido em 55% dos casos. Nos casos graves, a diarreia sanguinolenta frequentemente resulta em perda ponderal, desenvolvimento de anemia e desequilíbrio eletrolítico
 - A doença de Crohn é um distúrbio recidivante crônico, caracterizado por inflamação transmural, assimétrica e segmentar. Tipicamente, acomete o íleo, o cólon ou a região perianal; 80% dos pacientes sentem dor no quadrante inferior direito do abdome associada a diarreia sanguinolenta.
9. Neoplasia
 - O adenoma viloso produz prostaglandinas, as quais estimulam a secreção de cloreto e de água pelo cólon
 - A serotonina das células carcinoides estimula a motilidade intestinal e aumenta a secreção intestinal
 - A calcitonina associada a tumor estimula a motilidade intestinal
 - O gastrinoma resulta em aumento do ácido gástrico, causando diretamente a secreção de líquido.
10. Infecção
 - Consulte a p. 509, Doenças Infecciosas Transmitidas por Alimentos, e ver outras seções sobre agentes específicos que provocam doença diarreica.

► Achados laboratoriais

Endoscopia: a endoscopia baixa pode ser útil. Em uma série, foi constatado um rendimento de 20% na identificação do diagnóstico patológico. Em pacientes não infectados pelo HIV, o papel da sigmoidoscopia *versus* colonoscopia não está bem esclarecido. Quando existe suspeita clínica, mesmo na ausência de anormalidades macroscópicas, deve-se considerar a realização de biopsias às cegas à procura de colite linfocítica e colagenosa. O rendimento da biopsia sem anormalidades macroscópicas varia de 6 a 42%. A endoscopia alta mostra-se útil para estabelecer o diagnóstico de espru, doença de Whipple e outros processos infiltrativos do intestino delgado.

Radiologia: uma SEED com trânsito do intestino delgado é mais comumente utilizada na avaliação da doença de Crohn. A enteróclise é superior, com sensibilidade de 100% e especificidade de 98% para comprometimento do intestino delgado com doença de Crohn.

Coprocultura: o uso de uma única amostra é habitualmente sensível para a detecção das causas bacterianas de diarreia; pode ser necessário repetir as culturas para a detecção de *Shigella* ou para portador assintomático de um patógeno entérico. As coproculturas de rotina possibilitam o isolamento rotineiro de *Salmonella*, *Campylobacter* e *Shigella*, as três causas mais comuns de diarreia bacteriana nos EUA. Se houver suspeita de outro patógeno em bases clínicas ou epidemiológicas, deve-se solicitar uma cultura específica (p. ex., *E. coli* O157:H7, *Vibrio cholerae*).

Exames de fezes recomendados:

- Pesquisa de ovos e parasitos nas fezes
- Leucócitos fecais
- Hiato osmolal nas fezes. O hiato osmolal é calculado pela seguinte fórmula: $2(\text{Na} + \text{K fecais})$. A acurácia é satisfatória para distinguir entre diarreia osmótica (se o hiato for de 50) e secretora (se o hiato for > 50)
- Determinação do pH fecal: para intolerância aos carboidratos (p. ex., lactose ou sorbitol); um estudo de pequeno porte encontrou um valor de pH < 5,6. Na diarreia induzida por ácidos biliares, o pH está habitualmente acima de 6,8
- Fezes para gordura fecal: esse teste é usado para detectar esteatorreia com base em má absorção
- Exame qualitativo: sensibilidade de 97 a 100%, porém a especificidade varia de 56 a 86%
- Exame quantitativo: com base em uma coleta de 72 h; o paciente deve seguir uma dieta com 75 a 100 g de gordura. Aconselha-se solicitar a ajuda da nutricionista para obter uma adesão máxima do paciente.

Outros exames recomendados:

- **Índices nutricionais.** Hemograma completo e níveis de albumina e potássio (a sensibilidade da hipopotassemia é de 100% para cólera pancreático ou VIPoma) são exames de rotina na avaliação da diarreia crônica
- **Dosagens hormonais.** São recomendados o TSH, o nível sérico de gastrina em jejum, o nível de calcitonina e a coleta de urina de 24 h para o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)
- **Teste de D-xilose.** Teste para síndromes de má absorção do intestino delgado (p. ex., espru, doença de Crohn, amiloidose). São administrados 25 g de D-xilose. São obtidas uma coleta de urina de 5 h e uma amostra de soro de 1 h. Uma concentração diminuída de D-xilose na urina e no soro indica má absorção do intestino delgado. A sensibilidade do teste encontra-se diminuída nas seguintes situações: depuração [*clearance*] de creatinina de < 30 mg/dℓ, hipertensão portal, ascite, esvaziamento gástrico tardio, suplementos de fibras, carga de glicose, ácido acetilsalicílico e glipizida
- **Teste da bentiromida** (para avaliação de insuficiência do pâncreas exócrino). Administra-se ácido N-benzoil-1-tirosil paraminobenzoico (NBT PABA) por via oral. A molécula é clivada pela quimiotripsina; o PABA é absorvido e, em seguida, medido em urina de 6 h. O PABA isoladamente é pouco acurado, de modo que outros marcadores têm sido utilizados para aumentar a acurácia
- **Marcadores imunes séricos.** Vários marcadores imunes séricos medidos por ELISA são valiosos para o diagnóstico, a estratificação e o tratamento da DII (ver Doença Celíaca):
 - O anticorpo anticitoplasma de neutrófilo perinuclear (P-ANCA) sensível à desoxirribonuclease (DNAse) é positivo em 60 a 80% dos adultos e em 83% das crianças com colite ulcerativa. O P-ANCA é positivo em 10% dos pacientes que apresentam doença de Crohn
 - Anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) são encontrados em 70% dos pacientes com doença de Crohn
 - O anticorpo antipancreático é positivo em 30 a 40% dos pacientes com doença de Crohn
 - Anticorpo contra a porina de membrana externa de *E. coli* (OmpC): resposta da imunoglobulina A (IgA) à OmpC é encontrada em 55% dos pacientes com doença de Crohn.

■ Diarreia aguda

■ Diarreia exsudativa (causas inflamatórias)

Devido a: infecção, lesão, isquemia, vasculite, abscesso e/ou idiopática.

Achados laboratoriais: as fezes contêm sangue e pus.

■ Diarreia osmótica

► Definição

Definida como a ocorrência de diarreia com < 3 semanas de duração (limite superior: 6 a 8 semanas). Aumento dos solutos osmoticamente ativos no intestino; a diarreia é habitualmente interrompida com o jejum.

► Causas

- Exógena
 - Laxantes (p. ex., sulfato de magnésio, leite de magnésia, sulfato de sódio [sais de Glauber], fosfato de sódio, polietilenoglicol/solução salina)
 - Fármacos (p. ex., lactulose, colchicina, colestiramina, neomicina, ácido para-aminossalicílico (PAS))
 - Alimentos (p. ex., manitol, sorbitol [em doce dietético, goma de mascar, refrigerante])

- Endógenas
 - Má absorção congênita
 - Específica (p. ex., deficiência de lactase, má absorção de frutose)
 - Geral (p. ex., abetalipoproteinemia e hipobetalipoproteinemia, linfangiectasia congênita, fibrose cística)
 - Má absorção adquirida
 - Específica (p. ex., doença pancreática, espru celíaco, infestação parasitária, enterite por rotavírus, distúrbios metabólicos [tireotoxicose, insuficiência suprarenal], *bypass* jejunoileal, crescimento bacteriano excessivo, síndrome do intestino curto, doença inflamatória [p. ex., mastocitose, enterite eosinofílica]).

Diarreia secretora (transporte anormal de eletrólitos)

► Definição

A diarreia é causada por aumento da secreção de água e cloreto; a absorção normal de água e sódio pode estar inibida.

Devido a:

- Causas exógenas
 - Fármacos
 - Laxantes (p. ex., aloé, antraquinonas, bisacodil, óleo de rícino, sulfossuccinato sódico de dioctila, fenolftaleína, sena)
 - Diuréticos (p. ex., furosemida, tiazídicos), asma (teofilina), fármacos de ação tireóidea
 - Agentes colinérgicos (inibidores da colinesterase, quinidina, clozapina, inibidores da ECA)
 - Toxinas (p. ex., arsênico, cogumelos, organofosforados, álcool etílico)
 - Toxinas virais ou bacterianas (p. ex., *S. aureus*, *E. coli*, *V. cholerae*, *Bacillus cereus*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium botulinum* e *Clostridium perfringens*). *C. difficile* é a causa comum de diarreia em pacientes hospitalizados, com início em > 3 dias após a admissão. Ver adiante (Doenças Infecciosas Transmitidas por Alimentos), Doenças Infecciosas, para discussão das causas infecciosas de diarreia
- Causas endógenas
 - Hormônios (serotonina, calcitonina, VIP)
 - Hipersecreção gástrica (síndrome de Z-E, mastocitose sistêmica, síndrome do intestino curto)
 - Sais biliares (p. ex., doença ou ressecção do íleo terminal)
 - Ácidos graxos (p. ex., doença da mucosa do intestino delgado, insuficiência pancreática)
 - Congênitas (p. ex., cloridorreia congênita, diarreia de sódio congênita).

► Achados laboratoriais

Achados nas fezes: fezes aquosas, volume de > 1ℓ /dia, ausência de sangue e pus, osmolalidade fecal próxima à do plasma, sem hiato aniônico.

Distúrbios da motilidade

Devido a:

- Diminuição da motilidade do intestino delgado (p. ex., hipotireoidismo, DM, amiloidose, esclerodermia)
- Aumento da motilidade do intestino delgado (p. ex., hipertireoidismo, síndrome carcinoide)
- Aumento da motilidade colônica (p. ex., síndrome do intestino irritável).

Doenças infecciosas transmitidas por alimentos²⁶

► Definição

Refere-se a qualquer doença associada à ingestão de alimento. A doença manifesta-se habitualmente por sinais e sintomas do trato GI, mas pode manifestar-se como uma doença sistêmica ou localizada, sem manifestações GI significativas (p. ex., febre entérica; botulismo). Diversos agentes podem causar doença transmitida por alimentos, incluindo patógenos infecciosos e suas toxinas, bem como agentes não infecciosos e químicos. Os casos são, em sua maioria, causados por agentes virais; entretanto, um diagnóstico específico frequentemente não é estabelecido, visto que pode não se dispor de testes específicos, ou a doença pode ser autolimitada. As bactérias são mais comumente identificadas em pacientes quando se estabelece um diagnóstico definitivo. Nos EUA, os patógenos bacterianos mais frequentemente associados à gastroenterite consistem em espécies de *Salmonella*, *Campylobacter* e *Shigella*. A doença transmitida por alimentos pode ficar restrita a um único indivíduo ou a um pequeno grupo, ou constituir um grande surto, com muitos pacientes acometidos em decorrência de uma fonte comum de infecção. Apesar de sua pouca probabilidade, patógenos transmitidos por alimentos têm sido intencionalmente introduzidos em populações como atos de bioterrorismo.

► Quando suspeitar?

Pacientes com doença transmitida por alimentos apresentam habitualmente vários sinais e sintomas, como náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia e anorexia. Entretanto, certas doenças transmitidas por alimentos podem estar associadas a manifestações GI mínimas, porém com sinais e sintomas sistêmicos ou localizados proeminentes.

A doença diarreica pode ser não inflamatória ou inflamatória. Em geral, a diarreia não inflamatória é causada por doença do intestino delgado, e resulta em hipersecreção ou diminuição da absorção. O início é habitualmente abrupto, com resolução depois de uma doença de breve duração. Geralmente não há sinais e sintomas sistêmicos ou estes são discretos. A desidratação pode constituir uma complicação, particularmente no jovem ou no idoso.

A diarreia inflamatória caracteriza-se por invasão da mucosa ou lesão citotóxica por patógenos. O intestino grosso é mais comumente acometido. Tipicamente, a invasão da mucosa resulta em fezes sanguinolentas, com numerosos leucócitos fecais. Os sinais e sintomas sistêmicos são típicos, incluindo febre, dor espontânea e à palpação do abdome, náuseas, vômitos, cefaleia e mal-estar.

Quando se avalia um paciente com uma provável doença transmitida por alimentos, diversas questões devem ser formuladas:

- Qual é o intervalo entre a provável exposição e o aparecimento dos sintomas?
- Qual é a duração dos sinais e sintomas clínicos nos pacientes acometidos?
- Quais são os sinais e sintomas proeminentes da doença?
- Qualquer contato recente do paciente apresenta uma doença semelhante?
- O paciente consumiu algum alimento diferente?
- Comeu em alguma festa comidas feitas em grandes quantidades?
- Ingeriu qualquer alimento cru ou inadequadamente cozido ou pasteurizado?
- Teve algum contato recente com animais: domesticados, de fazenda ou silvestre?
- O paciente viajou recentemente para regiões onde a doença transmitida por alimentos é endêmica?
- O paciente ou um contactante próximo frequentam ou residem em creches, instituição de cuidados a longo prazo ou outra instituição onde a transmissão de um agente pode ser facilitada?

- A lista que se segue fornece um resumo dos agentes comuns envolvidos em doenças transmitidas por alimentos. Além da apresentação clínica, deve-se considerar o risco epidemiológico quando se definem as estratégias diagnósticas e terapêuticas. Outras informações são fornecidas para diversos agentes em outras seções
 - Gastrenterite com vômitos como manifestação proeminente. Suspeitar de:
 - Vírus entérico (rotavírus em lactentes; norovírus ou outro vírus em pacientes de mais idade)
 - Toxina pré-formada (*S. aureus*, *B. cereus*)
 - Intoxicação por metais pesados
 - Diarreia não inflamatória (aquosa sem quantidade pronunciada de leucócitos ou eritrócitos fecais). Suspeitar de:
 - *E. coli* enterotoxigênica
 - *V. cholerae*
 - Vírus entérico (astrovírus, norovírus ou outro calicivírus, adenovírus, rotavírus)
 - *Cryptosporidium*
 - *Cyclospora cayetanensis*
 - *Giardia lamblia*
 - Diarreia inflamatória como manifestação proeminente (fezes visivelmente sanguinolentas, pus ou quantidades aumentadas de leucócitos fecais, febre e sinais e sintomas sistêmicos). Suspeitar de:
 - *Shigella*
 - *Campylobacter*
 - *Salmonella*
 - *E. coli* enteroinvasiva ou êntero-hemorrágica, incluindo o sorotipo O157:H7
 - *Vibrio parahaemolyticus*
 - *Y. enterocolitica*
 - *Entamoeba histolytica*
 - Diarreia persistente como manifestação proeminente (com duração de 2 semanas ou mais). Suspeitar de:
 - *Cryptosporidium*
 - *C. cayetanensis*
 - *E. histolytica*
 - *G. lamblia*
 - Manifestações neurológicas proeminentes (parestesia, depressão respiratória, paralisia de nervos cranianos, dificuldade respiratória). Suspeitar de:
 - Toxina de *C. botulinum*
 - Síndrome de Guillain-Barré (após gastrenterite por *Campylobacter jejuni*)
 - Intoxicação/envenenamento (por peixes escombrídeos, ciguatera [peixes contaminados por dinoflagelados], por *Tetraodon* [peixe], por moluscos)
 - Envenenamento por cogumelos
 - Intoxicação por organofosforados/inseticidas
 - Intoxicação por tálio
 - Sinais e sintomas sistêmicos como apresentação predominante, com manifestações GI mínimas. Suspeitar de:
 - *Brucella* spp.
 - Abscesso hepático por *E. histolytica*
 - HAV e HEV
 - *Listeria monocytogenes*
 - *Salmonella typhi* ou *paratyphi*
 - *Toxoplasma gondii*
 - *Trichinella spiralis*
 - *Vibrio vulnificus*.

► Diagnóstico e notificação

- Tendo em vista a etiologia diversificada e a variedade de exames necessários para estabelecer um diagnóstico específico, o parecer de um infectologista e de um microbiologista clínico melhora as estratégias diagnósticas. Se o paciente parece fazer parte de um grande surto de doença transmitida por alimentos, a notificação à Secretaria Municipal de Saúde torna-se necessária; os agentes de saúde pública podem fornecer informações importantes acerca dos surtos atuais ou suporte diagnóstico
- As técnicas diagnósticas para patógenos microbianos são discutidas em outras seções deste livro. Recomenda-se a realização de exames complementares específicos para pacientes imunocomprometidos, bem como para pacientes com doença grave ou prolongada, doença sistêmica, manifestações neurológicas ou sinais de diarreia inflamatória. As culturas para patógenos bacterianos exigem o uso de meios seletivos e diferenciais, ideais para o isolamento de patógenos específicos. Os patógenos pesquisados podem variar de um laboratório para outro. *Campylobacter*, *Salmonella* e *Shigella* spp. tipicamente são isolados. Pode ser necessário solicitar culturas especiais para o isolamento de outros patógenos bacterianos das fezes (p. ex., *E. coli* O157:H7, *Vibrio* spp., *Aeromonas* spp.). Recomenda-se a realização de hemoculturas em pacientes com febre entérica ou doença sistêmica
- Embora exista uma discreta variação entre as diferentes jurisdições nos EUA, as doenças transmitidas por alimentos são notificadas aos órgãos locais, estaduais e federais. O CDC reúne e analisa os dados. A notificação pode ser feita em consequência de suspeita clínica, como no caso de um surto grande ou incomum de doença, ou da identificação de um patógeno específico pelo laboratório. A notificação é importante, de modo que os agentes de saúde pública possam identificar ou controlar efetivamente surtos de doenças transmitidas por alimentos, identificar a fonte e interromper qualquer transmissão posterior da doença, avaliar a possibilidade de introdução intencional de determinado agente em uma população e avaliar as tendências nas doenças. No Brasil a notificação é feita para as Secretarias Municipais de Saúde.

► Conclusão

Para os profissionais de saúde, é importante:

- Considerar a possibilidade de doença transmitida por alimentos na avaliação da doença de um paciente
- Reconhecer que muitas doenças transmitidas por alimentos, mas nem todas, manifestam-se como doença proeminente do trato GI. Os pacientes podem apresentar sinais e sintomas sistêmicos predominantes, neurológicos ou outros sinais e sintomas
- Compreender os exames necessários para os prováveis patógenos. Quando é necessário estabelecer um diagnóstico específico, é importante assegurar a obtenção de amostras e culturas apropriadas ou outros exames

- Obter uma história clínica que possa fornecer indícios sobre a fonte da doença e avaliar a possibilidade de um surto de maiores dimensões
- Notificar os casos suspeitos aos agentes de saúde pública, quando apropriado. Estar atento para o fato de que um paciente pode estar fazendo parte de um surto maior na comunidade
- Instruir o paciente sobre a maneira de evitar a transmissão da doença a contactantes.

► **Leitura sugerida**

Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and management of foodborne illnesses: a primer for physicians and other health care professionals. *MMWR* 2004;53(No. RR-4):1–33.

DuPont HL. Bacterial diarrhea. *N Engl J Med*. 2009;361:1560–1569.

Guerrant RL, T Van Gilder, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2001;32:3313–50.

Thielman NM, Guerrant RL. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med*. 2004;350:38–47.

Voetsch AC, Angulo FJ, T Rabatsky-Ehr, et al., for the Emerging Infections Program FoodNet Working Group. Laboratory practices for stool-specimen culture for bacterial pathogens, including *Escherichia coli* O157:H7, in the FoodNet Sites, 1995–2000. *Clin Infect Dis*. 2004;38(Suppl 3):S190–197.

■ **Diarreia crônica**

► **Definição**

A diarreia crônica refere-se à diarreia com mais de 4 semanas de duração.

► **Causas**

- Infecção (p. ex., giardíase, amebíase, *Cryptosporidium*, *Isospora*, *Strongyloides*, *C. difficile*). Ver p. 509, Doenças Infecciosas Transmitidas por Alimentos
- DII (p. ex., doença de Crohn, colite ulcerativa, colite colagenosa)
- Má absorção de carboidratos (p. ex., deficiência de lactase ou de sacarase)
- Alimentos (p. ex., etanol, caféina, adoçantes como sorbitol, frutose)
- Fármacos (p. ex., antibióticos, anti-hipertensivos, antiarrítmicos, antineoplásicos, colchicina, colestiramina; ver seção anterior sobre diarreia aguda)
- Uso abusivo de laxantes, factício
- Endócrinas (p. ex., DM, insuficiência suprarrenal, hipertireoidismo, hipotireoidismo)
- Tumores produtores de hormônios (p. ex., gastrinoma, VIPoma, adenoma viloso, carcinoma medular de tireoide, feocromocitoma, ganglioneuroma, tumor carcinoide, mastocitose, somatostatina, produção de hormônio ectópico por carcinoma de pulmão ou de pâncreas)
- Lesão causada por radiação, isquemia etc.
- Infiltrações (p. ex., esclerodermia, amiloidose, linfoma)
- Carcinoma de cólon
- Cirurgias prévias (p. ex., gastrectomia, vagotomia, ressecção intestinal)
- Distúrbios do sistema imune (p. ex., mastocitose sistêmica, gastrenterite eosinofílica)
- Má digestão intraluminal (obstrução do ducto biliar, insuficiência pancreática exócrina)
- Espru celíaco
- Doença de Whipple
- Abetalipoproteinemia
- Dermatite herpetiforme
- Linfangiectasia intestinal
- Alergia
- Idiopática.

■ **Outras condições gastrintestinais**

■ **Colite colagenosa**

► **Definição**

Síndrome de diarreia crônica não sanguinolenta. A incidência é de cerca de 3/1.000 nesses pacientes. O diagnóstico é estabelecido por biópsia do cólon em pacientes que se acredita sejam portadores da síndrome do intestino irritável.

► **Achados laboratoriais**

Hematologia: a VHS está aumentada, e ocorrem anemia e hipoalbuminemia em alguns pacientes. A contagem de eosinófilos está aumentada em alguns pacientes.

■ **Colite pseudomembranosa**

- Veja a discussão sobre *Clostridium difficile* no Capítulo 13, Doenças infecciosas.

■ **Colite ulcerativa crônica inespecífica**

► **Definição**

Não existe nenhum achado patognomônico para essa doença, e tampouco há achados que possam diferenciá-la da doença de Crohn.

► **Achados laboratoriais**

Sorologia: P-ANCA é encontrado em 70% dos pacientes com colite ulcerativa, porém apenas ocasionalmente nos casos de doença de Crohn. As fezes são negativas para patógenos ou parasitos entéricos habituais.

Hematologia: se o paciente apresentar diarreia e febre, um nível de Hb < 7,5 g/dℓ, aumento da contagem de neutrófilos e VHS de > 30 mm/h indicam doença grave.

Principais exames: com frequência, existe discreta elevação da ALP sérica. Outras provas de função hepática estão habitualmente normais. A pesquisa de sangue oculto nas fezes é positiva.

► **Outras considerações**

- Alterações laboratoriais decorrentes de complicações ou sequelas (p. ex., hemorragia, carcinoma, distúrbios eletrolíticos, megacólon tóxico com perfuração)
- A menor sensibilidade das provas sorológicas combinadas só influencia modestamente a probabilidade pré-teste e pós-teste na DII, porém é muito útil para diferenciar a doença de Crohn da colite ulcerativa. As medições seriadas não são úteis e não se correlacionam com a atividade da doença; os títulos permanecem estáveis com o passar do tempo.

■ **Diverticulose do cólon**

► **Achados laboratoriais**

Principais exames: anemia microcítica hipocrômica, leucocitose. Aumento da VHS. Pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva.

■ **Doença celíaca (enteropatia sensível ao glúten, espru não tropical, esteatorreia idiopática)**

► **Definição**

A doença celíaca é um distúrbio multissistêmico autoimune (que se manifesta principalmente no trato GI) em indivíduos geneticamente suscetíveis, que pode ser causada pela lesão da mucosa por um complexo de gliadina (uma proteína do glúten nutricional presente no trigo, centeio, cevada ou aveia) com a transglutaminase tecidual (tTG), uma enzima de ligação cruzada. Os achados decorrem de má absorção e autoimunidade.

► **Achados laboratoriais**

Embora não existam testes universalmente aceitos para o diagnóstico de doença celíaca, as provas sorológicas específicas e a biopsia do intestino delgado são muito sensíveis e específicas para o estabelecimento do diagnóstico. Todos os exames devem ser realizados enquanto o paciente consome alimentos que contêm glúten (Figura 6.4).

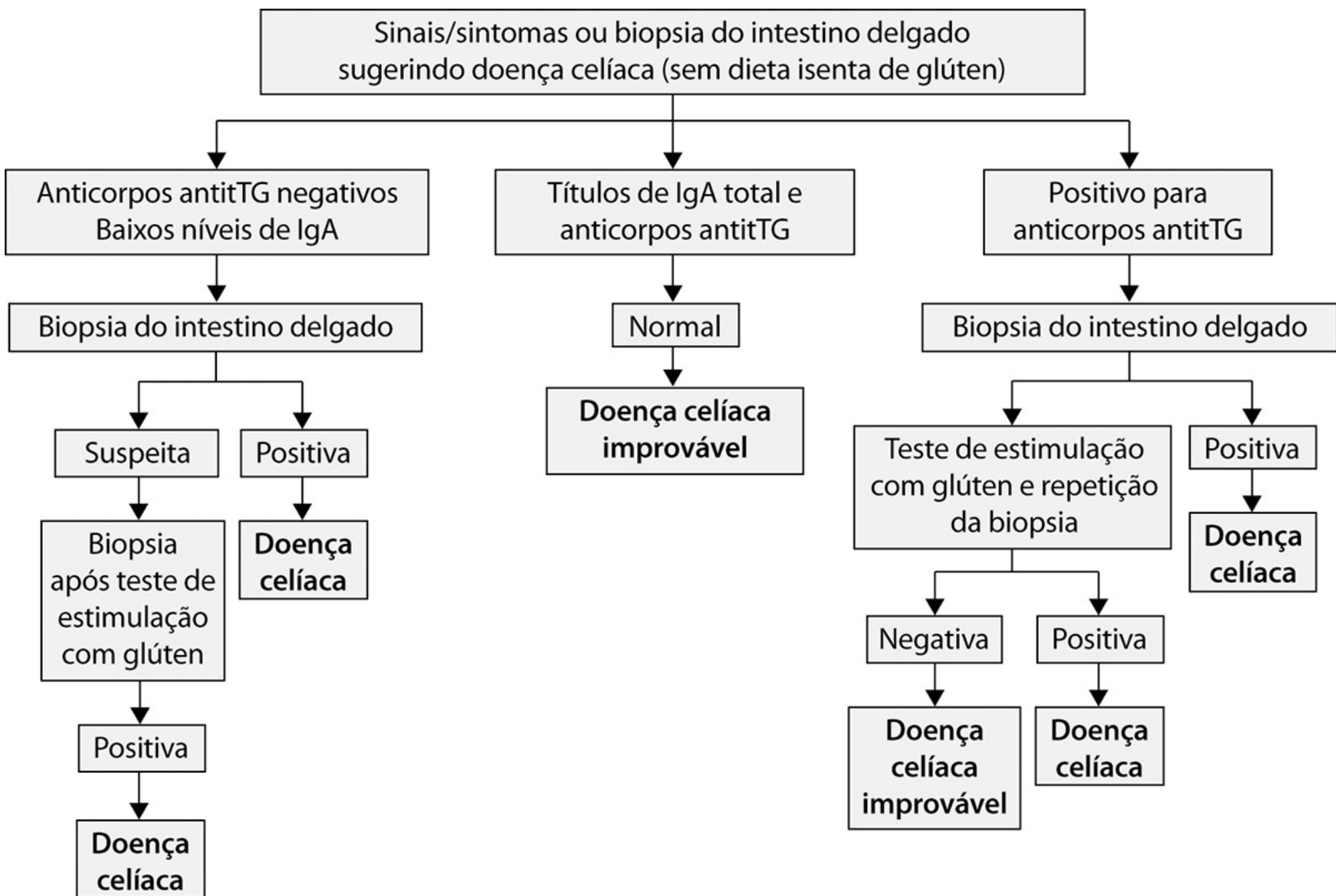


Figura 6.4 Sinais/sintomas ou biopsia do intestino delgado sugerindo doença celíaca. tTG, transglutaminase.

Histologia: a biopsia do jejuno constitui o padrão-ouro do diagnóstico; revela lesões da mucosa características, embora inespecíficas. O estabelecimento do diagnóstico é essencial; os pacientes não devem ser submetidos a uma dieta sem glúten pelo resto da vida sem antes examinar a histologia da mucosa intestinal. Podem ocorrer resultados falso-negativos devido à distribuição focal da patologia.

Achados nas fezes: a esteatorreia é demonstrada por uma coloração positiva em ≥ 2 amostras de fezes ou pela determinação quantitativa da gordura em amostra de fezes de 72 h.

Anticorpos IgA antitTG: (por ELISA) S/E = $> 90\%/95\%$. Podem ser obtidos resultados falso-negativos em pacientes com deficiência de IgA (observada em 2,5% dos pacientes com doença celíaca, nos quais os testes correspondentes com anticorpos IgG podem ser úteis). Mais reproduzível do que o teste EMA.

Anticorpos IgG/IgA antigliadina desamidada: o anticorpo antigliadina desamidada (DGA) reconhece um antígeno relacionado com o glúten nutricional e é responsável pela iniciação de inflamação na doença celíaca. A pesquisa de anticorpos IgA antigliadina (por ELISA) foi suplantada por esses testes mais sensíveis; S/E = 80%/80 a 90%. Os anticorpos IgA antigliadina tornam-se indetectáveis 3 a 6 meses após abstinência de glúten, podendo ser usados para monitorar a adesão do paciente à dieta. Podem constituir um marcador mais efetivo para crianças com < 3 anos de idade. A gliadina é um componente do glúten. Podem ser obtidos resultados falso-negativos em pacientes submetidos a terapia imunossupressora. Se o paciente apresentar deficiência de IgA, deve-se recorrer às provas sorológicas que utilizam IgG-tTG ou IgG-EMA.

Testes moleculares: o HLA variação DQ2 é expresso em cerca de 95% dos pacientes; o HLA-DQ8 é expresso em cerca de 5% dos pacientes; a sua ausência praticamente exclui o diagnóstico de doença celíaca.

Teste provocativo com glúten: não é mais considerado essencial para estabelecer o diagnóstico. É realizado se o diagnóstico for incerto e se não tiver sido documentado por biopsia antes da retirada do glúten, a fim de determinar a ocorrência de sintomas e alterações da mucosa.

Teste de tolerância à xilose: diferencia a má absorção causada por comprometimento do transporte através da mucosa acometida daquela decorrente de comprometimento da digestão no lúmen. O resultado é normal em muitos pacientes com doença leve a moderada, porém não é habitualmente realizado.

Considerações

- O diagnóstico definitivo exige uma resposta clínica definida a uma dieta sem glúten em 3 a 9 meses, de preferência com documentação histológica da reversão da mucosa para o padrão normal por biopsia repetida. Se o paciente não responder a um controle nutricional rígido, a biopsia deve ser repetida para excluir a possibilidade de linfoma, giardíase, hipogamaglobulinemia e outras causas de atrofia vilosa, além de verificar a dieta
- A má absorção pode causar deficiência de folato com medula óssea megaloblástica e deficiência de ferro com anemia macrocítica hipocrômica discreta. A doença celíaca sempre deve ser considerada nos casos de anemia ferropriva ou anemia macrocítica. Além disso, pode ocorrer coagulopatia em consequência de deficiência de vitamina K, bem como hipocalcemia e deficiência de vitamina D, causando osteomalacia. Em pacientes com diarreia ou má absorção inexplicáveis,

deve-se excluir a possibilidade de espru celíaco por biópsia do intestino delgado

- Achados laboratoriais devido a doenças autoimunes frequentemente associadas (p. ex., da tireoide, hepática, DM do tipo 1, dermatite herpetiforme [$\leq 20\%$ dos pacientes com doença celíaca], doença de Addison, artrite) e outras doenças (p. ex., deficiência seletiva de IgA; hipoesplenismo, linfoma de células T do intestino delgado, bem como síndrome de Down, nefropatia por IgA, DII). Os pacientes que devem ser submetidos a triagem incluem aqueles com esteatorreia, má absorção ou doenças autoimunes.

► Leitura sugerida

Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med*. 2002;346:180–188.

Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*. 2003;348:2517–2524.

Doença intestinal inflamatória

► Definição

A DII é, na verdade, um espectro crônico recidivante de distúrbios de etiologia desconhecida, com reação imune destrutiva da mucosa em um hospedeiro geneticamente suscetível. É causada por uma resposta imune aberrante e pela perda de tolerância à flora intestinal normal, resultando em inflamação crônica do intestino.

Enterite regional (doença de Crohn)

► Definição

Doença inflamatória sistêmica com comprometimento predominante do trato GI. Não existem achados patognomônicos para a doença de Crohn ou para diferenciá-la da colite ulcerativa.

► Achados laboratoriais

Histologia: a biópsia endoscópica revela granulomas em $> 60\%$ dos casos de doença de Crohn, porém em apenas 6% dos casos de colite ulcerativa.

Sorologia: são encontrados anticorpos anticitoplasma de neutrófilo de coloração perinuclear (P-ANCA) atípicos em $< 15\%$ dos casos de doença de Crohn, porém em $\leq 70\%$ dos pacientes com colite ulcerativa. Anticorpos anti-*S. cerevisiae* (ASCA) são encontrados em cerca de 60% dos casos de doença de Crohn, porém em apenas cerca de 10% dos casos de colite ulcerativa.

Hematologia: a leucocitose, a VHS elevada, a PCR aumentada e outros reagentes de fase aguda correlacionam-se com a atividade da doença. Leucocitose discreta indica atividade, enquanto um aumento pronunciado sugere supuração (p. ex., abscesso). A VHS tende a ser mais alta na doença do cólon do que do íleo. Anemia ferropriva ou por deficiência de vitamina B₁₂ ou de folato ou doença crônica.

Principais exames: diminuição dos níveis séricos de albumina, níveis aumentados de gamaglobulinas. Acidose metabólica hiperclorêmica, desidratação, níveis diminuídos de sódio, potássio e magnésio. Alterações discretas das provas de função hepática, devido à pericolangite (em particular níveis séricos elevados de ALP). Alterações laboratoriais devido a complicações ou sequelas (p. ex., má absorção, perfuração e formação de fístula, formação de abscessos, artrite, colangite esclerosante, irite, uveíte).

Enterocolite necrosante no lactente

► Definição

Síndrome de necrose intestinal aguda de etiologia desconhecida. Particularmente associada a prematuridade e exsanguineotransfusões.

► Achados laboratoriais

Podem ocorrer oligúria, neutropenia e anemia. Acidose metabólica persistente, hiponatremia grave e CID constituem uma tríade comum em lactentes. As fezes sanguinolentas tipicamente não apresentam microrganismos; com frequência, são detectados microrganismos significativos com culturas frequentes e repetidas de sangue, urina e fezes.

Enteropatia perdedora de proteína

► Definição

Essa condição refere-se à perda GI de proteínas plasmáticas em quantidades anormais.

► Causas

- Secundárias (*i. e.*, estados mórbidos nos quais enteropatia perdedora de proteína clinicamente significativa ocorre como manifestação)
 - Hipertrofia gigante das pregas gástricas (doença de Ménétrier)
 - Gastreenterite eosinofílica
 - Neoplasias gástricas
 - Infecções (p. ex., doença de Whipple, crescimento bacteriano excessivo, enterocolite, infecção por *Shigella*, infestação parasitária, infecções virais, infecção por *C. difficile*) (ver seções relevantes no Capítulo 13, Doenças Infecciosas)
 - Espru não tropical
 - Doenças inflamatórias e neoplásicas do intestino delgado e intestino grosso, incluindo colite ulcerativa, enterite regional
 - Pericardite constrictiva
 - Doenças imunes (p. ex., LES)
 - Obstrução linfática (p. ex., linfoma, sarcoidose, TB mesentérica)
- Primárias (*i. e.*, a hipoproteinemia é a principal característica clínica)
 - Linfangiectasia intestinal
 - Doença inflamatória ou granulomatosa inespecífica do intestino delgado.

► Achados laboratoriais

Principais exames: o nível sérico de colesterol está habitualmente normal. Níveis séricos diminuídos de proteína total, albumina, γ -globulina e cálcio. Níveis séricos normais de α e β -globulinas. Ausência de proteinúria.

Hematologia: anemia leve. Eosinofilia (ocasionalmente).

Achados nas fezes: esteatorreia com testes anormais de absorção dos lipídios.

Outros achados: aumento da permeabilidade do trato GI a substâncias de grande peso molecular, demonstrado pelo exame com iodo-131-polivinilpirrolidona (¹³¹-PVP) IV (ver Má absorção).

Gastreenterite eosinofílica

► Definição

O diagnóstico demanda evidências histológicas de infiltração eosinofílica predominante (> 20 eosinófilos/CGA) do trato GI, na ausência de infecção parasitária ou

doença extraintestinal.

► Achados laboratoriais

Hematologia: ocorre eosinofilia em 80% dos casos.

Outros: ascite eosinofílica com doença predominante da camada serosa. A IgE pode estar aumentada, particularmente em crianças.

► Leitura sugerida

Bonis PAL, LaMont JT. Approach to the adult with chronic diarrhea in developed countries. www.uptodate.com, May, 2009.

Khan F, Sachs H, Pechet L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Wanke C. Approach to the adult with acute diarrhea in developed countries. www.uptodate.com, May, 2009.

Íleo biliar

- Achados laboratoriais decorrentes de colecistite crônica e colelitíase precedentes
- Achados laboratoriais devido à obstrução aguda do íleo terminal (responsável por 1 a 2% dos casos).

Índices de absorção dos carboidratos

- Má absorção de dissacarídeos
 - Causas
 - Má absorção primária (congenita ou adquirida), devido à ausência de dissacaridase específica na borda em escova da mucosa do intestino delgado
 - Deficiência isolada de lactase (também denominada alergia ao leite, intolerância ao leite, intolerância familiar congênita à lactose, deficiência de lactase) (é o mais comum desses defeitos; ocorre em cerca de 10% dos indivíduos brancos e em 60% dos afrodescendentes; o tipo infantil caracteriza-se por diarreia, vômitos, retardo do desenvolvimento, má absorção etc.; com frequência, aparece pela primeira vez na vida adulta; torna-se assintomática quando a lactase é removida da dieta)
 - Má absorção de sacarose-isomaltose (defeito de herança recessiva).
 - A curva de tolerância à sacarose oral é achatada, porém o teste de tolerância à glicose mais frutose é normal. Em certas ocasiões, observa-se uma má absorção associada, com aumento do conteúdo fecal de gordura e resultado anormal do teste de tolerância à D-xilose, embora a biopsia intestinal seja normal.
 - Teste respiratório (com hidrogênio marcado) após estimulação com sacarose
 - Biopsia intestinal com determinação das atividades de dissacaridase
 - A dieta isenta de sacarose leva à interrupção da diarreia
 - Má absorção glicose-galactose (defeito de herança autossômica recessiva que acomete os rins e o intestino)
 - A curva de tolerância à glicose ou galactose oral apresenta-se achatada, enquanto as curvas de tolerância IV são normais
 - É comum a ocorrência de glicosúria. O teste de tolerância à frutose apresenta-se normal
 - Má absorção secundária
 - Ressecção de > 50% da atividade da dissacaridase. A lactose é mais pronunciada, porém pode haver também sacarose. A tolerância a dissacarídeos orais (particularmente a lactose) apresenta-se anormal, enquanto a histologia intestinal e a atividade enzimática estão normais
 - Doença intestinal difusa – particularmente doença celíaca, em que a atividade de todas as dissacaridasas pode estar diminuída, com aumento posterior, à medida que o intestino torna-se normal com uma dieta isenta de glúten; ocorrem também fibrose cística do pâncreas, desnutrição grave, colite ulcerativa, infestação grave por *Giardia*, síndrome da alça cega, deficiência de β-lipoproteína, efeito de fármacos (p. ex., colchicina, neomicina, contraceptivos orais). Os testes orais de tolerância (particularmente lactose) estão frequentemente anormais, com normalização subsequente por meio de uma dieta isenta de glúten. Os testes de tolerância com monossacarídeos também podem ser anormais, devido a um defeito tanto na absorção quanto na digestão
 - Crescimento bacteriano excessivo – ver Figura 6.3 e Tabela 6.1.
 - Uma cultura do aspirado duodenal mostrando > 10⁵ unidades formadoras de colônias (UFC) de microrganismos anaeróbicos é considerada diagnóstica.
 - O teste respiratório com D-xilose ¹⁴C tem boa especificidade.
 - Os testes respiratórios com hidrogênio (glicose-H₂, lactulose-H₂) não são recomendados, em virtude de suas sensibilidade e especificidade limitadas.

Tabela 6.1

Doenças infecciosas transmitidas por alimentos.

Microrganismo	Identificação	Casos de gastroenterite transmitida por alimentos (%)
Bacterianas^a		88,6
Gastroenterite por <i>Bacillus cereus</i>	Isolamento de ≥ 10 ⁵ <i>B. cereus</i> por g de alimento suspeito	0,03
	Isolamento de <i>B. cereus</i> do mesmo sorotipo em outros pacientes doentes, mas não de controles	
	Deteção de enterotoxina por testes especiais (p. ex., difusão em imunogel)	
Botulismo	Isolamento do <i>Clostridium botulinum</i> de amostras fecais de pacientes	0,4
	Deteção de toxina nas fezes, soro ou alimento por teste em camundongos	
Brucelose	Isolamento de <i>Brucella</i> do sangue	0,1
Campilobacteriose	Aumento do título de aglutinação sanguínea de quatro vezes ou mais no início e dentro de 3 a 6 semanas	
	Isolamento da mesma cepa do microrganismo isolado nas fezes do paciente	
	Isolamento do microrganismo do alimento suspeito	
Cólera	Aumento do título de aglutinação sanguínea de quatro vezes ou mais no início e dentro de 2 a 4 semanas	
	Isolamento do microrganismo dos vômitos ou das fezes	
	Isolamento do microrganismo do alimento suspeito	
Enterite por <i>Clostridium perfringens</i>	Demonstração, por testes biológicos especiais, de que o microrganismo é enterotoxigênico	
	Isolamento do mesmo sorotipo de <i>C. perfringens</i> do alimento e de pacientes, mas não de controles	18,5

	Isolamento de $\geq 10^5$ microrganismos do alimento suspeito	
	Contagem de $10^6/g$ de esporos fecais na maioria dos pacientes nos primeiros dias após o início	
	Demonstração de toxina nas fezes (teste de anticorpo fluorescente)	
<i>Escherichia coli</i>	Isolamento do mesmo sorotipo de <i>E. coli</i> do alimento suspeito e dos pacientes, mas não de controles	
	Demonstração de que a cepa do microrganismo é enteropatogênica	
	Isolamento do microrganismo do tecido do caso fatal	
Listeriose	Isolamento do mesmo tipo de fago e sorogrupo do paciente e do alimento	
	Demonstração de virulência por testes biológicos	
Salmonelose	Isolamento dos microrganismos das fezes ou de <i>swab</i> retal, urina ou sangue	31,9
	Isolamento dos microrganismos da mesma sorovariante do alimento suspeito	
Shigelose	Isolamento dos microrganismos de amostras fecais ou <i>swab</i> retal	18,0
	Isolamento da mesma sorovariante do microrganismo do alimento suspeito	
	Detecção de enterotoxina no alimento suspeito (teste sorológico)	16,5
Intoxicação ou envenenamento por estafilococo	Isolamento microrganismo do mesmo tipo de fago do paciente e do alimento suspeito	
	Isolamento de $\geq 10^5$ microrganismos/g de alimento suspeito	
<i>Streptococcus</i> , grupo A	Ver Capítulo 13	3,2
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Ver Capítulo 13	0,03
Yersiniose	Isolamento de <i>Yersinia enterocolitica</i> ou de <i>Y. pseudotuberculosis</i> das fezes ou do sangue, ou do alimento suspeito	5,5
Virais^b		
Hepatites A e E	Ver Tabela 6.8	
Norwalk e parvo-símile	Aumento de quatro vezes ou mais nos títulos de anticorpos sanguíneos da fase aguda em comparação com a fase de convalescença	
	Microscopia imunoeletrônica	
Rotavírus		
Química (escombrídeos)	Ver rodapé	
Amebas (p. ex., <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Blastocystis hominis</i>)	Identificação de cistos ou trofozoítos nas fezes, biopsia, aspirado; sorologia	5,1
Parasitárias		0,8
Criptosporidiose	Demonstração de organismos nas fezes ou no alimento suspeito	
	Detecção de antígeno nas fezes	
Giardíase	Reconhecimento do microrganismo nas fezes, conteúdo duodenal ou intestino delgado	
	Detecção de antígeno nas fezes	
Infestação por <i>Balantidium coli</i>	Reconhecimento do microrganismo nas fezes, biopsia do tecido	
	Raramente isolados nos EUA	
Helmínticas		
Cestodíase (p. ex., causada por <i>Diphyllobothrium latum</i> , <i>Taenia saginata</i> , <i>Taenia solium</i>)	Ovos e proglótides nas fezes	
	Reconhecimento dos cistos em biopsia de músculo	
	Demonstração de larvas no alimento suspeito	
Triquinose	Demonstração de vermes adultos e larvas nas fezes apenas durante as primeiras 1 a 2 semanas	
	Detecção do antígeno nas fezes	
	Provas sorológicas para anticorpos	
Trematodíase (p. ex., causada por <i>Clonorchis sinensis</i> , <i>Fasciola hepatica</i> , <i>Paragonimus westermani</i>)	Ovos nas fezes	
Fúngica		
Envenenamento por cogumelos	Demonstração de toxina na urina e nos cogumelos suspeitos	

^aConfirmar pela cultura do alimento, fezes do paciente ou daqueles que manipularam o alimento.

^bSuspeitar por exclusão por resultados negativos para outras causas dos sinais e sintomas (p. ex., não detecção de *Entamoeba histolytica*, *Shigella*, *Salmonella*). Leucócitos fecais em 20% dos casos de rotavírus; ausentes no vírus Norwalk, Norwalk-símile e casos de adenovírus.

Detecção de antígeno: os *kits* comerciais de anticorpos monoclonais para rotavírus (imunoensaio enzimático [EIA], aglutinação em látex, ELISA) são de baixo custo, possibilitam o rápido estabelecimento do diagnóstico e exigem apenas pequenas quantidades de fezes, as quais podem ser congeladas até a realização do teste. A detecção de antígeno viral nas fezes pode ser negativa, devido ao breve período de sua excreção. Foram relatadas sensibilidades de 70 a 100% e especificidades de 50 a 100%. As taxas de resultados falso-positivos são altas em recém-nascidos e lactentes que recebem leite materno. Tem menos utilidade nos adultos e fora da estação dos rotavírus, quando se deve efetuar um teste confirmatório. Dispõe-se também de *kits* para adenovírus. Ensaio rápido para outros vírus estão em fase de desenvolvimento.

Os anticorpos detectados (p. ex., dirigidos contra o vírus Norwalk, particularmente devido à ingestão de ostras cruas) podem ser diagnosticados pelo achado de IgM sérica ou por elevação de quatro vezes nos títulos de anticorpos IgG específicos (EIA) na primeira semana (amostra de soro da fase aguda) e depois da segunda semana (soro da fase convalescente). O paciente já estará recuperado da doença autolimitada. A sua principal aplicação consiste em identificar a causa de um surto. No momento atual, os ensaios para o antígeno fecal e os anticorpos séricos contra o vírus Norwalk só estão disponíveis em laboratórios de pesquisa. Anticorpos monoclonais dirigidos contra os adenovírus 40 e 41.

A microscopia eletrônica direta das fezes consegue detectar ($\leq 90\%$ de sensibilidade) e identificar todos os tipos morfológicos de vírus entéricos (p. ex., rotavírus, adenovírus, astrovírus, calicivírus, vírus Norwalk) pela sua morfologia característica. A detecção exige ≥ 1 milhão de vírus por mililitro de fezes; os vírus estão habitualmente presentes apenas durante as primeiras 48 h de diarreia viral. É necessária para o diagnóstico conclusivo do vírus Norwalk. A microscopia imunoeletrônica melhora a sensibilidade em 10 a 100 vezes, porém essa tecnologia limita-se a poucos laboratórios.

Cultura: dispõe-se de culturas para rotavírus, adenovírus e astrovírus em centros de pesquisa; não são úteis para diagnóstico de rotina. Outros vírus não podem ser cultivados.

Eletroferotipagem: a detecção do RNA do rotavírus em fezes por eletroforese em gel apresenta especificidade de 100% e sensibilidade > 90% nos primeiros dias da doença; é principalmente uma ferramenta de pesquisa nos EUA.

As sondas de *dot*-hibridização para rotavírus são mais sensíveis e específicas do que a detecção de antígeno, porém só estão disponíveis em centros de pesquisa.

Técnicas de reação em cadeia da polimerase estão sendo desenvolvidas.

Ver seções apropriadas no Capítulo 13.

Fonte: Steele JCH Jr, ed. Food-borne diseases. *Clin Lab Med.* 1999;19:469-703.

Má absorção

► Definição

A má absorção é a absorção deficiente de nutrientes pelo intestino delgado.

► Causas

- Mistura inadequada do alimento com sais biliares e lipase (p. ex., piloroplastia, gastrectomia subtotal ou total, gastrojejunostomia)
- Lipólise inadequada devido à falta de lipase (p. ex., FC do pâncreas, pancreatite crônica, câncer de pâncreas e da ampola de Vater, fistula pancreática, vagotomia)
- Emulsificação inadequada da gordura, devido à ausência de sais biliares (p. ex., icterícia obstrutiva, doença hepática grave, crescimento bacteriano excessivo do intestino delgado, distúrbios do íleo terminal)
- Defeito primário na absorção pelo intestino delgado
- Superfície de absorção inadequada, devido à existência de lesão significativa da mucosa (p. ex., enterite regional, tumores, doença amiloide, esclerodermia, irradiação)
- Disfunção bioquímica das células da mucosa (p. ex., síndrome de espru celíaco, inanição grave ou administração de fármacos, como sulfato de neomicina, colchicina ou PAS)
- Obstrução dos vasos linfáticos mesentéricos (p. ex., por linfoma, carcinoma, TB intestinal)
- Comprimento inadequado da superfície absorptiva normal (p. ex., ressecção cirúrgica, fistula, *shunt*)
- Diversas (p. ex., “alças cegas” do intestino, divertículos, síndrome de Z-E, agamaglobulinemia, distúrbios endócrinos e metabólicos)
- Infecção (p. ex., enterite aguda, espru tropical, doença de Whipple [*Tropheryma whippelii*]; na hipogamaglobulinemia variável comum, 50 a 55% dos pacientes apresentam diarreia crônica e má absorção causada por um patógeno específico, como *G. lamblia* ou crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado).

► Achados laboratoriais

Principais exames: o nível sérico de colesterol pode estar diminuído. Diminuição dos níveis séricos de caroteno, albumina e ferro; aumento do peso das fezes (> 300 g/24 h) e da gordura fecal (> 7 g/24 h).

Hematologia: o TP pode estar prolongado, devido à má absorção de vitamina K. Aumento da VHS. A anemia é causada por deficiência de ferro, ácido fólico, vitamina B₁₂ ou várias combinações, dependendo de sua absorção diminuída.

Outros: o teste D-xilose normal, os baixos níveis séricos de tripsinogênio e a calcificação pancreática na radiografia de abdome estabelecem o diagnóstico de pancreatite crônica. Na ausência de calcificação (conforme observado em 70 a 80% dos casos), o conteúdo anormal da secreção pancreática após teste de estimulação com secretina-colecistocinina ou teste anormal da bentiromida confirma o diagnóstico de pancreatite crônica.

► Exames preconizados

Índices de absorção de gordura (esteatorreia): exame qualitativo direto das fezes. São coletadas ≥ 2 amostras aleatórias de fezes com dieta de > 80 g de gordura por dia.

Tripsinogênio sérico: < 10 ng/mℓ em 75 a 85% dos pacientes com pancreatite crônica grave (os que apresentam esteatorreia) e em 15 a 20% daqueles que exibem doença leve a moderada; ocasionalmente baixo no câncer de pâncreas; normal (10 a 75 ng/mℓ) nas causas não pancreáticas de má absorção.

Bentiromida: a bentiromida é usada para diferenciar a insuficiência pancreática exócrina (resultados anormais) da doença da mucosa intestinal (resultado normal). O teste da **secretina-colecistocinina** é o mais sensível e confiável para o diagnóstico de doença pancreática crônica.

Teste de tolerância ao caroteno: determina-se o nível sérico de caroteno após uma carga oral diária de caroteno durante 3 a 7 dias. Baixos níveis séricos de caroteno estão habitualmente associados a esteatorreia. O aumento do caroteno sérico para > 35 μg/dℓ indica ingestão dietética previamente baixa de caroteno e/ou gordura. Pacientes com espru em remissão, com excreção normal de gordura fecal, podem exibir uma baixa absorção de caroteno.

Teste de tolerância à vitamina A (para triagem da esteatorreia): determina-se o nível plasmático de vitamina A 5 h após a sua ingestão. A elevação normal é de nove vezes o nível basal em jejum. A curva é achatada quando existe doença hepática. Esse teste não é útil após gastrectomia. Tendo em vista que a vitamina A é um éster de ácido graxo de cadeia longa, obtém-se uma curva achatada tanto na doença pancreática quanto na presença de anormalidades da mucosa intestinal; quando são usadas preparações hidrossolúveis de vitamina A, a curva torna-se normal em pacientes com doença pancreática, porém permanece achatada na presença de anormalidades da mucosa intestinal. Um resultado anormal indica um defeito na função de absorção da mucosa do intestino delgado (p. ex., espru, doença de Whipple, enterite regional, enterite da TB, doenças do colágeno que acometem o intestino delgado, ressecção extensa). A função pancreática anormal não afeta o teste.

► DOENÇAS ASSOCIADAS À DOR ABDOMINAL (AGUDA E CRÔNICA)

► Definição

O abdome agudo é definido como um episódio de dor abdominal intensa, de várias horas de duração ou mais, que exige atenção médica. O abdome agudo tem, em geral, mas não necessariamente, uma causa cirúrgica. Assim sendo, o termo “abdome agudo” não implica cirurgia de emergência. A anamnese e o exame físico continuam sendo os aspectos mais importantes do diagnóstico. O aspecto fundamental na avaliação do paciente com abdome agudo é o diagnóstico precoce.

► Diagnóstico diferencial

- O diagnóstico diferencial do abdome agudo é mais apropriadamente considerado com base na sua localização anatômica (Tabela 6.2)
- As causas ginecológicas comuns de dor no quadrante inferior incluem *mittelschmerz* (dor da ovulação), cisto ovariano, endometriose, fibroides, torção ovariana, doença inflamatória pélvica (DIP), tumor ovariano, gravidez ectópica, infecção do útero, ameaça de aborto e dor no ligamento redondo secundária à gravidez
- As condições clínicas que podem manifestar-se como abdome agudo são numerosas. Os exemplos comuns incluem pneumonias dos lobos inferiores, infarto agudo do miocárdio (IAM), CAD, hepatite aguda, porfíria, hemorragia suprarrenal e problemas musculoesqueléticos. A apendicite é um diagnóstico clínico. A tríade de dor no quadrante inferior direito, anorexia e leucitose é o indicio diagnóstico mais sensível. O início da dor é habitualmente seguido por náuseas e vômitos. O paciente pode apresentar febre baixa e leucitose discreta. A febre com temperaturas mais altas ou leucitose sugere perfuração
- Em 30% dos pacientes com apendicite ocorre leucitose, enquanto 95% exibem desvio para a esquerda
- A intensidade da dor é razoavelmente proporcional ao grau de irritação do peritônio parietal. Por conseguinte, um apêndice retrocecal (que é a localização mais comum) pode causar apenas dor surda, devido à ausência de contato com o peritônio parietal.

Tabela 6.2

Diagnóstico diferencial do abdome agudo.

Dor no quadrante superior direito

Colecistite

Coledocolitíase

Dor no quadrante inferior direito

Apendicite

Ruptura de cisto ovariano

Colangite	Divertículo de Meckel
Hepatite	Diverticulite cecal
Tumores hepáticos	Colecistite
Abscesso hepático	Cólon perfurado
Apendicite	Câncer de cólon
Doença ulcerosa péptica (DUP)	Infecção do sistema urinário
Úlcera perfurada	Obstrução do intestino delgado
Pancreatite	Doença intestinal inflamatória (DII)
Gastrite	Nefrolitíase
Pielonefrite	Pielonefrite
Nefrolitíase	Gravidez ectópica
Pneumonia	Encarceramento intestinal
	Doença inflamatória pélvica (DIP)
Dor no quadrante superior esquerdo	Dor no quadrante inferior esquerdo
DUP	Diverticulite
Úlcera perfurada	Vólvulo sigmoide
Gastrite	Cólon perfurado
Doença esplênica (p. ex., infarto, abscesso ou ruptura)	Câncer de cólon
Doença por refluxo gastresofágico	Infecção do sistema urinário
Aneurisma aórtico dissecante	Obstrução do intestino delgado
Pielonefrite	DII
Nefrolitíase	Nefrolitíase
Hérnia hiatal	Pielonefrite
Síndrome de Boerhaave (ruptura do esôfago)	Gravidez ectópica
Laceração de Mallory-Weiss	Encarceramento
Diverticulite	DIP
Obstrução intestinal	
Dor mesoepigástrica	
DUP	
Úlcera perfurada	
Pancreatite	
Aneurisma aórtico abdominal	
Varizes esofágicas	
Hérnia hiatal	
Síndrome de Boerhaave (ruptura do esôfago)	
Laceração de Mallory-Weiss	

► Achados laboratoriais

- São realizados exames laboratoriais para sustentar uma hipótese clínica. Em geral, a avaliação inclui hemograma completo, hepatograma, amilase e lipase, coagulograma, exame de urina e teste para gravidez
 - Deve-se obter o nível de ácido láctico se houver a suspeita de isquemia intestinal. Níveis elevados estão associados a hipoperfusão tecidual
 - Os níveis de beta-hCG devem ser determinados em todas as mulheres em idade fértil para excluir a possibilidade de gravidez ectópica
- Exames radiológicos
 - Deve-se obter uma radiografia de tórax em todos os pacientes com abdome agudo, a fim de excluir ar livre. A pneumonia pode se manifestar como abdome agudo
 - A radiografia do abdome é mais efetiva para a detecção de obstrução intestinal ou pneumoperitônio. É necessária uma incidência na posição ortostática e outra em decúbito dorsal
 - Pode ocorrer apendicolito em 15% dos pacientes com apendicite, enquanto cálculos renais também podem ser visualizados em até 85% dos casos.
 - Outros achados radiográficos de apendicite aguda incluem íleo paralítico no quadrante inferior direito, desaparecimento da sombra do psoas, deformidade do contorno cecal, existência de ar livre e densidade do tecido mole
- A US do abdome constitui o exame de escolha em pacientes com possível colecistite aguda ou cisto ovariano. Um sinal de Murphy ultrassonográfico é mais sensível do que o sinal de Murphy clínico para colecistite aguda. Pode-se visualizar um apêndice inflamado por US com compressão (faixa de sensibilidade de 80 a 90%)
- A TC também pode ser usada para o diagnóstico de apendicite em pacientes com sinais/sintomas clínicos ambíguos
 - A existência de ar no apêndice ou um apêndice contrastado de aspecto normal praticamente exclui o diagnóstico de apendicite
 - A TC proporciona um diagnóstico alternativo em 15% dos pacientes avaliados para apendicite
- A arteriografia é o exame preferido quando há suspeita de isquemia mesentérica.

■ Distúrbios do esôfago

■ Perfuração espontânea do esôfago

Na perfuração espontânea, o conteúdo gástrico é encontrado no líquido de toracocentese.

■ Síndrome de Mallory-Weiss

► Definição

A síndrome de Mallory-Weiss caracteriza-se por laceração cardioesofágica espontânea, habitualmente causada por ânsia de vômito excessiva. Os achados laboratoriais são devidos à hemorragia da laceração cardioesofágica.

■ Síndrome de Plummer-Vinson

► Definição

A síndrome de Plummer-Vinson é uma anemia ferropriva associada a disfagia, gastrite atrófica, glossite etc. Implica risco aumentado de câncer de esôfago e hipofaringe.

■ Distúrbios do estômago

Carcinoma gástrico

► Achados laboratoriais

O carcinoma gástrico sempre deve ser pesquisado com triagem profilática periódica em pacientes de alto risco, particularmente aqueles com AP, atrofia gástrica ou pólipos gástricos.

Citologia: a citologia esfoliativa é positiva em 80% dos pacientes; são obtidos resultados falso-positivos em < 2%.

Marcadores tumorais: nível sérico elevado de CEA (> 5 ng/dℓ) em 40 a 50% dos pacientes com metástases e em 10 a 20% dos pacientes com doença cirurgicamente ressecável. São úteis no monitoramento pós-operatório para recidiva ou para estimar a carga tumoral metastática. Nível sérico elevado de AFP e CA 19-9 em 30% dos pacientes, habitualmente com doença incurável. Os marcadores não são úteis para detecção precoce.

Análise gástrica: normal em 25% dos pacientes. Hipocloridria em 25% dos pacientes. Acloridria após administração de histamina ou betazol em 50% dos pacientes.

Principais exames: anemia causada por perda crônica de sangue. Presença de sangue oculto nas fezes.

Gastrite crônica

- O diagnóstico de gastrite crônica depende da biopsia da mucosa gástrica.

► Atrófica (gastrite do tipo A, tipo autoimune)

- O antro gástrico é preservado
- Os anticorpos contra as células parietais e contra o fator intrínseco ajudam a identificar os pacientes propensos ao desenvolvimento de anemia perniciosa (AP)
- As características incluem:
 - Acloridria
 - Megaloblastose com deficiência de vitamina B₁₂
 - Hipergastrinemia (devido à hiperplasia das células produtoras de gastrina)
 - Carcinoides gástricos
 - Baixas concentrações séricas de pepsinogênio I
- Os achados laboratoriais podem ser devidos a outras doenças autoimunes concomitantes (p. ex., tireoidite de Hashimoto, doença de Addison, doença de Graves, miastenia *gravis*, hipoparatiroidismo, DM do tipo 1).

► Não atrófica (gastrite do tipo B)

- O antro gástrico é acometido
- Pode ocorrer anemia causada por deficiência de ferro e má absorção
- A infecção por *Helicobacter pylori* é detectável em cerca de 80% dos pacientes com úlcera péptica e gastrite crônica. O diagnóstico é estabelecido por biopsia, cultura, coloração direta pelo Gram, teste da urease e provas sorológicas
- A hipogastrinemia é causada pela destruição das células produtoras de gastrina no antro
- A gastrite crônica antral é consistentemente observada em pacientes com úlcera gástrica benigna
- Os exames para ácido gástrico têm valor limitado. A hipocloridria grave ou a acloridria após estimulação máxima indica habitualmente atrofia da mucosa.

► Outras causas

- Infecções (outras bactérias [sífilis], virais [p. ex., CMV], parasitárias [p. ex., anisakiase], fúngicas)
- Química (p. ex., uso de AINE, refluxo biliar, uso de outros fármacos)
- Gastrite linfocítica
- Gastrenterite eosinofílica
- Granulomatose não infecciosa (p. ex., sarcoidose, doença de Crohn)
- Doença de Ménétrier
- Radiação

■ Distúrbios do pâncreas

Carcinoma de pâncreas

Corpo ou cauda

► Achados laboratoriais

Exames de imagem: os exames mais úteis são a US e a TC, seguidas de CPRE (quando se obtém também uma amostra de líquido para análise citológica e provas de função pancreática). Essa combinação irá diagnosticar ou excluir corretamente o câncer de pâncreas em ≥ 90% dos casos. A CPRE com citologia por escovado tem uma S/E = ≤ 25%/≤ 100%. A cintigrafia do pâncreas pode ser efetuada (Se75) para lesões > 2 cm.

Histologia: a biopsia por agulha guiada por US tem uma sensibilidade relatada de 80 a 90%; os resultados falso-positivos são raros.

Marcadores tumorais: os marcadores séricos para tumor (CA 19-9, CEA etc.) estão frequentemente normais. No carcinoma de pâncreas, o CA 19-9 apresenta S/E = 70%/87%, VPP = 59% e VPN = 92%; não há diferenças quanto à sensibilidade entre doença local e doença metastática. Frequentemente normais nos estágios iniciais, esses marcadores *não são úteis para fins de triagem*. Os valores elevados podem ajudar a diferenciar a doença benigna do câncer. Ocorre declínio para valores normais em 3 a 6 meses se o câncer for totalmente removido, de modo que a sua determinação pode ser útil para o prognóstico e o acompanhamento. Os marcadores tumorais detectam a ocorrência de recidiva do tumor 2 a 20 semanas antes do aparecimento de evidências clínicas. Não são específicos para o pâncreas, visto que também podem ocorrer níveis elevados em outros cânceres do sistema GI, sobretudo do cólon e dos ductos biliares. Foi relatado um aumento do nível de CEA na bile (obtida por drenagem trans-hepática percutânea) em 76% de um pequeno grupo de casos.

Razão testosterona: di-hidrotestosterona < 5 (normal cerca de 10) em > 70% dos homens com câncer de pâncreas (devido à conversão aumentada pelo tumor); é menos sensível, porém mais específica do que o CA 19-9, e encontrada em maior proporção de tumores no estágio I.

Amilase e lipase séricas: os níveis podem estar discretamente elevados nos estágios iniciais (< 10% dos casos); com a destruição posterior do pâncreas, os níveis normalizam-se ou diminuem. Podem aumentar após estimulação com secretina-pancreozimina antes de a destruição ser significativa; por conseguinte, o aumento é menos pronunciado com uma curva de tolerância à glicose diabética. A resposta da amilase sérica é menos confiável. Ver Glicoproteína-2 Sérica.

Tolerância à glicose: a curva é do tipo diabético, com diabetes franco em 20% dos pacientes com câncer de pâncreas. Uma curva de glicemia achatada em resposta

ao teste de tolerância com tolbutamida por via IV indica destruição do tecido das ilhotas pancreáticas. *O aparecimento de diabetes instável, sensível à insulina, em um homem de idade avançada, deve levantar a suspeita de carcinoma de pâncreas.*

Nível sérico de LAP: elevado (> 300 unidades) em 60% dos pacientes com carcinoma de pâncreas, devido a metástases hepáticas ou obstrução do trato biliar. *Pode estar também aumentado na doença hepática crônica.*

Outros testes: o teste com trioleína I¹³¹ demonstra a obstrução do ducto pancreático com ausência de lipase no intestino, produzindo curvas sanguíneas achatadas e aumento da excreção fecal.

Cabeça (ver Icterícia)

- As provas de função pancreática anormais e o aumento dos marcadores tumorais que ocorrem no carcinoma do corpo do pâncreas podem ser evidentes.

► Achados laboratoriais

Principais exames: a bilirrubina sérica está elevada (12 a 25 mg/dℓ), principalmente a fração conjugada (aumento persistente e não flutuante). Os níveis séricos de ALP estão aumentados. Ausência de urobilinogênio na urina e nas fezes. Níveis séricos elevados de colesterol (habitualmente > 300 mg/dℓ), sem redução dos ésteres. Outras provas de função hepática estão geralmente normais. Ver Glicoproteína-2 Sérica.

Hematologia: prolongamento do TP; normal após administração por via intravenosa de vitamina K.

Outros: a estimulação com secretina-colecistocinina evidencia a obstrução do ducto, quando a intubação duodenal revela um volume diminuído do conteúdo duodenal (< 10 mℓ/período de coleta de 10 min), com níveis de bicarbonato e enzimas habitualmente normais no conteúdo duodenal. A destruição acinar (como a que ocorre na pancreatite) apresenta um volume normal (20 a 30 mℓ/período de coleta de 10 min), porém os níveis de bicarbonato e enzimas podem estar diminuídos. Observa-se a ocorrência de anormalidade no volume, nível de bicarbonato ou em ambos em 60 a 80% dos pacientes com pancreatite ou câncer. Nos pacientes com carcinoma, o resultado do teste depende da extensão relativa e da combinação de destruição acinar e obstrução ductal.

Histologia: o exame citológico do conteúdo duodenal revela células malignas em 40% dos pacientes. Podem-se detectar células malignas em até 80% dos pacientes com câncer periampular.

Dispepsia e doença ulcerosa péptica

► Definição

- A dispepsia abrange uma grande variedade de manifestações digestivas altas, incluindo dor ou desconforto abdominal superior, náuseas, distensão, pirose, saciedade precoce, regurgitação e eructação
- A dispepsia não ulcerativa é definida como dor ou desconforto abdominal persistente ou recorrente na parte superior do abdome, sem qualquer explicação estrutural ou bioquímica definida. Por definição, a dispepsia não ulcerativa é um diagnóstico de exclusão. Os possíveis mecanismos envolvem dismotilidade do estômago ou do intestino delgado, aumento da sensibilidade visceral, alteração dos reflexos intestinais ou gástricos e transtorno psicológico
- Doença ulcerosa péptica (DUP)
 - A dor abdominal epigástrica é o sintoma mais comum. A dor não se irradia e é descrita como “lancinante” ou “contração de fome”. A dor, que ocorre 1 a 2 h após as refeições, é tipicamente aliviada pela ingestão de alimento ou por antiácidos
 - A dor noturna é mais específica da DUP e deve-se ao aumento fisiológico da secreção de ácido, que ocorre nas primeiras horas da manhã
 - Assintomática
 - Os pacientes com DUP induzida por AINE são frequentemente assintomáticos.
 - Até 60% dos pacientes que apresentam sangramento como complicação da DUP também são assintomáticos
- Tipicamente, a dispepsia é uma condição recidivante crônica. Entre 65% e 86% dos pacientes com dispepsia apresentam sintomas dispépticos, pelo menos de modo intermitente, 2 a 3 anos após a apresentação inicial. A longa duração dos sintomas e sintomas intermitentes também pode ocorrer na DUP e esofagite; por conseguinte, essas características não são tão tranquilizadoras em relação à ausência de patologia
- A doença por refluxo gastroesofágico (DRGE) e a dispepsia apresentam sinais e sintomas semelhantes. O refluxo gastroesofágico é um processo fisiológico normal, que ocorre diariamente em todos os indivíduos. DRGE (manifestada clinicamente como pirose)
- A infecção por *Helicobacter pylori* está claramente implicada na etiologia da DUP recorrente; contudo, seu papel na dispepsia não ulcerativa permanece incerto. Entre 30% e 60% dos pacientes com dispepsia não ulcerativa abrigam *H. pylori*. Entretanto, a prevalência na população geral também é alta.

► Testes recomendados

- Pode não haver necessidade de investigação laboratorial em pacientes com menos de 45 anos de idade que apresentam exame anormal e ausência de indicadores de doença orgânica. A etiologia da dispepsia é apresentada na Tabela 6.3

Tabela 6.3	Diagnóstico diferencial da dispepsia.
Doença estrutural envolvendo o estômago ou o esôfago	
Doença ulcerosa péptica [15 a 25% dos casos] Esofagite por refluxo (5 a 15% dos casos) Câncer gástrico ou de esôfago (< 2% dos casos) Doença infiltrativa Gastrite eosinofílica Doença de Crohn Sarcoidose	
Outras doenças relacionadas com o trato gastrointestinal	
Cálculos biliares Pancreatite crônica ou câncer do pâncreas Doença celíaca Intolerância a lactose Hepatoma	
Medicamentos	
Anti-inflamatórios não esteroides Digitálico Teofilina Eritromicina Álcool etílico Cafeína Nicotina	
Outras causas possíveis	
Hipotireoidismo Hipercalcemia Angina intestinal Gravidez Dispepsia não ulcerativa*	

*Ocorre dispepsia não ulcerativa em até 60% dos casos, porém o diagnóstico exige a exclusão de outras entidades diagnósticas.

- Em pacientes de mais idade com risco aumentado, a pesquisa laboratorial mínima deve incluir HC, eletrólitos, cálcio e bioquímica hepática
- Provas de função da tireoide, hCG, amilase e exame de fezes devem ser solicitados se a anamnese ou os achados no exame físico forem sugestivos de outras patologias
- **Outros exames**
 - **Endoscopia digestiva alta** [esofagogastroduodenoscopia (EGD)]: na maioria dos casos, trata-se do exame de primeira escolha quando há necessidade de uma maior avaliação da dispepsia, incluindo a possibilidade de obter biopsias. Até dois terços das endoscopias são totalmente normais em pacientes com menos de 45 anos de idade. Por conseguinte, é mais bem recomendada para pacientes de idade mais avançada e pacientes mais jovens com sintomas clássicos
 - **SEED**: esse exame é menos acurado do que a endoscopia alta e não pode oferecer um diagnóstico histológico. É mais bem reservado para situações nas quais não se dispõe de endoscopista, para pacientes que recusam submeter-se à endoscopia ou que apresentam baixa probabilidade de doença antes do exame e situações nas quais a endoscopia pode ser considerada insegura
- **Teste para *H. pylori***
- **Pesquisa de esvaziamento gástrico**: a cintigrafia gástrica e a manometria gastroduodenal geralmente não influenciam o tratamento clínico e são reservadas para pacientes com exames laboratoriais e EGD normais, mas que continuam apresentando vômitos frequentes ou prolongados, sugestivos de distúrbio de motilidade. Mesmo nesses casos, deve-se provavelmente tentar um tratamento empírico inicial com agentes procinéticos. Distúrbios da vesícula biliar (ver Obstrução Extra-hepática Biliar Completa).

Fibrose cística do pâncreas (mucoviscidose)

Principais exames: alcalose metabólica hipoclorêmica e hipopotassemia. A eletroforese das proteínas séricas revela aumento da IgG e da IgA com doença pulmonar progressiva; a IgM e a IgD não estão apreciavelmente aumentadas. O nível sérico de albumina está frequentemente diminuído (devido à hemodiluição em decorrência do *cor pulmonale*; pode ocorrer antes de o comprometimento cardíaco ser clinicamente aparente). Os níveis séricos de cloreto, sódio, potássio, cálcio e fósforo estão normais, a não ser que ocorram complicações (p. ex., doença pulmonar crônica com acúmulo de CO₂; perda maciça de sal devido à sudorese pode causar hiponatremia). Os eletrólitos urinários estão normais. Perda excessiva de eletrólitos no suor e nas fezes. Comprometimento da intolerância à glicose em cerca de 40% dos pacientes com glicosúria; a hiperglicemia precede o DM em 8% dos casos. Desnutrição proteico-calórica, hipoproteinemia; má absorção de gordura com deficiência de vitamina. As fezes e o líquido duodenal demonstram ausência de digestão de tripsina da gelatina do filme de raios X; teste de triagem útil em crianças de até 4 anos de idade; redução da produção de quimiotripsina.

Achados da saliva: a saliva submandibular é mais turva, com concentrações aumentadas de cálcio, proteína total, amilase, cloreto e sódio, mas não de potássio. Em geral, essas alterações não são encontradas na saliva da glândula parótida.

Outros achados: doença hepática franca, incluindo cirrose, esteatose hepática, estenose dos ductos biliares e colelitíase, em $\leq 5\%$ dos casos. Íleo meconial nos primeiros meses de vida. Pancreatite crônica ou aguda e recorrente. A frequência de insuficiência pancreática com 1 ano de idade é $> 90\%$; nos adultos, é $> 95\%$. Incidência aumentada de cânceres do trato GI. As anormalidades do trato GU, com aspermia em 98% dos casos, devido a alterações obstrutivas nos ductos deferentes e nos epidídimos, são confirmadas por biopsia testicular.

Macroamilasemia

► Definição

Complexo de amilase com IgA, IgG ou outras proteínas plasmáticas de alto peso molecular, que não pode ser filtrado pelo glomérulo, em virtude de seu grande tamanho.

► Achados laboratoriais

Principais exames: a lipase sérica está normal; razão entre amilase pancreática e salivar normal. A excreção urinária de amilase está normal ou baixa. Amilase sérica *persistentemente* elevada (frequentemente uma a quatro vezes o normal) sem causa aparente. Uma razão de depuração da amilase-creatinina $< 1\%$ com função renal normal é muito útil para esse diagnóstico; deve levar o médico a suspeitar desse diagnóstico. A macroamilase é identificada no soro por filtração em gel especial ou por técnica de ultracentrifugação.

► Limitações

- A macroamilase pode ser encontrada em cerca de 1% dos pacientes selecionados aleatoriamente e em 2,5% dos indivíduos com níveis séricos aumentados de amilase. Os mesmos achados também podem ocorrer em pacientes com hiperamilasemia de peso molecular normal, em que o excesso de amilase consiste, principalmente, na isoamilase dos tipos 2 e 3 das glândulas salivares.

Pancreatite

Pancreatite aguda

► Achados laboratoriais

Lipase: os níveis séricos de lipase aumentam dentro de 3 a 6 h, com pico em 24 h, retornando, habitualmente, a valores normais no decorrer de um período de 8 a 14 dias. É superior à amilase; os níveis aumentam em maior grau e podem permanecer elevados por até 14 dias após a normalização da amilase. Em pacientes com sinais de pancreatite aguda, existe uma alta probabilidade de pancreatite (especificidade clínica = 85%) quando os níveis de lipase são ≥ 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN), se houver alteração significativa dos valores com o passar do tempo, e se as alterações da amilase e da lipase forem concordantes. (*Os níveis séricos de lipase devem ser sempre determinados toda vez que a amilase for medida.*) A lipase urinária não tem utilidade clínica. Foi sugerido que uma razão lipase:amilase > 3 (e, particularmente > 5) indica pancreatite alcoólica, mais do que não alcoólica). Se o nível de lipase for ≥ 5 vezes o LSN, pancreatite aguda ou rejeição de órgão é altamente provável, porém improvável se for < 3 vezes o LSN (Figura 6.5).

Amilase: a elevação começa em 3 a 6 h; os níveis aumentam rapidamente dentro de 8 h em 75% dos pacientes, alcançam um valor máximo em 20 a 30 h e podem persistir por 48 a 72 h. Sensibilidade $> 95\%$ durante as primeiras 12 a 24 h. O aumento pode ser de ≤ 40 vezes o normal, porém a magnitude da elevação e da taxa de declínio não se correlaciona com a gravidade da doença, o prognóstico ou a taxa de resolução. Em pacientes com sinais de pancreatite aguda, um nível de amilase > 3 vezes o LSN ou > 600 unidades Somogyi/dℓ é muito sugestivo de pancreatite aguda. Um aumento > 7 a 10 dias sugere câncer associado de pâncreas ou pseudocisto, ascite pancreática, etiologia não pancreática. Valores altos semelhantes podem ser observados na obstrução do ducto pancreático; tendem a cair depois de vários dias. Dezenove por cento ou menos dos pacientes com pancreatite aguda (particularmente quando examinados mais de 2 dias após o aparecimento dos sintomas) apresentam valores normais, especialmente com etiologia alcoólica e maior duração dos sintomas, mesmo quando estão morrendo de pancreatite aguda. Os níveis de amilase também podem estar normais na pancreatite crônica recidivante e em pacientes com hipertrigliceridemia (interferência técnica com o teste). A amilase frequentemente está normal na pancreatite alcoólica aguda. Um abdome agudo em consequência de infarto ou perfuração GI, mais do que pancreatite aguda, é sugerido por uma elevação apenas moderada dos níveis séricos de amilase e lipase (< 3 vezes o LSN) e evidências de bacteriemia. Entre os pacientes com intoxicação alcoólica aguda, 10 a 40% apresentam níveis séricos elevados de amilase (cerca da metade é do tipo salivar); com frequência, esses pacientes têm dor abdominal, porém o nível sérico elevado de amilase é habitualmente < 3 vezes o LSN. Níveis > 25 vezes o LSN indicam um tumor metastático, mais do que pancreatite. O nível sérico de isoamilase pancreática pode distinguir elevações devido à amilase salivar, que é responsável por 25% de todos os valores elevados. (Nos indivíduos saudáveis, 40% da amilase sérica total é do tipo pancreático, enquanto 60% do tipo salivar.) Um aumento apenas discreto dos níveis séricos de amilase e lipase sugere um diagnóstico diferente de pancreatite aguda. *Muitos fármacos aumentam os níveis séricos tanto de amilase quanto de lipase.*

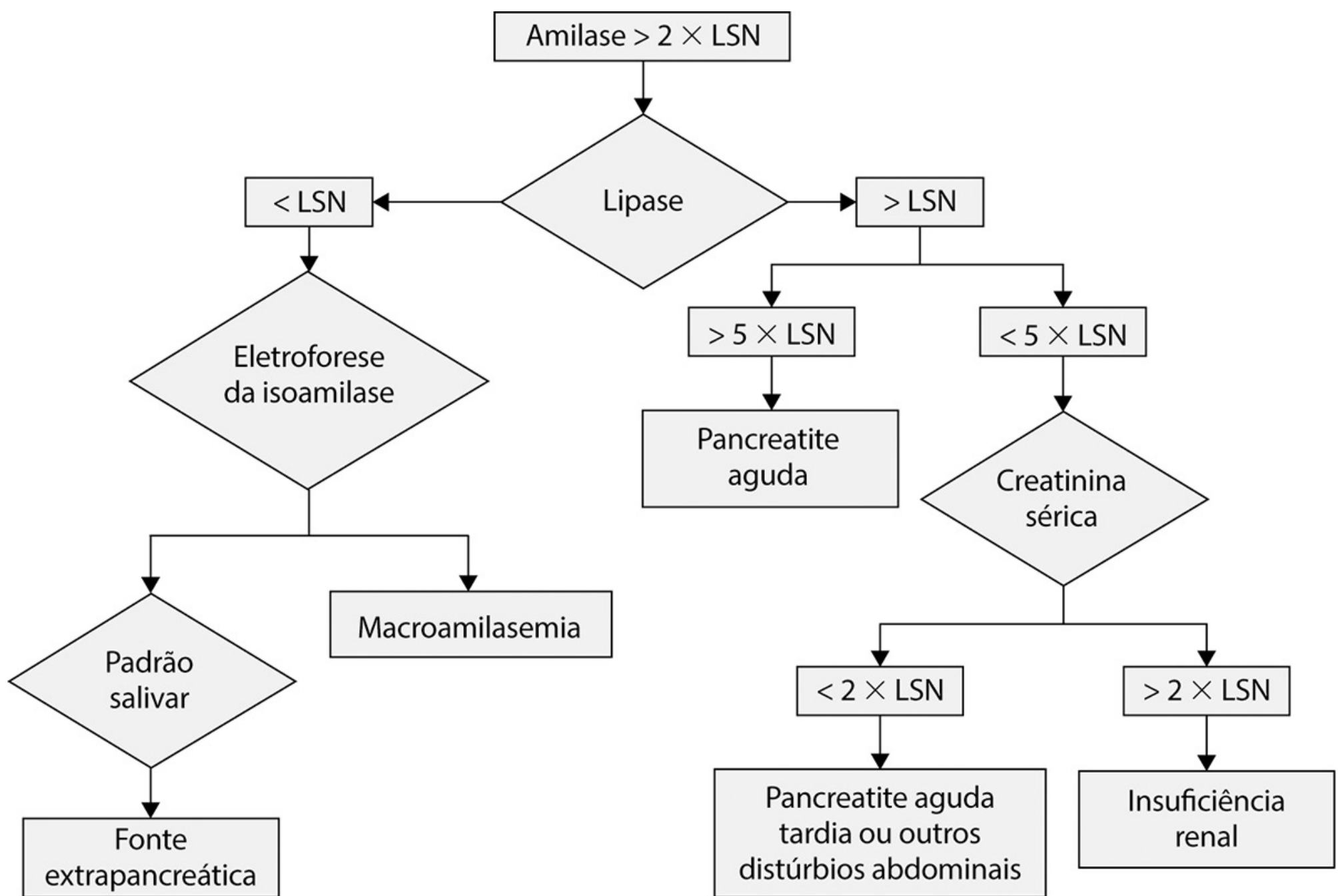


Figura 6.5 Algoritmo para níveis séricos elevados de amilase e lipase. (LSN, limite superior da normalidade.)

O aumento da amilase urinária tende a refletir as alterações séricas com um intervalo de 6 a 10 h; todavia, algumas vezes, os níveis urinários elevados são mais acentuados e de maior duração do que os níveis séricos. O nível de amilase na urina de 24 h pode estar normal, mesmo quando algumas das amostras de 1 h demonstram valores elevados. Os níveis de amilase em amostras de urina de 1 h podem ser úteis. A razão de depuração entre amilase e creatinina está aumentada ($> 5\%$) e evita o problema de amostras de urina obtidas em determinada hora; observa-se também um aumento em qualquer condição capaz de diminuir a reabsorção tubular de amilase (p. ex., queimaduras graves, CAD, insuficiência renal crônica, mieloma múltiplo, perfuração duodenal aguda). É um teste considerado inespecífico, que, hoje em dia, não é incentivado por alguns, mas ainda é recomendado.

Cálcio: os níveis séricos de cálcio apresentam-se diminuídos nos casos graves 1 a 9 dias após o início (devido à ligação a lipídios na necrose gordurosa). Em geral, a diminuição ocorre após a normalização dos níveis de amilase e lipase. Pode ocorrer tetania. *(Deve-se afastar a possibilidade de hiperparatireoidismo se o nível sérico de cálcio estiver elevado ou não cair na hiperamilasemia da pancreatite aguda.)*

Bilirrubina: os níveis séricos de bilirrubina podem estar elevados quando a pancreatite tem a sua origem nas vias biliares, porém estão habitualmente normais na pancreatite alcoólica. Os níveis séricos de ALP, ALT e AST podem aumentar e acompanhar o nível sérico de bilirrubina, em lugar dos níveis de amilase, lipase ou cálcio. Um aumento pronunciado da amilase (p. ex., $> 2.000 \text{ U/l}$) também favorece uma origem nas vias biliares. Uma flutuação $> 50\%$ nos níveis séricos de bilirrubina, ALP, ALT e AST em 24 h sugere obstrução biliar intermitente.

Tripsina: os níveis séricos de tripsina estão elevados. Em virtude de sua alta sensibilidade, um valor normal mostra-se útil para a exclusão da pancreatite aguda. Entretanto, a sua baixa especificidade (níveis aumentados em uma grande proporção de pacientes com doenças hepatobiliares, intestinais e outras doenças, bem como insuficiência renal; níveis aumentados em 13% dos pacientes com pancreatite crônica e em 50% daqueles com carcinoma pancreático) e a tecnologia RIA limitam a sua utilidade.

PCR: os níveis alcançam um pico 3 dias após o início da dor; em 48 h, a sensibilidade = 65 a 100%, com VPP = 37 a 77%. Um nível de 150 mg/l distingue entre doença leve e grave

• **Critérios laboratoriais para doença grave ou preditor de mortalidade:**

- $\text{PaO}_2 < 60 \text{ } \mu\text{mol/l}$
- Creatinina $> 2 \text{ mg/dl}$ após reidratação
- Nível de glicemia $> 250 \text{ mg/dl}$
- Hemoconcentração ($\text{Ht} > 47\%$ ou ausência de diminuição dentro de 24 h após a admissão); todavia, o Ht pode estar diminuído na pancreatite hemorrágica grave
- Hemorragia digestiva $> 500 \text{ ml/24 h}$
- Presença, volume e cor do líquido peritoneal
- A metemalbumina pode estar aumentada no soro e no líquido ascítico (LA) na pancreatite hemorrágica (grave), mas não edematosa (leve); pode possibilitar a diferenciação dessas duas condições, porém não é útil no diagnóstico de pancreatite aguda
- A contagem de leucócitos está discreta a moderadamente aumentada ($10.000 \text{ a } 20.000/\mu\text{l}$)
- Ocorre glicosúria em 25% dos pacientes
- Podem ocorrer hipopotassemia, alcalose metabólica ou acidose láctica
- **Achados laboratoriais devido a condições predisponentes (que podem ser múltiplas):**
 - O consumo abusivo de álcool é responsável por cerca de 36% dos casos
 - A doença das vias biliares responde por 17% dos casos
 - O tipo idiopático é responsável por $> 36\%$ dos casos
 - Infecções (particularmente virais, como caxumba e vírus Coxsackie, CMV e AIDS)
 - O traumatismo e os fatores pós-operatórios respondem por $> 8\%$ dos casos
 - Os fármacos (p. ex., esteroides, tiazídicos, azatioprina, estrogênios, sulfonamidas; crianças em uso de ácido valproico) são responsáveis por $> 5\%$ dos casos
 - A hipertrigliceridemia (hiperlipidemia – tipos V, I, IV) compreende 7% dos casos
 - Hipercalemia de qualquer etiologia

- Tumores (pâncreas, ampola)
- Anormalidades anatômicas da região da ampola que causam obstrução (p. ex., pâncreas anular, doença de Crohn, divertículo duodenal)
- Hereditariedade
- Insuficiência renal; transplante renal
- Diversos (p. ex., colagenoses, gravidez, isquemia, picadas de escorpião, obstrução do ducto pancreático por parasitos [*Ascaris*, trematódeo], síndrome de Reye, hepatite fulminante, hipotensão grave, embolização por colesterol)
- **Achados laboratoriais devido a complicações:**
 - Pseudocistos do pâncreas
 - Infecção ou abscesso pancreáticos diagnosticados pelo aumento da contagem de leucócitos, coloração de Gram e cultura de aspirado
 - Polisserosite (superfícies peritoneal, pleural, pericárdica e sinovial). A ascite pode apresentar um líquido turvo ou sanguinolento ou com cor de “suco de ameixa”, de 0,5 a 2,0ℓ de volume, com nível aumentado de amilase superior ao valor da amilase sérica. Não há bile evidente (diferentemente da úlcera perforada). A coloração de Gram não revela nenhuma bactéria (ao contrário do infarto intestinal). Nível de proteína > 3 g/dℓ e acentuado aumento da amilase
 - Pode ocorrer síndrome de angústia respiratória do adulto (com derrame pleural, exsudato alveolar ou ambos) em cerca de 40% dos pacientes; verifica-se hipoxemia arterial
 - CID
 - Choque hipovolêmico
 - Outros.

► Achados laboratoriais com valor prognóstico

- Na internação
 - Contagem de leucócitos > 16.000/μℓ
 - Nível de glicemia > 200 mg/dℓ
 - Nível sérico de LDH > 350 U/ℓ
 - Nível sérico de AST > 250 unidades/ℓ
 - Idade > 55 anos
- Dentro de 48 h
 - Diminuição de > 10% no Ht
 - Nível sérico de cálcio < 8,0 mg/dℓ
 - Aumento da ureia > 5 mg/dℓ
 - pO₂ arterial < 60 mmHg
 - Acidose metabólica com déficit de base > 4 mEq/ℓ
- Taxa de mortalidade
 - 1%, se houver 3 sinais positivos
 - 15%, se houver 3 a 4 sinais positivos
 - 40%, se houver 5 a 6 sinais positivos
 - 100%, se houver ≥ 7 sinais positivos
- O grau de elevação da amilase não tem importância prognóstica
- A TC, a RM e a ultrassonografia são úteis para confirmar o diagnóstico ou identificar causas ou outras condições.

► Leitura sugerida

Papachristou GI, Whitcomb DC. Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis. *Clin Lab Med.* 2005;25:17.
Ranson JHC. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol.* 1982;77:633.
Whitcomb DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2006;354:2142.

Pancreatite crônica

- Ver também Má absorção.

► Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais são, com frequência, normais.

Exames de imagem: a TC, a ultrassonografia e a CPRE são mais acuradas para o diagnóstico e o estadiamento da pancreatite crônica. A cintigrafia do pâncreas (com selênio) fornece achados variáveis em diferentes clínicas.

Teste de colecistocinina-secretina: mede o efeito da administração por via intravenosa de colecistocinina e secretina sobre o volume, a concentração de bicarbonato e o débito de amilase do conteúdo duodenal e aumento dos níveis séricos de lipase e amilase. Trata-se do teste mais sensível e mais confiável (padrão-ouro) para o diagnóstico de pancreatite crônica, particularmente nos estágios iniciais. Todavia, é tecnicamente difícil e, com frequência, não é realizado de modo acurado; deve-se evitar a contaminação com material gástrico. Observa-se a ocorrência de alguma anormalidade em > 85% dos pacientes com pancreatite crônica. O débito de amilase constitui a anormalidade mais frequente. Quando todos os três parâmetros estão anormais, observa-se uma maior frequência de anormalidade nos testes listados a seguir:

- Conteúdo duodenal normal
 - Volume: 95 a 235 mℓ/h
 - Concentração de bicarbonato: 74 a 121 mEq/ℓ
 - Débito de amilase: 87.000 a 276.000 mg
- Os níveis séricos de amilase e de lipase aumentam após a administração de colecistocinina e de secretina em cerca de 20% dos pacientes com pancreatite crônica. Esses valores estão mais frequentemente anormais quando o conteúdo duodenal está normal. Os níveis séricos de lipase e amilase normalmente não ultrapassam os limites normais
- Os níveis séricos de amilase e lipase em jejum estão aumentados em 10% dos pacientes com pancreatite crônica.

Teste de pancreolauril sérico: o dilaurato de fluoresceína, administrado com o café da manhã, é submetido à ação de uma enzima colesterol éster hidrolase específica do pâncreas, que libera a fluoresceína, a qual é absorvida pelo intestino e medida no soro; o teste é precedido pela administração de secretina e seguido de metoclopramida. S/E = 82%/91%. (Dominguez-Munoz JE, Malferteiner P. Optimized serum pancreolauryl test for differentiating patients with and without chronic pancreatitis. *Clin Chem* 1998;44:869.)

Teste de tolerância à glicose (TTG): em 65% dos pacientes com pancreatite crônica e diabetes franco em > 10% dos pacientes com pancreatite crônica recidivante. Quando o TTG está normal e o paciente apresenta esteatorreia, deve-se pesquisar outra causa distinta do pâncreas.

Achados laboratoriais devido à má absorção: ocorre quando há perda de mais de 90% da função exócrina

- O teste da bentiromida está habitualmente anormal na insuficiência pancreática moderada a grave, porém frequentemente está normal nos casos incipientes

- O teste de Schilling pode revelar má absorção discreta de vitamina B₁₂ (não é mais realizado)
- O teste de tolerância à xilose e a biopsia do intestino delgado geralmente não são realizados, porém são normais
- A determinação química da gordura fecal demonstra a existência de esteatorreia. É mais sensível do que os testes que utilizam trioleína I¹³¹.
- O teste com trioleína I¹³¹ fornece um resultado anormal em um terço dos pacientes com pancreatite crônica
- O teste de tolerância ao amido mostra-se anormal em 25% dos pacientes com pancreatite crônica.

Achados laboratoriais devido a pancreatite crônica e insuficiência exócrina pancreática:

- Álcool etílico em 60 a 70%
- Idiopática em 30 a 40%
- Obstrução do ducto pancreático (p. ex., traumatismo, pseudocisto, pâncreas bífido, câncer ou obstrução do ducto ou da ampola)
- Outras causas ocasionais (p. ex., FC, hiperparatireoidismo primário, hereditariedade, desnutrição, diversas condições [síndrome de Z-E, síndrome de Shwachman, deficiência de alfa₁-antitripsina, deficiência de tripsinogênio, deficiência de enteroquinase, hemocromatose, hiperalimentação parenteral]).

Pseudocisto do pâncreas

► Achados laboratoriais

Exames de imagem: detectado por ultrassonografia ou TC.

Principais exames: o nível sérico de bilirrubina conjugada está elevado (> 2 mg/dℓ) em 10% dos pacientes. Ocorre aumento do nível sérico de ALP em 10% dos pacientes. O nível de glicemia em jejum está aumentado em < 10% dos pacientes.

Estimulação com secretina-pancreozimina: o conteúdo duodenal geralmente demonstra níveis diminuídos de bicarbonato (< 70 mEq/ℓ), porém com volume normal e conteúdo normal de amilase, lipase e tripsina.

Achados no líquido do cisto pancreático: a alta viscosidade do líquido e níveis elevados de CEA indicam diferenciação mucinosa e excluem a possibilidade de pseudocisto, cistadenoma seroso, outros cistos não mucinosos ou tumores císticos. As enzimas pancreáticas, a esterase leucocitária e NB/70K estão aumentados no líquido do pseudocisto. CA 72-4, CA 15-3 e antígeno polipeptídico tecidual aumentados são marcadores de neoplasia maligna; se todos estiverem baixos, existe maior probabilidade de pseudocisto ou cistadenoma seroso. CA 125 está elevado no cistadenoma seroso.

Outros: são observados achados laboratoriais devido a condições que precedem a pancreatite aguda (p. ex., alcoolismo, traumatismo, úlcera duodenal, colelitíase), infecção, perfuração e hemorragia por erosão de vaso sanguíneo ou dentro de uma víscera.

► Leitura sugerida

Ferry GD. Causes of acute abdominal pain in children. www.uptodate.com, May, 2009.

Khan F, Sachs H, Pechet, L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Penner RM, Majumdar SR. Diagnostic approach to abdominal pain in adults. www.uptodate.com, May, 2009.

► HEMORRAGIA DIGESTIVA

Hemorragia digestiva alta (adulto)

► Definição

A hemorragia digestiva alta é definida como o sangramento que se origina acima do ligamento de Treitz. Trata-se da emergência clínica mais comum para gastroenterologistas. A taxa de mortalidade é de cerca de 8% e habitualmente não é causada por exsanguinação, mas pelo efeito adverso sobre condições comórbidas.

► Quando suspeitar

O paciente pode apresentar estigmas de perda crônica de sangue (anemia e sinais/sintomas relacionados) ou perda sanguínea aguda (fraqueza ou síncope).

Triagem. Atualmente costuma ser preconizada a triagem de lesões ulceradas assintomáticas do trato GI, particularmente à procura de carcinoma de cólon e grandes adenomas.

► Diagnóstico diferencial da hemorragia digestiva alta (Tabela 6.4)

- A DUP (ver discussão do abdome agudo, na seção Dor abdominal) (40 a 50% dos pacientes) está associada a fatores de risco, incluindo infecção por *H. pylori*, uso de AINE, estresse e aumento do ácido gástrico. Responde pela ocorrência de gastrite em 10% dos pacientes e esofagite em 6% dos casos associados a refluxo gastroesofágico (DRGE). Os fatores de risco para o sangramento relacionado com estresse incluem insuficiência respiratória e coagulopatia. A hipertensão portal e as varizes (18% dos pacientes) indicam a gravidade da cirrose subjacente do paciente. Esses pacientes apresentam uma taxa de mortalidade associada de 50%, mesmo após o controle da hemorragia
- As lacerações de Mallory-Weiss (5% dos pacientes) ocorrem na porção distal do esôfago, no local da junção gastroesofágica, habitualmente após um episódio de ânsia de vômito. As lacerações, em sua maioria, cicatrizam sem qualquer complicação dentro de 24 a 48 h. O diagnóstico é estabelecido por avaliação endoscópica, ocasião em que podem ser utilizadas intervenções terapêuticas, além de estratificar o risco de novo sangramento
- Neoplasias do esôfago e do estômago são responsáveis por < 5% de todos os casos de sangramento grave. Em geral, trata-se de uma manifestação tardia, que constitui um sinal de prognóstico negativo. Raramente, os tumores metastatizam para a mucosa gástrica
- Terapia anticoagulante: ocorre hemorragia digestiva em 3 a 4% dos pacientes tratados com anticoagulantes; pode ser espontânea ou secundária a doença não suspeita (p. ex., úlcera péptica, carcinoma, divertículos, hemorroidas). Ocasionalmente ocorre hemorragia na parede intestinal, com íleo secundário. O TP pode estar dentro da faixa terapêutica ou, mais comumente, está prolongado. A ação da varfarina (Coumadin®) é potencializada pela administração de ácido acetilsalicílico (AAS), antibióticos, fenilbutazona e tiroxina e por drenagem do ducto colédoco com tubo em T, sobretudo quando existe doença pancreática
- Sangramento oculto
- A síndrome de Rendu-Osler-Weber está associada a telangiectasia dos lábios, mucosa oral e pontas dos dedos das mãos. A lesão de Dieulafoy correlaciona-se com dilatação de vaso submucoso aberrante, que provoca erosão da mucosa sobrejacente na ausência de úlcera. Deve-se suspeitar dessa condição no paciente com episódios recorrentes de sangramento GI alto não diagnosticado (sangramento GI em 10 a 40% dos pacientes).

Tabela 6.4

Diagnóstico diferencial da hemorragia digestiva alta.

- Doença ulcerosa péptica (40 a 50%; idiopática, induzida por fármacos, toxinas ou estresse, relacionada com infecção, associada à síndrome de Zollinger-Ellison)
- Esofagite erosiva, gastrite e duodenite em 25% dos casos
- Hipertensão portal e varizes (10 a 15%; esofágicas, gástricas, duodenais e gastropatia hipertensiva portal)
- Laceração de Mallory-Weiss (5%)
- Causas raras: malformações atriovenosas, síndrome de Rendu-Osler-Weber, estômago em melancia (ectasia vascular do antro gástrico), lesão de Dieulafoy, úlcera estomal, neoplasias (benignas, primárias e malignas metastáticas), doença do tecido conjuntivo (esclerodermia, síndrome de Ehlers-Danlos), fístula entérica aórtica, hemobilia, gastrite urêmica, corpo estranho.

► Causas

- Massa (p. ex., carcinoma, adenoma). Além da principal causa de sangramento, 50% dos pacientes apresentam uma lesão adicional que pode causar hemorragia

(particularmente úlcera duodenal, varizes esofágicas, hérnia de hiato). Quando existem lesões do trato GI previamente identificadas, 40% dos pacientes apresentam sangramento de uma lesão totalmente diferente

- Inflamação (p. ex., DII, doença de Crohn, esofagite erosiva)
- Distúrbios vasculares (p. ex., varizes, hemangioma)
- Infecções (p. ex., TB, amebíase, ancilostomíase, tricuriase, estrogiloidíase, ascaridíase)
- Outros locais (p. ex., hemoptise, epistaxe, orofaringe)
- Outras (p. ex., factícia, coagulopatias, corrida de longa distância)
- Pesquisa de sangue oculto nas fezes (ver p. 264).

► Achados laboratoriais

- Avaliação inicial: avaliar a magnitude da perda de sangue (hemograma completo, sinais vitais)
 - Verificar a coagulação (TP, TTP, plaquetas) e outros exames para excluir um distúrbio hemorrágico adquirido ou congênito
 - Tipagem sanguínea e prova cruzada de um número apropriado de unidades para a gravidade do sangramento
- A esofagogastroduodenoscopia (EGD) é o procedimento preferido para pacientes que apresentam hemorragia digestiva aguda. As vantagens da EGD precoce incluem:
 - Confirmação ou modificação do diagnóstico funcional, proposto pela anamnese e pelo exame físico
 - Instituição de medidas terapêuticas, que reduzem as necessidades de transfusão e de cirurgia
 - Evitar potencialmente a necessidade de hospitalização
 - Em pacientes com deficiência de ferro, recomendar a endoscopia alta e baixa, juntamente com investigação diagnóstica de doença celíaca.

► Limitações

- É pouco provável que ocorra sangramento em adenomas com < 2 cm no maior diâmetro. Hemorragia digestiva alta tem menos tendência a produzir um resultado positivo que a hemorragia digestiva baixa
- A corrida de longa distância está associada a teste de guáico positivo em $\leq 23\%$ dos atletas
- As fezes podem ter aspecto macroscópico normal, com hemorragia digestiva de 100 mL/dia
- A melena consistente exige 150 a 200 mL de sangue no estômago.

Hemorragia digestiva baixa aguda (adulto)

► Considerações gerais

- A hemorragia digestiva baixa é habitualmente definida como o sangramento cuja origem está abaixo do ligamento de Treitz
- Se a avaliação inicial não diferenciar claramente as fontes altas e baixas de hemorragia digestiva, deve-se proceder a uma avaliação do sistema digestório alto, visto que ele constitui uma fonte mais comum de hemorragia digestiva maciça.

► Diagnóstico diferencial de hemorragia digestiva baixa (Tabela 6.5)

- Angiodisplasia. Nos pacientes idosos, a angiodisplasia é diagnosticada com frequência proporcionalmente maior. A angiodisplasia não é visualizada por enema baritado. O sangramento tende a ser autolimitado e, com frequência, tem a sua origem no cólon direito
- Patologia anorretal benigna. Em pacientes mais jovens (< 35 anos de idade), a patologia anorretal benigna (p. ex., sangramento hemorroidário) constitui a etiologia mais comum
- Diverticulose. Menos de 33% dos pacientes com diverticulose apresentam sangramento significativo. Tipicamente, o sangramento é indolor e ocorre na ausência de diverticulite. Embora os divertículos estejam mais comumente localizados no lado esquerdo do cólon, as lesões do lado direito respondem por uma porção significativa de sangramento diverticular
- Os pólipos no câncer de cólon são observados em 19% dos pacientes com mais de 50 anos de idade que apresentam hemorragia digestiva baixa
- A coagulopatia causa habitualmente sangramento em pacientes com condição GI associada. Por conseguinte, o paciente com coagulopatia sempre precisa de investigação mais detalhada
- Deve-se suspeitar de hemorragia digestiva alta em pacientes que apresentam hematoquezia
- A possibilidade de hemorroidas e diarreia sanguinolenta por inflamação precisa ser excluída.

Tabela 6.5

Diagnóstico diferencial de hemorragia digestiva baixa.

- Diverticulose (aproximadamente 33%)
- Angiodisplasia (aproximadamente 28%)
- Neoplasia (benigna e maligna, aproximadamente 19%)
- Colite (ulcerativa, de Crohn, isquêmica, pseudomembranosa, doença infecciosa, exposição à radiação aproximadamente 18%)
- Hemorroidas (aproximadamente 3%)
- Causas menos comuns:
 - Úlceras solitárias
 - Anti-inflamatórios não esteroides
 - Lagos venosos
 - Nevos azuis
 - Ulcerações anastomóticas e linhas de sutura
 - Traumatismo mecânico
 - Pós-biopsia ou polipectomia
 - Coagulopatia e terapia de anticoagulação
 - Doença autoimune (p. ex., vasculite reumatoide, púrpura de Henoch-Schönlein)

► Avaliação diagnóstica

- Avaliação inicial
 - Verifique o coagulograma (TP, TTP, plaquetas, HC, ureia sanguínea, creatinina). O sangramento em pacientes urêmicos com angiodisplasia pode resultar de coagulopatia adquirida
 - Tipagem sanguínea e prova cruzada de um número de unidades apropriado para a intensidade da perda sanguínea

- Exames endoscópicos (pressupondo que a ocorrência de hemorragia digestiva alta foi descartada pela obtenção de líquido biliar não sanguinolento via lavagem nasogástrica)
 - A anosopia pode ser realizada para descartar a possibilidade de sangramento hemorroidário em pacientes apropriadamente selecionados
 - A colonoscopia identifica a fonte do sangramento em aproximadamente 80% dos pacientes e também ajuda a controlar o sangramento em até 40% dos casos. Outra vantagem inclui auxiliar na avaliação pré-operatória
- Neoplasias de cólon: presença de sangue nas fezes (oculto ou macroscópico). A pesquisa de sangue oculto nas fezes, realizada uma vez ao ano, detecta < 50% dos cânceres e 10% dos adenomas.

Hemorragia digestiva, intestino delgado

- O intestino delgado é um local incomum de hemorragia, representando apenas 3 a 5% dos casos de hemorragia digestiva. Em geral, os pacientes apresentam perda oculta de sangue e podem ter evidências de melena ou hematoquezia.

► Diagnóstico diferencial de sangramento oriundo do intestino delgado (Tabela 6.6)

- A angiodisplasia é responsável pela maioria dos casos de sangramento do intestino delgado (70 a 80%). O sangramento pode ser ativo ou oculto. Um episódio isolado de sangramento não exige tratamento, visto que as lesões habitualmente não voltam a sangrar (cerca de 50% dos casos). A angiodisplasia pode ser um achado incidental, que precisa ser documentado para ser considerado como fonte de perda de sangue
- Os tumores são responsáveis por 5 a 10% dos casos de sangramento do intestino delgado. Desses tumores, um terço é benigno (mais comumente, leiomioma e adenomas), enquanto dois terços são malignos (45% consistem em adenocarcinomas, habitualmente do duodeno, 30% são constituídos por carcinoides, 14% consistem em linfomas e 11%, em leiomiossarcoma). As três neoplasias malignas mais comuns geralmente estão associadas a perda crônica de sangue. Além disso, pode ocorrer doença metastática, mais comumente de melanoma e câncer de mama.

Tabela 6.6

Diagnóstico diferencial do sangramento oriundo do intestino delgado.

- Angiodisplasia
- Tumores do intestino delgado
- Causas menos comuns:
 - Doenças ulcerativas (mais comumente doença de Crohn)
 - Divertículo de Meckel (a causa em dois terços dos homens com menos de 30 anos de idade)
 - Síndrome de Zollinger-Ellison (provoca ulcerações)
 - Infecções (p. ex., tuberculose, sífilis, febre tifoide, histoplasmose)
 - Medicamentos (p. ex., potássio, anti-inflamatórios não esteroides, 6-mercaptopurina)
 - Vasculite
 - Enterite por radiação (pode ocorrer lesão nos 6 a 24 meses após exposição, em consequência de vasculite oclusiva)
 - Divertículos jejunais (sangramento efetivo em < 5%; todavia, o sangramento é habitualmente maciço, com taxa de mortalidade de até 20%)
 - Lesões vasculares (varizes, ectasias venosas, telangiectasias, hemangiomas, malformações atriovenosas)

► Achados laboratoriais

- As radiografias simples de abdome podem revelar sinais de obstrução sugestivos de estenose ou tumor, porém não são provavelmente diagnósticos
- Radiografia contrastada
 - A seriografia do intestino delgado tem baixo rendimento na identificação da fonte de sangramento (*i. e.*, taxa de detecção de 5%). Essa taxa pode aumentar para 10% com o uso de enteróclise. Se a fonte de sangramento for uma neoplasia maligna do intestino delgado, o rendimento é consideravelmente melhor
 - Os exames baritados não conseguem diagnosticar angiodisplasia, mas podem ser úteis na identificação de lesões expansivas e defeitos da mucosa
 - Apesar do baixo rendimento diagnóstico, a radiografia contrastada é o exame inicial no paciente com suspeita de sangramento do intestino delgado (*i. e.*, quando a avaliação do trato GI superior e inferior não é diagnóstica)
- Exames endoscópicos
 - A EGD de rotina alcança a junção da segunda e da terceira porção do duodeno
 - A enteroscopia com duplo balão (enteroscopia *push*) convencional (enteroscópio dedicado ou colonoscópio pediátrico) pode alcançar a porção proximal do jejuno. O rendimento com a enteroscopia com duplo balão varia de 24 a 75% na detecção de uma fonte de sangramento. A enteroscopia com duplo balão (enteroscopia *push*) também tem valor terapêutico
 - A enteroscopia por sonda é um procedimento mais recente, que está sendo desenvolvido para visualizar todo o jejuno e o íleo. Trata-se de um instrumento de fibra óptica flexível introduzido no intestino por peristalse. Não é um procedimento rotineiramente disponível, e o seu uso é mais bem reservado para os pacientes com condições comórbidas que podem impossibilitar a enteroscopia intraoperatória (videoendoscopia por cápsula)
- A angiografia detecta uma taxa de sangramento de 0,5 mL/min. Consegue identificar o local de sangramento em 50 a 72% dos casos se o sangramento for maciço, porém em apenas 25 a 50% dos casos se o sangramento for lento. Tem baixo rendimento no diagnóstico das angiodisplasias e tumores
- Cintigrafia
 - A cintigrafia com tecnécio 99 pode detectar a ocorrência de sangramento em uma taxa de apenas 0,1 mL/min. À semelhança da angiografia, tem apenas valor no estabelecimento de sangramento ativo. Pode definir uma área geral de sangramento, porém é incapaz de identificar a fonte precisa
 - A cintigrafia com tecnécio 99, que é captado pela mucosa gástrica ectópica no divertículo de Meckel, não tem utilidade quando o divertículo não contém mucosa gástrica
- Avaliação cirúrgica
 - A enteroscopia intraoperatória é um procedimento pelo qual o intestino é manualmente avançado em um endoscópio. Trata-se da maneira mais comum de examinar todo o intestino delgado. Mostra-se bem-sucedida na identificação de uma fonte hemorrágica em 83 a 100% dos casos
 - A cirurgia exploratória é frequentemente considerada em pacientes com sangramento GI recorrente de origem incerta. A exploração simples tem baixa taxa de sucesso, com rendimento diagnóstico de apenas 10% se não for acompanhada de outras avaliações (*i. e.*, enteroscopia)
- Abordagem por etapas para avaliação. Em um estudo de 77 pacientes, o intervalo entre a apresentação e o estabelecimento do diagnóstico foi > 20 meses, devido à natureza relativamente assintomática das condições e à dificuldade em avaliar as fontes de sangramento no intestino delgado
- Determinar a origem do sangramento
 - Em pacientes com avaliação não diagnóstica do trato GI inferior e superior, é necessário efetuar uma avaliação do intestino delgado
 - Uma vez considerado o intestino delgado como a fonte de sangramento (*i. e.*, os exames padrões não são diagnósticos), efetuar uma seriografia do intestino delgado
- Quando a fonte não é identificada
 - Prosseguir com a enteroscopia com duplo balão, antes de considerar a repetição da EGD ou colonoscopia

- Pode-se considerar o uso da enteroscopia de sonda
- Para sangramento e angiografia, a não ser que o paciente esteja com hemorragia ativa
- A cirurgia exploratória pode ser realizada com endoscopia intraoperatória, se necessário
- Videoendoscopia por cápsula.

► Neoplasias causadas por doenças primárias do intestino delgado

- A biopsia das lesões confirma o diagnóstico
- Achados laboratoriais devido a complicações (p. ex., hemorragia, obstrução, intussuscepção, má absorção)
- Achados laboratoriais devido a condições subjacentes (p. ex., síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome carcinoide).

► Leitura sugerida

- Bonis PAL, Bynum TE. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. www.uptodate.com, May, 2009.
- Jutabha R. Etiology of lower gastrointestinal bleeding in adults. www.uptodate.com, May, 2009.
- Jutabha R. Approach to the adult patient with lower gastrointestinal bleeding. www.uptodate.com, May, 2009.
- Jutabha R, Jensen D. Approach to the adult patient with upper gastrointestinal bleeding. www.uptodate.com, May, 2009.
- Khan F, Sachs H, Pechet, L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- Travis A, Saltzman J. Evaluation of occult gastrointestinal bleeding. www.uptodate.com, May, 2009.
- Villa X. Approach to upper gastrointestinal bleeding in children. www.uptodate.com, 1–27, May, 2009.

► HEPATOMEGALIA

► Definição

- A hepatomegalia é o aumento do fígado com extensão vertical > 12 cm, com base na percussão na linha hemiclavicular. Os estudos realizados sugeriram que, à ultrassonografia, um diâmetro hepático médio (sagital) > 15,5 cm indica hepatomegalia em 75% dos casos. Na cintigrafia, um comprimento > 15 a 17 cm na linha hemiclavicular indica hepatomegalia
- Pode ocorrer hepatomegalia na ausência de patologia (*i. e.*, variante normal) ou em consequência de rebaixamento do hemidiafragma direito, lobo de Riedel ou lesões que ocupam o espaço subdiafragmático.

► Diagnóstico diferencial e investigação diagnóstica (Figura 6.6)

- As causas da hepatomegalia podem ser subdivididas em processos que envolvem:
 - Hipertrofia ou hiperplasia de células intrínsecas ao parênquima hepático normal
 - Hepatomegalia em decorrência da infiltração do fígado por células ou microrganismos que normalmente não estão presentes
 - Causas vasculares resultando em congestão hepática
- Causas comuns: a esteatose hepática (esteato-hepatite não alcoólica) é uma causa comum de hepatomegalia. Nos EUA, a causa mais comum de esteatose hepática é o alcoolismo crônico. Outras causas incluem diabetes melito, obesidade, hiperlipidemia (síndrome metabólica), desnutrição proteica e NPT prolongada
 - Outras causas. Além das causas infecciosas e relacionadas com fármacos, outras causas clinicamente importantes de hepatomegalia incluem hemocromatose, deficiência de α_1 -antitripsina, doença de Wilson, hepatite autoimune, LES e AR
 - A colangio-hepatite é um distúrbio raro, que se caracteriza pela obstrução dos ductos biliares intra e extra-hepáticos por cálculos biliares, resultando em inflamação secundária do fígado
 - A congestão da insuficiência cardíaca inclui todas as causas de elevação da pressão cardíaca direita (p. ex., *cor pulmonale*, insuficiência tricúspide, pericardite constritiva, disfunção ventricular)
 - O carcinoma hepatocelular representa cerca de 2,5% de todos os carcinomas nos EUA e cerca de 30 a 50% de todos os carcinomas em asiáticos que residem na Ásia, onde a hepatite ativa crônica pelo vírus da hepatite B é comum. Outros fatores de risco incluem hepatite C crônica ou doença hepática crônica de qualquer tipo
 - Os tumores benignos compreendem adenomas, hiperplasia nodular focal e hemangiomas. Os adenomas são mais comuns em mulheres com 30 a 40 anos de idade, localizam-se principalmente no lobo direito, e podem atingir 10 cm em sua maior dimensão. Com frequência, a paciente utilizava contraceptivos orais (estrogênios). A hiperplasia nodular focal ocorre frequentemente como massas sólidas localizadas do lado direito. Os hemangiomas são mais comumente benignos, e raramente ocorrem hemorragia e transformação maligna
 - A síndrome de Budd-Chiari (trombose da veia hepática) manifesta-se habitualmente como hepatomegalia, dor e ascite grave e refratária. Os fatores de risco incluem estados hipercoaguláveis, policitemia vera, síndromes mieloproliferativas, hemoglobinúria paroxística noturna e uso de contraceptivos orais
 - Tumores metastáticos. Depois dos linfonodos, o fígado é o segundo local mais comum de metástases, provavelmente devido à sua alta vascularidade (duplo suprimento sanguíneo arterial/venoso). Com exceção dos tumores cerebrais primários, qualquer tumor primário pode metastatizar para o fígado. Os tumores primários mais comuns derivam do trato GI, dos pulmões, da mama e do melanoma. A apresentação habitual consiste em sinais e sintomas sistêmicos inespecíficos, como perda de peso, febre e perda de apetite
 - Uma massa hepática dolorosa à palpação em um paciente com leucocitose e eosinofilia sugere abscesso hepático e, possivelmente, infecção parasitária
- Exames radiológicos
 - A ultrassonografia é considerada o principal exame de triagem para a doença hepática. Em geral, a ultrassonografia é melhor para lesões focais do que para doença parenquimatosa.
 - As vantagens consistem em seu baixo custo, portabilidade e ausência de radiação ionizante. É possível detectar pequenas massas de apenas 1 cm, e massas císticas e abscessos podem ser diferenciados das massas sólidas. A US com Doppler pode avaliar a desobstrução e a direção do fluxo sanguíneo nas veias hepáticas e porta (sem contraste)
 - As desvantagens incluem imagens obscurecidas por causa de gás intestinal e obesidade
 - TC: em geral, a definição anatômica é mais completa do que a da US. A TC também é superior à US na demonstração de doença hepática parenquimatosa difusa (a gordura aparece como hipodensidade, enquanto a hemocromatose ou sobrecarga de ferro secundária aparece como hiperdensidade)
 - As vantagens incluem a obtenção de imagens em indivíduos obesos e com muito gás nos intestinos
 - Conseguir distinguir lesões pequenas de apenas 1 cm
 - Com contraste IV, os abscessos geralmente podem ser diferenciados dos tumores
 - O exame dinâmico com contraste IV também pode revelar hemangiomas cavernosos
 - Pode-se efetuar uma biopsia das lesões expansivas sob orientação ultrassonográfica ou TC
 - As desvantagens incluem custo, radiação e possível exposição ao meio de contraste IV
 - Ressonância magnética (RM): a sensibilidade é superior à da TC para lesões expansivas
 - As vantagens são a ausência de radiação ionizante e a obtenção de diferentes planos de imagens
 - Trata-se da técnica de escolha para pesquisa de hemangiomas
 - Mostra-se útil para distinguir entre nódulo em regeneração e tumor em fígado cirrótico

- A RM pode ser usada para monitorar o fígado à procura de depósitos de ferro e de cobre e, com alguma modificação, consegue identificar esteatose hepática e fornecer uma quantificação estimada do conteúdo de gordura
- Algumas vezes, pode detectar a síndrome de Budd-Chiari (trombose da veia hepática) sem a necessidade de meios de contraste iodados IV (é necessária a administração de gadolínio)
- As desvantagens incluem custo; demora na aquisição de imagens, resultando em mais artefatos; e limitação para pacientes com implantes de metais, devido ao uso de um grande magneto. A RM não consegue diferenciar um tumor primário de uma lesão metastática
- A cintigrafia foi substituída, em grande parte, pela ultrassonografia e TC
 - A cintigrafia com coloide de enxofre marcado com tecnécio-99 depende da captação por células fagocíticas (de Küpffer) e pode ajudar a avaliar o tamanho e o formato do fígado. Qualquer doença em que as células de Küpffer são substituídas por tumores, cistos e abscessos produz um sinal hipocaptante ou frio (adenomas), enquanto na hiperplasia nodular focal, o fígado é hipercaptante. A resolução para lesões expansivas é de aproximadamente 2 cm. A cintigrafia com anticorpos marcados radioativamente contra antígenos tumorais está sendo desenvolvida como ferramenta diagnóstica
 - A cintigrafia também pode ser feita com gálio que é captado preferencialmente por tecidos que sintetizam proteínas (tumores ou abscessos), e essas áreas aparecem como pontos hipercaptantes ou quentes
- Exames de imagem do trato biliar
 - A CPRE possibilita o tratamento (p. ex., remoção de cálculo ou colocação de *stent*), bem como o estabelecimento do diagnóstico
 - A colangiografia trans-hepática percutânea (CTP) possibilita a obtenção de imagens dos ductos biliares proximais e a intervenção terapêutica nestes ductos (p. ex., colocação de *stent* ou drenagem percutânea)
 - Mais recentemente, a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) demonstrou acurácia diagnóstica semelhante à da CPRE. As principais desvantagens consistem em sua resolução espacial, que não é tão boa quanto aquela obtida com a CPRE, na falta de benefício terapêutico e na capacidade reduzida de visualização da ampola.

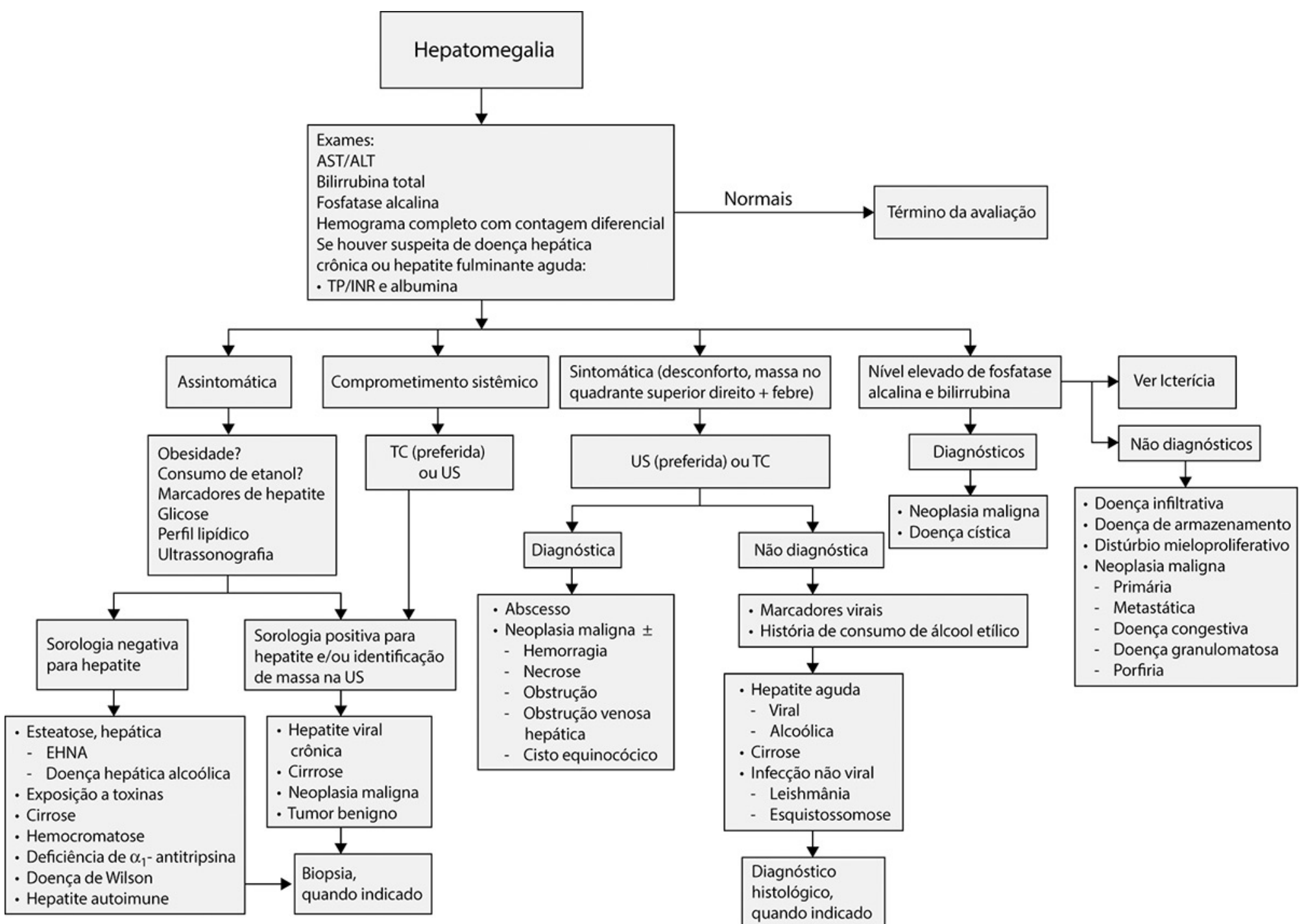


Figura 6.6 Algoritmo para investigação de hepatomegalia, quando o comprimento vertical é < 12 cm no exame físico ou de imagem. ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; TC, tomografia computadorizada; GI, gastrointestinal; INR, razão normalizada internacional; EHNA, esteato-hepatite não alcoólica; TP, tempo de protrombina; US, ultrassonografia.

Esteatose hepática

- Na maioria dos casos, a esteato-hepatite não alcoólica ocorre em pessoas com síndrome metabólica. Nutricional (p. ex., alcoolismo, desnutrição, inanição, rápida perda de peso).

► Causas

- Fármacos e drogas ilícitas (p. ex., ácido acetilsalicílico,²⁷ glicocorticoides,²⁸ estrogênios sintéticos,²⁹ alguns agentes antivirais,^{30 31} bloqueadores dos canais de cálcio,³² cocaína,³³ metotrexato,³⁴ ácido valproico³⁵)
- Metabólicas/genéticas (p. ex., esteatose hepática aguda da gravidez,[†] disbetalipoproteinemia,³⁶ doença de Weber-Christian,³⁷ armazenamento de ésteres de colesterol,³⁸ doença de Wolman[‡])
- Outras (p. ex., infecção pelo HIV,³⁹ toxinas de *B. cereus*,⁴⁰ toxinas hepáticas [p. ex., solventes orgânicos, fósforo⁴¹], doença do intestino delgado [inflamatória, crescimento bacteriano excessivo],⁴² esteatose hepática da gravidez).

► Achados laboratoriais

- **Histologia:** a biópsia hepática estabelece o diagnóstico. A esteatose hepática pode ser o único achado *post mortem* em casos de morte súbita inesperada
- **Principais exames:** mais comumente, os níveis séricos de AST e ALT estão aumentados em duas a três vezes; em geral, ALT > AST na EHNA. Os níveis séricos de ALP estão normais ou discretamente elevados em < 50% dos pacientes. Outras provas de função hepática estão habitualmente normais. Ocorre aumento da ferritina sérica (≤ 5 vezes) e da saturação de transferrina em cerca de 60% dos casos

- **Sorologia:** os marcadores de hepatite viral são negativos

• Considerações

- Os achados laboratoriais são devidos a condições subjacentes (mais comumente alcoolismo; a esteatose hepática não alcoólica (EHNA) está comumente associada ao DM do tipo 2 [$\leq 75\%$], obesidade [69 a 100%], hiperlipidemia [20 a 81%]; hipertensão arterial, desnutrição, substâncias químicas tóxicas). A EHNA é diferenciada por um histórico insignificante de consumo de álcool e dosagens aleatórias negativas dos níveis sanguíneos de álcool. Ocorre cirrose em $\leq 50\%$ dos pacientes alcoólicos e em $\leq 17\%$ dos casos sem alcoolismo.

Esteatose hepática da gravidez, aguda

- A incidência é ≤ 1 por 15.000 partos; habitualmente, ocorre após a 35ª semana de gestação
- Trata-se de uma emergência clínica, devido às altas taxas de mortalidade materna e fetal, que melhoram muito com a interrupção da gravidez
- Frequentemente associada a pré-eclâmpsia (ver Capítulo 8, Doenças Renais e do Sistema Urinário).

► Achados laboratoriais

- **Histologia:** a biopsia do fígado confirma o diagnóstico
- **Principais exames:** o aumento dos níveis de AST e ALT para cerca de 300 U/l (raramente > 500 U/l) é usado para triagem inicial nos casos suspeitos; a razão não é útil no diagnóstico diferencial. O nível sérico de bilirrubina pode estar normal no início, porém aumentará, a não ser que a gravidez seja interrompida. Os níveis séricos de ácido úrico estão desproporcionalmente aumentados em relação à ureia e à creatinina, que também podem estar elevadas. Com frequência, o nível de glicemia está diminuído, algumas vezes de modo acentuado. Os níveis sanguíneos de amônia estão habitualmente aumentados. Em geral, as provas de função hepática neonatal estão normais, mas pode ocorrer hipoglicemia
- **Hematologia:** leucocitose em $> 80\%$ dos casos (frequentemente $> 15.000/\mu\ell$). Evidências de CID em $> 75\%$ dos pacientes.

Neoplasias hepáticas: carcinoma hepatocelular (hepatoma)

► Achados laboratoriais

- **Principais exames:** o nível sérico de AFP pode estar aumentado por até 18 meses antes do aparecimento dos sinais e sintomas; trata-se de um indicador sensível de recidiva nos pacientes tratados; entretanto, um nível pós-operatório normal não garante a ausência de metástases. Níveis > 500 ng/dl em adultos são muito sugestivos de hepatoma. Níveis > 100 vezes o limite superior da normalidade (LSN) apresentam S/E = 60%/100%. Em $\leq 30\%$ dos casos de hepatoma, são observados níveis de AFP < 4 vezes o LSN; esses aumentos são comuns na hepatite crônica por HBC e HCV. Níveis séricos de GGT, banda específica do hepatoma (HSB I', II, II') por atividade de eletroforese $> 5,5$ U/l apresenta S/E = 85%/97% e acurácia = 92%. Não há correlação com a AFP nem com o tamanho do tumor
- **Hematologia:** a VHS e a contagem de leucócitos estão algumas vezes aumentadas. A anemia é comum; e ocasionalmente, ocorre policitemia. Hemocromatose ($\leq 20\%$ dos pacientes morrem de hepatoma)
- **Sorologia:** achado frequente de marcadores de hepatite viral
- **Marcadores tumorais:** o CEA no soro está habitualmente normal. O CEA na bile está aumentado em pacientes com colangiocarcinoma e cálculos intra-hepáticos, mas não naqueles com estenose benigna, cistos do colédoco, colangite esclerosante. Aumenta com a evolução da doença e declina com a ressecção do tumor.

Considerações

- Súbito agravamento progressivo dos achados laboratoriais da doença subjacente (p. ex., níveis séricos elevados de ALP, LDH, AST, bilirrubina)
- Ausência relativa de hepatoma está associada à cirrose da doença de Wilson
- Podem ocorrer achados laboratoriais devido à obstrução das veias hepáticas (síndrome de Budd-Chiari) ou da veia porta ou da veia cava inferior.

► Leitura sugerida

Friedman LS. Congestive hepatopathy. www.uptodate.com, May, 2009.

Khan F, Sachs H, Pechet L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Yao DF, Yao DB, Wu XH, et al. Diagnosis of hepatocellular carcinoma by quantitative detection of hepatoma-specific bands of serum γ -glutamyltransferase. *Am J Clin Pathol*. 1998;110:743.

► ICTERÍCIA (VER HEPATOMEGALIA)

► Considerações gerais

- A icterícia é a coloração amarelada do tegumento, da esclera e dos tecidos mais profundos, associada a condições caracterizadas por excreção aumentada de pigmentos biliares, cujos níveis estão elevados no plasma
- Fisiologia
 - A bilirrubina sérica acumula-se quando sua produção a partir do heme excede seu metabolismo e sua excreção
 - Ocorre desequilíbrio entre a produção e a depuração da bilirrubina sérica em consequência da liberação excessiva de bilirrubina na corrente sanguínea, ou devido a processos fisiológicos que comprometem a captação hepática, o metabolismo ou a excreção desse metabólito
 - A icterícia torna-se clinicamente detectável quando o nível sérico de bilirrubina ultrapassa 2,0 a 2,5 mg/dl. Como a elastina apresenta afinidade elevada pela bilirrubina, e o tecido da esclera é rico em elastina, a icterícia da esclera é habitualmente um sinal mais sensível do que a icterícia generalizada
- Metabolismo da bilirrubina
 - Bilirrubina não conjugada. Mais de 90% da bilirrubina sérica nos indivíduos normais está na forma não conjugada, circulando como complexo ligado à albumina. Essa bilirrubina não é filtrada pelos rins
 - Bilirrubina conjugada. O restante encontra-se na forma conjugada (basicamente como glicuronídeo), tornando a bilirrubina hidrossolúvel e, portanto, capaz de ser filtrada e excretada pelos rins
 - Fase hepática. O metabolismo hepático tem três fases: captação, conjugação e excreção.
 - Fase de captação: a bilirrubina não conjugada liga-se à albumina e é apresentada ao hepatócito, onde o complexo se dissocia, e a bilirrubina penetra na célula por difusão ou transporte através da membrana
 - Fase de conjugação: em seguida, a bilirrubina é conjugada em um processo de duas etapas. Essa fase, que ocorre no retículo endoplasmático, é catalisada pela glicuroniltransferase. Ocorre produção de glicuronídeo de bilirrubina
 - Fase de excreção: por meio de um processo dependente de energia, que ocorre nos canalículos biliares, a bilirrubina conjugada é excretada na bile. É importante lembrar que essa fase constitui a etapa limitadora de velocidade. Quando há comprometimento dessa fase, seja por obstrução ou defeitos de excreção, acredita-se que a bilirrubina conjugada reflui através dos sinusoides hepáticos para a corrente sanguínea
 - Fase intestinal. Uma vez excretada na bile, a bilirrubina conjugada é transportada para o duodeno. Não é reabsorvida pela mucosa intestinal. No intestino, é excretada de modo inalterado nas fezes ou metabolizada pelas bactérias intestinais a urobilinogênio. Em seguida, o urobilinogênio é reabsorvido, e uma pequena porção é metabolizada no fígado, enquanto o restante não passa pelo fígado e é excretado pelos rins.

► Diagnóstico diferencial da icterícia (Tabela 6.7)

- Obstrução biliar extra-hepática

- A anamnese, o exame físico e a avaliação laboratorial inicial têm sensibilidade de 90 a 95%. Entretanto, a especificidade é de apenas 76%. Quando se consideram as técnicas de imagem, a especificidade aumenta para 98%
- Cerca de 40% dos pacientes com esse diagnóstico apresentam icterícia
- No contexto da obstrução completa, o paciente apresenta acolia e não se detecta urobilinogênio na urina (ver câncer de cabeça do pâncreas, abdome agudo)
- Em pacientes com obstrução biliar extra-hepática, deve-se esperar uma elevação da ALP para níveis de duas a três vezes o normal. A obtenção de níveis normais seria incomum. Em geral, os níveis séricos das transaminases são de $< 300 \text{ U/l}$
- Colestase intra-hepática: considerar as etiologias intra-hepáticas no diagnóstico diferencial, visto que podem ser observados níveis elevados em pacientes com cirrose biliar primária e hepatite granulomatosa
 - Esse grupo de distúrbios é definido pela ausência de evidências de obstrução mecânica e não pode ser explicado baseando-se apenas na lesão hepatocelular. Entre esses distúrbios destacam-se aqueles caracterizados por alteração da função enzimática (intrínseca/adquirida), distúrbios infiltrativos e fármacos
 - O diagnóstico de colestase intra-hepática estabelecido pela avaliação clínica e confirmado pelos achados negativos da ultrassonografia ou TC oferece uma especificidade de 95%. Se não houver forte suspeita de obstrução extra-hepática, não se indica investigação adicional da árvore biliar extra-hepática.

Tabela 6.7	Diagnóstico diferencial da icterícia.
Hiperbilirrubinemia conjugada	
<ul style="list-style-type: none"> • Icterícia hepatocelular <ul style="list-style-type: none"> • Vírus da hepatite • Toxinas ou substâncias (álcool) • Cirrose • Isquemia • Obstrução biliar extra-hepática <ul style="list-style-type: none"> • Coledocolitíase • Colangite ascendente • Pancreatite – ver Dor Abdominal • Colangite esclerosante • Colangiopatia do HIV • Estenose ou cisto biliar • Neoplasia maligna <ul style="list-style-type: none"> • Pâncreas – ver Dor Abdominal • Carcinoma da ampola • Colangiocarcinoma • Metastática • Colestase intra-hepática <ul style="list-style-type: none"> • Abscesso • Tumor • Cirrose biliar primária • Icterícia colestática da gravidez • Síndrome de Dubin-Johnson • Síndrome de Rotor • Colestase intra-hepática recorrente benigna • Sepses • Doença infiltrativa <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoide • Amiloide 	
Hiperbilirrubinemia não conjugada	
<ul style="list-style-type: none"> • Hemólise • Síndrome de Gilbert • Eritropoese não efetiva • Reabsorção de hematoma 	

Hiperbilirrubinemia

Hiperbilirrubinemia não conjugada

► Causas

- Destrução aumentada dos eritrócitos
 - Isoimunização (p. ex., incompatibilidade Rh, ABO ou de outros grupos sanguíneos)
 - Defeitos bioquímicos dos eritrócitos (p. ex., deficiência de G6PD, deficiência de piruvato, deficiência de hexoquinase, porfíria eritropoética congênita e α e γ -talassemias)
 - Defeitos estruturais dos eritrócitos (p. ex., esferocitose hereditária, eliptocitose hereditária, picnositose infantil)
 - Hemólise fisiológica do recém-nascido
 - Infecção (por vírus, bactérias e protozoários)
 - Causas congênitas
 - Sangue extravascular (p. ex., hematoma subdural, equimoses, hemangiomas)
 - Eritrocitose (p. ex., transfusão materno-fetal ou entre gêmeos, clampeamento tardio do cordão umbilical).

► Avaliação laboratorial recomendada

- Esses exames têm benefício comprovado na determinação das etiologias no paciente que apresenta icterícia. Com essa abordagem, o médico consegue estabelecer seguramente as probabilidades das principais causas de icterícia

- A primeira etapa consiste em determinar a bilirrubina total e suas frações. Isso possibilita ao médico definir se o problema resulta de produção excessiva ou de redução da conjugação (indireta/não conjugada predominante) *versus* excreção diminuída (direta/conjugada predominante)
- A elevação da ALP desproporcional à elevação das transaminases hepáticas indica colestase extra ou intra-hepática
- O achado de elevação das transaminases hepáticas desproporcional à elevação da fosfatase alcalina fala a favor de etiologias hepatocelulares
- O hemograma completo pode ser extremamente útil. Os aspectos mais importantes incluem a interpretação das seguintes condições:
 - Anemia (hemólise, sangramento). Ver Capítulo 10, Distúrbios Hematológicos
 - Volume corpuscular médio (microcitose sugere deficiência de ferro; macrocitose com hemácias redondas indica doença hepática crônica ou eritropoese não efetiva; neoplasia maligna GI)
 - Trombocitopenia (sequestro na hipertensão portal, sepse, doença autoimune, supressão da medula óssea [álcool etílico])
 - Reticulocitose (hemólise). Ver Capítulo 10, Distúrbios Hematológicos
- O exame de urina fornece informações sobre bilirrubinúria e urobilinogênio. Na verdade, os dados obtidos do exame de urina contribuem pouco para o processo de tomada de decisão
 - O achado de urobilinogênio elimina a possibilidade de obstrução completa das vias biliares. Isto é, a bile penetra no intestino, onde sofre metabolismo entero-hepático
 - Por outro lado, bilirrubinúria sugere a ocorrência de conjugação
- O coagulograma é valioso:
 - Se for considerada uma intervenção invasiva, para avaliar o risco de sangramento
 - Se o tempo de protrombina estiver prolongado e outras causas de coagulopatia forem improváveis, doença hepática crônica ou etiologias hepatocelulares se tornam hipóteses diagnósticas mais prováveis
- Deve-se determinar o nível sérico de amilase quando existe a suspeita de obstrução extra-hepática com base na anamnese e no exame físico.

► Técnicas de imagem

- Estima-se que 25 a 40% dos casos de obstrução do ducto colédoco não são detectados por ultrassonografia nem por TC. Entretanto, quando há suspeita de colestase intra-hepática ou etiologias hepatocelulares, essas estratégias não invasivas são aceitáveis
- Ultrassonografia: trata-se do exame de imagem menos invasivo e mais barato disponível para avaliar a icterícia obstrutiva. A US confirma o diagnóstico de icterícia obstrutiva ao detectar a dilatação dos ductos biliares
 - A sensibilidade varia de 55 a 93% e a especificidade varia de 73 a 96%
 - Os resultados falso-negativos são geralmente devidos a dois fatores:
 - Incapacidade de visualizar a árvore biliar (frequentemente em consequência da presença de gases intestinais interpostos)
 - Ausência de dilatação biliar em um paciente com obstrução
 - Pode ser preferível, tendo em vista seu menor custo e exposição à radiação
- A TC é um pouco mais sensível (74 a 96%) e mais específica (90 a 94%) do que a US para detectar obstrução biliar
 - É mais provável que a TC mostre o local e a causa da obstrução, em comparação com a ultrassonografia
 - A TC também fornece informações nos casos em que o estadiamento de uma neoplasia suspeita é importante do ponto de vista clínico (ver câncer da cabeça do pâncreas)
 - Em pacientes com suspeita de lesões expansivas (*i. e.*, neoplasia maligna, abscesso) ou nos quais as limitações técnicas dificultam a interpretação da ultrassonografia, prefere-se a TC
- Colangiografia trans-hepática percutânea (CTP): a taxa de sucesso técnica desse procedimento é de cerca de 90 a 99%. Seu uso é limitado por uma taxa de complicação significativa de 3 a 5%, de modo que foi suplantada, em grande parte, pela CPRE. A CPRE exibe menor taxa de complicações em comparação com a CTP e fornece mais opções terapêuticas (extração de cálculos, colocação de *stent*)
 - Esse exame poderia ser usado em pacientes com alta probabilidade de obstrução extra-hepática (p. ex., pacientes submetidos recentemente a cirurgia biliar, sinais e sintomas de colangite, vesícula biliar palpável, dor ou febre, pancreatite)
 - Quando a paliação é a intenção primária, a CPRE constitui um procedimento inicial apropriado
- A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) é uma técnica de imagem da árvore pancreaticobiliar, com qualidade semelhante à dos métodos invasivos. Parece ter acurácia diagnóstica semelhante à da CPRE
 - A CPRM está indicada para pacientes com alergias a meios de contraste iodados e para aqueles com alteração da anatomia (*i. e.*, em consequência de procedimentos cirúrgicos ou anormalidades congênitas)
 - A CPRE apresenta algumas vantagens em relação à CPRM, incluindo a capacidade de efetuar intervenções terapêuticas, realizar manometria ou US endoscópica, visualizar diretamente a ampola e fazer biopsias das lesões.

■ Causas adquiridas de hiperbilirrubinemia não conjugada

Bilirrubinemia não conjugada

► Causas

- Destruição aumentada dos eritrócitos
 - Isoimunização (p. ex., incompatibilidade Rh, ABO ou de outros grupos sanguíneos)
 - Defeitos bioquímicos dos eritrócitos (p. ex., deficiência de G6PD, deficiência de piruvato, deficiência de hexoquinase, porfiria eritropoética congênita, α e γ -talassemias)
 - Defeitos estruturais dos eritrócitos (p. ex., esferocitose hereditária, eliptocitose hereditária, picnositose infantil)
 - Hemólise fisiológica do recém-nascido
 - Infecção.

Icterícia fisiológica

► Definição

Hiperbilirrubinemia não conjugada transitória (“icterícia fisiológica”) que ocorre em quase todos os recém-nascidos.

► Achados laboratoriais

- No recém-nascido a termo normal, o nível sérico máximo de bilirrubina é, em média, de 6 mg/dL ($\leq 12 \text{ mg/dL}$ está dentro da faixa fisiológica) durante o segundo ao quarto dia de vida e, em seguida, cai rapidamente para cerca de $2,0 \text{ mg/dL}$ no quinto dia (fase I da icterícia fisiológica). Declina lentamente para $< 1,0 \text{ mg/dL}$ do quinto ao 10º dia, mas pode levar até 1 mês para cair para níveis $< 2 \text{ mg/dL}$ (fase II da icterícia fisiológica). A fase I deve-se à deficiência da atividade

da bilirrubina glicuroniltransferase hepática e a um aumento de seis vezes na carga de bilirrubina apresentada ao fígado. Nos recém-nascidos orientais e norte-americanos nativos, os níveis séricos máximos são, em média, aproximadamente o dobro (10 a 14 mg/dℓ) daqueles observados em recém-nascidos não orientais, e o *kernicterus* é mais frequente. O achado de níveis séricos de bilirrubina > 5 mg/dℓ durante as primeiras 24 h de vida indica a necessidade de investigação diagnóstica mais detalhada, devido ao risco de *kernicterus*

- Nas crianças de mais idade (e nos adultos), a icterícia torna-se clinicamente aparente quando os níveis séricos de bilirrubina são > 2 mg/dℓ; entretanto, nos recém-nascidos, a icterícia clínica só se torna aparente quando a bilirrubina sérica alcança > 5 a 7 mg/dℓ; por conseguinte, apenas 50% dos recém-nascidos a termo apresentam icterícia clínica durante os primeiros 3 dias de vida
- Nos prematuros, o nível sérico máximo de bilirrubina é, em média, de 10 a 12 mg/dℓ e ocorre do quinto ao sétimo dia de vida. Os níveis séricos de bilirrubina podem não se normalizar até o 30º dia de vida. Indica-se uma investigação diagnóstica mais detalhada em todos os prematuros que apresentam icterícia clínica, devido ao risco de *kernicterus* em alguns recém-nascidos com baixo peso que apresentam níveis séricos de 10 a 12 mg/dℓ
- Em recém-nascidos pós-termo e em 50% dos recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG), os níveis séricos de bilirrubina são < 2,5 mg/dℓ, e não se observa icterícia fisiológica. Quando as mães usavam fenobarbital ou heroína, a icterícia fisiológica também era menos grave
- Quando uma gestante apresenta hiperbilirrubinemia não conjugada, ocorrem níveis semelhantes no sangue do cordão umbilical; entretanto, quando a mãe tem hiperbilirrubinemia conjugada (p. ex., hepatite), *não* são observados níveis semelhantes no sangue do cordão umbilical.

Icterícia não fisiológica

Deve-se investigar uma causa para a icterícia patológica subjacente nas seguintes situações:

- Níveis séricos de bilirrubina total > 7 mg/dℓ durante as primeiras 24 h ou aumentos para > 5 mg/dℓ/dia ou icterícia visível
- Níveis séricos máximos de bilirrubina total > 12,5 mg/dℓ em recém-nascidos a termo brancos ou negros, ou > 15 mg/dℓ em recém-nascidos hispânicos ou prematuros
- Níveis séricos de bilirrubina conjugada > 1,5 mg/dℓ.

Causas hereditárias e/ou congênitas de hiperbilirrubinemia não conjugada

Doença de Gilbert

- Hiperbilirrubinemia não conjugada não hemolítica crônica, benigna, intermitente, familiar (autossômica dominante com penetrância incompleta), com aumentos evanescentes de bilirrubina sérica não conjugada, que habitualmente é descoberta em exames laboratoriais de rotina; causada por defeito no transporte e na conjugação da bilirrubina não conjugada
- A icterícia é habitualmente acentuada pela gravidez, febre, exercícios físicos e uso de várias drogas ilícitas e fármacos, incluindo álcool etílico e contraceptivos orais
- Raramente identificada antes da puberdade
- Pode ser levemente sintomática; a prevalência é de 3 a 7% na população total.

Doença de Wilson

- Defeito autossômico recessivo, que compromete a excreção de cobre pelo fígado e pode causar o seu acúmulo no fígado e no cérebro, com consequente cirrose, transtorno neuropsiquiátrico e pigmentação da córnea
- O gene heterozigoto para doença de Wilson ocorre em 1 em cada 200 indivíduos na população; 10% dessas pessoas apresentam níveis séricos diminuídos de ceruloplasmina; o cobre hepático não está aumentado (< 250 µg/g de tecido hepático seco). Os níveis séricos de cobre e de ceruloplasmina e o nível urinário de cobre são inadequados para detectar o estado heterozigoto
- O gene homozigoto (doença de Wilson clínica) ocorre em 1 em cada 200.000 indivíduos na população geral
 - A biopsia hepática pode ser normal ou pode revelar alterações gordurosas moderadas a acentuadas com ou sem fibrose, ou cirrose micronodular-macronodular mista ativa ou inativa.

► Achados laboratoriais

- As provas de função hepática podem não estar anormais, dependendo do tipo e da gravidade da doença. Nos pacientes que apresentam hepatite fulminante aguda, a doença de Wilson é sugerida se forem detectados níveis séricos desproporcionalmente baixos de ALP e elevação relativamente discreta da AST e ALP. A ALP está frequentemente diminuída; uma razão ALP/bilirrubina < 2,0 é considerada como achado que diferencia a doença de Wilson como causa de insuficiência hepática fulminante com S/E = 100%/100%
- A incorporação do cobre radioativo na ceruloplasmina está significativamente reduzida em comparação com heterozigotos ou indivíduos normais. Administra-se Cu⁶⁴ por via intravenosa ou oral, e a concentração sérica obtida é representada graficamente em relação ao tempo. O Cu⁶⁴ sérico desaparece em 4 a 6 h e, em seguida, reaparece nos indivíduos sem doença de Wilson; esse reaparecimento secundário não ocorre na doença de Wilson, visto que a incorporação do Cu⁶⁴ na ceruloplasmina está diminuída. Trata-se de um teste útil quando a biopsia hepática está contraindicada, porém é raramente usado desde o advento da biopsia hepática transjugular. Pode-se utilizar a espectroscopia de massa em vez do cobre radioativo
- O agente quelante (p. ex., D-penicilamina) promove a excreção urinária de 2 a 4 mg de cobre/dia.

► Outras condições

- Deve-se excluir o diagnóstico em todo paciente portador de hepatite com sorologia negativa para hepatite viral, hemólise Coombs-negativa (devido ao cobre liberado dos hepatócitos necróticos) ou sinais/sintomas neurológicos para possibilitar o diagnóstico e o tratamento precoces da doença de Wilson.

► Leitura sugerida

Ferenci P. Diagnosis and current therapy of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:157.

Icterícia neonatal: icterícia associada ao aleitamento materno

- Devido ao pregnanediol no leite materno, que inibe a atividade da glicuroniltransferase.

► Achados laboratoriais

- Hiperbilirrubinemia não conjugada grave. Desenvolve-se em 1% dos recém-nascidos que recebem aleitamento materno entre o quarto e o sétimo dia de vida. Pode alcançar um nível máximo de 15 a 25 mg/dℓ da segunda à terceira semana; em seguida, desaparece gradualmente em 3 a 10 semanas em todos os casos. Se o aleitamento materno for interrompido, os níveis séricos de bilirrubina caem rapidamente para 2 a 6 mg/dℓ em 2 a 6 dias, podendo aumentar novamente se o aleitamento materno for reinstituído; quando interrompido por 6 a 9 dias, os níveis séricos de bilirrubina tornam-se normais
- Não existem outras anormalidades
- Não ocorre *kernicterus*.

Síndrome de Crigler-Najjar (deficiência hereditária de glicuroniltransferase)

- Doença autossômica recessiva familiar rara, causada pela deficiência congênita acentuada ou ausência de glicuroniltransferase, que conjuga a bilirrubina em glicuronídeo de bilirrubina nas células hepáticas (o equivalente é o rato Gunn homozigoto).

► Achados laboratoriais

- Ver Tabela 6.15.

► Tipo I

Histologia: a biopsia hepática é normal.

Principais exames: os níveis séricos de bilirrubina não conjugada estão aumentados; o aumento aparece no primeiro ou segundo dia de vida, alcança um pico de 12 a 45 mg/dℓ dentro de 1 semana e persiste por toda a vida. Não há bilirrubina conjugada no soro ou na urina. As provas de função hepática estão normais. A BSP também está normal. O urobilinogênio fecal está muito baixo.

► Outras considerações

- Os pacientes sem tratamento frequentemente morrem de *kernicterus* antes de atingir 18 meses de vida
- Os pais não ictericos apresentam capacidade diminuída de formar conjugados de glicuronídeo com mentol, salicilatos e tetraidrocortisona
- O tipo I deve ser sempre excluído quando houver níveis persistentes de bilirrubina não conjugada de 20 mg/dℓ depois de 1 semana de idade, na ausência de hemólise evidente e, particularmente, após exclusão da icterícia da amamentação.

■ Síndrome de Lucey-Driscoll (hiperbilirrubinemia transitória neonatal familiar)

- Esta síndrome é consequente a algum fator no soro materno, apenas durante o último trimestre de gravidez, que inibe a atividade da glicuroniltransferase; desaparece cerca de 2 semanas após o parto
- Os recém-nascidos apresentam hiperbilirrubinemia não conjugada não hemolítica grave, habitualmente 20 mg/dℓ durante as primeiras 48 h de vida, além de correrem elevado risco de *kernicterus*.

■ Traumatismo

- Pode consistir em laceração, hematoma ou lesão vascular.

► Achados laboratoriais

- **Principais exames:** os níveis séricos de LDH estão frequentemente aumentados (> 1.400 unidades) dentro de 8 a 12 h após lesão significativa. O choque em consequência de qualquer lesão também pode aumentar os níveis de LDH. Outras enzimas séricas e provas de função hepática geralmente não são úteis.

■ Doenças associadas à icterícia

■ Distúrbios vasculares e isquêmicos do fígado

Hipertensão portal

- Essa condição pode ser:
 - Pré-hepática (p. ex., trombose da veia porta, fistula arteriovenosa esplênica)
 - Intra-hepática
 - Pré-sinusoidal (p. ex., tumor metastático, granulomas tais como sarcoide, esquistossomose)
 - Sinusoidal (p. ex., cirrose)
 - Pós-sinusoidal (p. ex., trombose da veia hepática, hepatite alcoólica)
 - Pós-hepática (p. ex., pericardite, insuficiência tricúspide, membrana na veia cava inferior).

Insuficiência cardíaca congestiva

► Achados laboratoriais relacionados com a alteração da função hepática

- **Principais exames:** o padrão das provas de função hepática anormais é variável, dependendo da gravidade da insuficiência cardíaca; os casos mais leves exibem níveis discretamente elevados de ALP e níveis séricos discretamente diminuídos de albumina; os casos moderadamente graves também apresentam discreta elevação dos níveis séricos de bilirrubina e GGT; 25-75% dos casos mais graves também exibem níveis séricos aumentados de AST e ALT (≤ 200 U/ℓ) e LDH (≤ 400 U/ℓ). Todos retornam aos valores normais quando a insuficiência cardíaca responde ao tratamento. Em geral, o nível sérico de ALP é o último a se normalizar, podendo ocorrer semanas a meses mais tarde. Os níveis de AST e ALT estão aumentados duas a três vezes o normal em menos de um terço dos casos, mas estão muito mais elevados na insuficiência cardíaca aguda grave. Os níveis séricos de albumina estão discretamente diminuídos em < 50% dos pacientes, porém raramente. A bilirrubina sérica está aumentada em $\leq 70\%$ dos casos (mais a bilirrubina não conjugada do que a conjugada); em geral < 3 mg/dℓ, mas pode alcançar > 20 mg/dℓ. Representa habitualmente uma insuficiência combinada do lado direito e do lado esquerdo com ingurgitamento hepático e infartos pulmonares. Os níveis séricos de bilirrubina podem aumentar de modo súbito e rápido, caso ocorra infarto do miocárdio sobreposto. Os níveis séricos de colesterol e seus ésteres podem estar diminuídos. O nível sérico de amônia pode estar aumentado. O urobilinogênio urinário também está aumentado. Os níveis de bilirrubina na urina estão elevados quando existe icterícia
- **Hematologia:** o TP está discretamente prolongado em 80% dos casos, com sensibilidade aumentada aos anticoagulantes. Não é corrigido com vitamina K.

Síndrome de Budd-Chiari

► Definição

Grupo heterogêneo de distúrbios, devido à obstrução do fluxo venoso hepático.

► Causas

- Trombose devido a estados hipercoaguláveis (p. ex., policitemia vera [10 a 40% dos casos], trombocitemia essencial, mielofibrose; síndrome do anticorpo antifosfolípido e deficiências de proteína C, proteína S e antitrombina III) (Ver Capítulo 10, Distúrbios Hematológicos, Hemoglobinúria Paroxística Noturna)
- Membranas e redes
- Outras (p. ex., neoplasias, colagenoses, cirrose e doença hepática policística).

► Achados laboratoriais

- **Principais exames:** devido à necrose e disfunção das células parenquimatosas (p. ex., níveis séricos aumentados de AST), o nível de ALT pode estar aumentado > 5 vezes nas formas aguda e fulminante. Os níveis de ALP e de bilirrubina podem estar elevados, enquanto a albumina sérica está diminuída. A proteína total do líquido ascítico é habitualmente > 2,5 g/dℓ

- Exames de imagem (p. ex., ultrassonografia, TC, RM, angiografia hepática)
- Biopsia hepática.

► Leitura sugerida

Menon KVN, Shah N, Kamath PS, et al. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med.* 2004;350:578.

Doença infecciosa: hepatite viral⁴³

► Definição

Cinco vírus da hepatite são responsáveis pela maioria das infecções virais clinicamente importantes do fígado: HAV, HBV, HCV, HDV e HEV. Todos são vírus de RNA, exceto HBV, que é um vírus de DNA. Todos esses vírus podem causar hepatite aguda; apenas HBV, HCV e HDV são capazes de provocar infecções crônicas. A coinfeção com dois vírus da hepatite ou a infecção por vírus da hepatite em pacientes com doença hepática preexistente frequentemente estão associadas a doença mais grave (Tabela 6.8). Outros vírus ou agentes infecciosos podem causar infecção hepática associada a infecções sistêmicas ou localizadas. Os agentes incluem herpesvírus – como HSV, CMV e EBV – rubéola, *M. tuberculosis*, amebas e *Leishmania*. Ver as discussões específicas dessas infecções. Diversas hepatotoxinas, doenças autoimunes e outras doenças também podem causar hepatite, que se assemelha clinicamente à doença provocada pelos vírus da hepatite.

► Achados laboratoriais

- Os primeiros sinais laboratoriais de hepatite viral aguda incluem elevações dos níveis de ALT e AST, que tipicamente precedem a elevação dos níveis de bilirrubina. Na doença aguda, o aumento da ALT tipicamente excede a elevação da AST. É comum a obtenção de níveis máximos de aminotransferase > 1.000 U/l. A elevação do nível de aminotransferase não fornece uma previsão confiável da gravidade ou do prognóstico da doença. O nível máximo de bilirrubina total pode chegar a 5 a 20 mg/dl. A ALP está normal ou discretamente elevada na maioria dos casos
- O hemograma completo pode revelar neutropenia leve com linfocitose relativa, frequentemente com linfócitos atípicos. As globulinas séricas estão normais ou discretamente elevadas. Na doença hepática grave, a síntese de albumina e de fatores da coagulação pode estar alterada, resultando em prolongamento do TP.

► Manifestações da doença

- As hepatites virais exibem numerosas manifestações clínicas, porém variadas. Não é possível distinguir os diferentes tipos de hepatite viral pelas manifestações clínicas ou pelos exames de bioquímica de rotina; são necessárias provas sorológicas. As hepatites virais apresentam as seguintes fases clínicas:
 - Pródromo
 - Lesão hepática aguda (ictérica ou não ictérica, colangiolítica, insuficiência hepática aguda)
 - Pós-aguda (resolução e infecção crônica–carcinoma hepatocelular).

► Período prodrômico

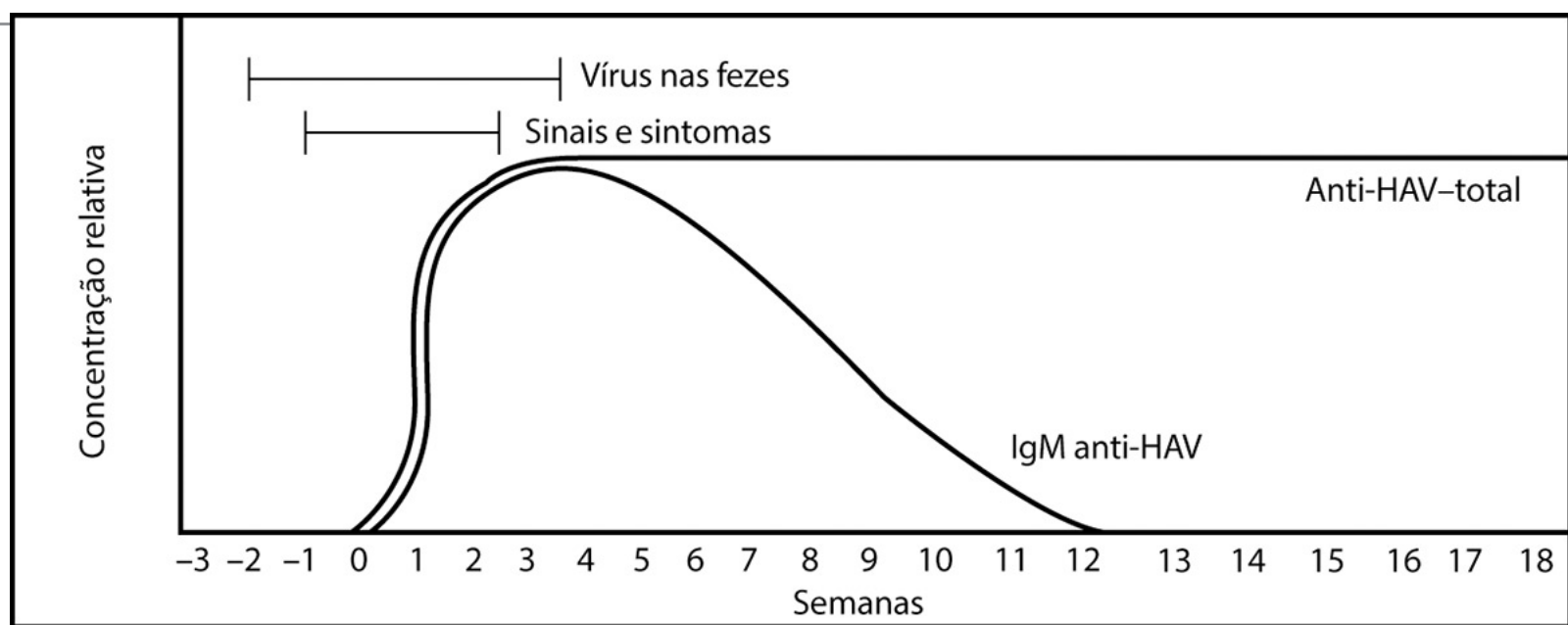
- Depois de um período de incubação variável, específico do vírus, os pacientes apresentam sinais e sintomas inespecíficos, como febre baixa, cefaleia, fadiga, mal-estar e artralgias. A anorexia, as náuseas e os vômitos são comuns e, com frequência, estão associados a dor abdominal (epigástrica ou no quadrante superior direito)
- Tipicamente, as manifestações prodrômicas duram 1 a 2 semanas antes do aparecimento dos sinais e sintomas de doença hepática aguda. O início da icterícia pode ser precedido de colúria. Acolia ocorre nas infecções por HAV e HEV
 - Durante o pródromo:
 - Os marcadores sorológicos específicos aparecem no soro (Figura 6.7)
 - O urobilinogênio urinário e o nível sérico de bilirrubina total aumentam imediatamente antes da ocorrência de icterícia clínica
 - Os níveis séricos de AST e de ALT aumentam durante a fase prodrômica e exibem picos muito altos (> 500 U) por ocasião do aparecimento da icterícia
 - A VHS está normal
 - Ocorre leucopenia (linfopenia e neutropenia) com o início da febre, seguida por linfocitose e monocitose relativas. Plasmócitos e < 10% de linfócitos atípicos também são encontrados.

Tabela 6.8	Comparação dos diferentes tipos de hepatite viral.				
	A	B	C	D	E
Genoma	RNAfs	DNAfd	RNAfs	RNAfs	RNAfs
Classificação	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Não classificado	Caliciviridae?
Novos casos nos EUA, 2007 (www.cdc.gov)	25.000	43.000	17.000	Incomum. Sempre associada ao HBV; 4% dos casos agudos por HBV apresentam coinfeção pelo HDV	Rara; ocorre em viajantes para regiões endêmicas
Período de incubação (dias)	15 a 60	45 a 160	14 a 180	42 a 180	15 a 64
Transmissão					
Entérica	Sim	Não	Não	Não	Sim
Sexual	Não	Sim	Possível	Possível	Não
Perinatal	Não	Sim	Possível	Possível	Não
Parenteral	Rara	Sim	Sim	Sim	Não
Incidência pós-transfusão (%)	Nenhuma	Um caso por 137.000 unidades transfundidas	1 caso por 2 milhões de unidades transfundidas	Praticamente eliminada por triagem do HBV	Nenhuma
Viremia	Transitória	Prolongada	Prolongada	Prolongada	Transitória?
Excreção fecal do vírus	+	–	–	–	+
Início	Abrupto	Insidioso	Insidioso	Abrupto	Abrupto
Evolução	Leve, frequentemente subclínica, autolimitada	Infecção aguda ^b e crônica	Infecção aguda tipicamente leve; incidência elevada de infecção crônica	Aumenta a gravidade da infecção subjacente pelo HBV	Habitualmente leve, autolimitada ^a
Assintomática	Maioria das crianças	Maioria das crianças; 50% dos adultos	Cerca de 75%	Rara	Frequentemente
Icterícia	Crianças: 10% Adultos: 70 a 80%	15 a 40%	10 a 25%	Varia	25 a 50%
Hepatite crônica após infecção aguda	0%	1 a 10% (90% dos recém-nascidos)	70 a 85%	Comum; alta na superinfecção	0%.
Associação de carcinoma hepatocelular	Não	Sim	Sim	Sim	Improvável
Insuficiência hepática aguda	1 a 2%	0,1 a 1%	Muito rara	5%	1 a 2%; 20% durante a gravidez

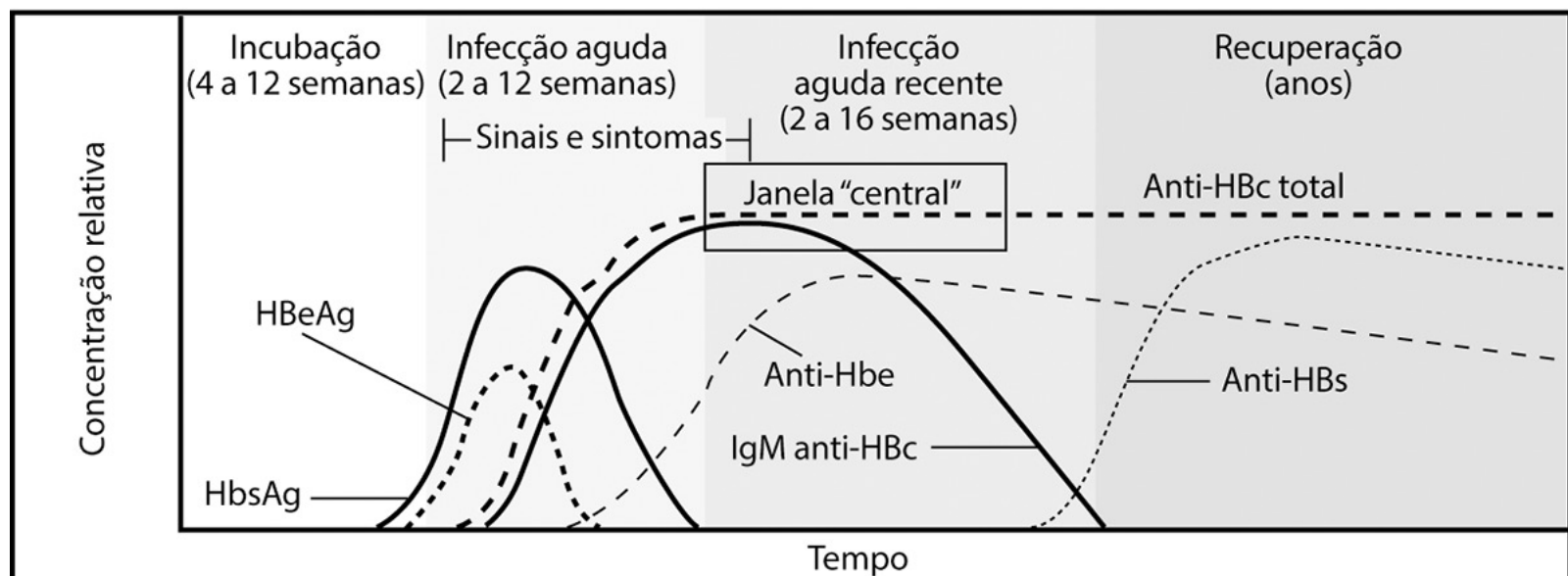
^aAssemelha-se à hepatite A. Casos fatais, 1 a 2%, exceto ≤ 20% durante a gravidez. Infecção e anormalidades bioquímicas habitualmente mais leves do que na infecção pelo HBV ou HAV.

^b≤ 20% apresentam pródromos semelhantes aos da doença do soro.

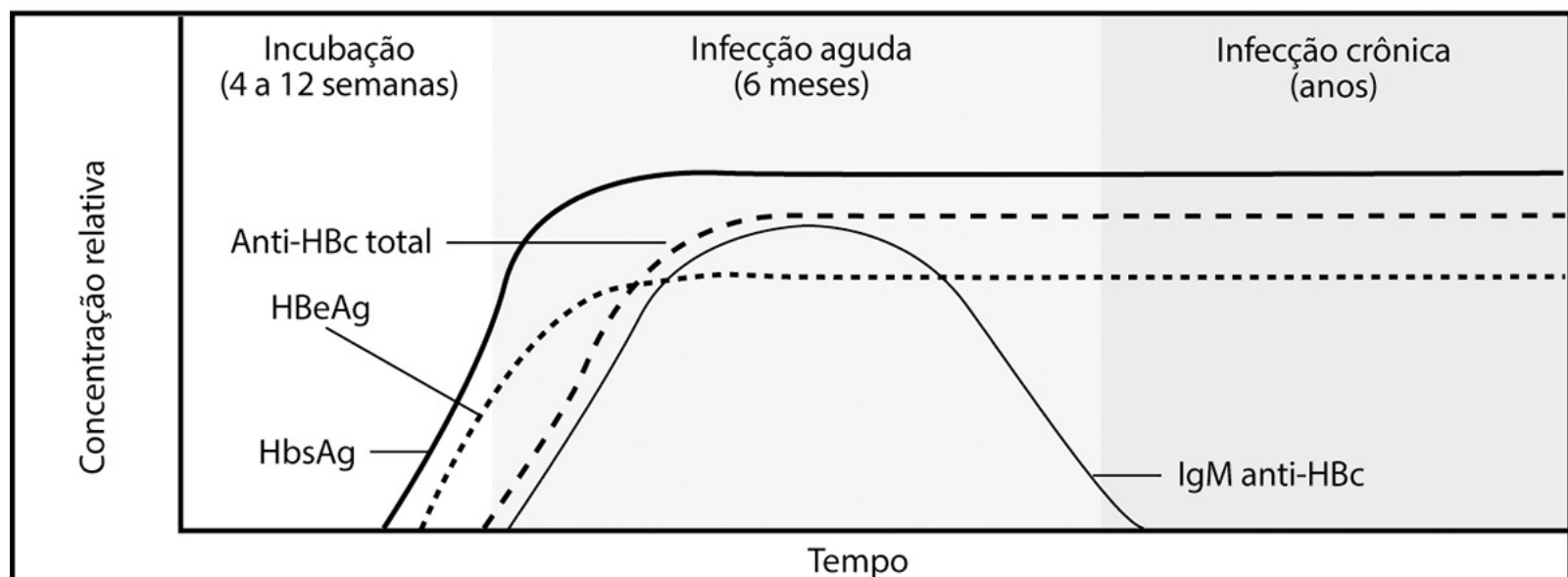
^cÉ mais provável que o paciente anictérico evolua para hepatite crônica. Um por cento dos casos ictericos torna-se fulminante (< 8 semanas), e 90% dos pacientes falecem em 2 a 4 semanas; associada a encefalopatia; distúrbios renais e



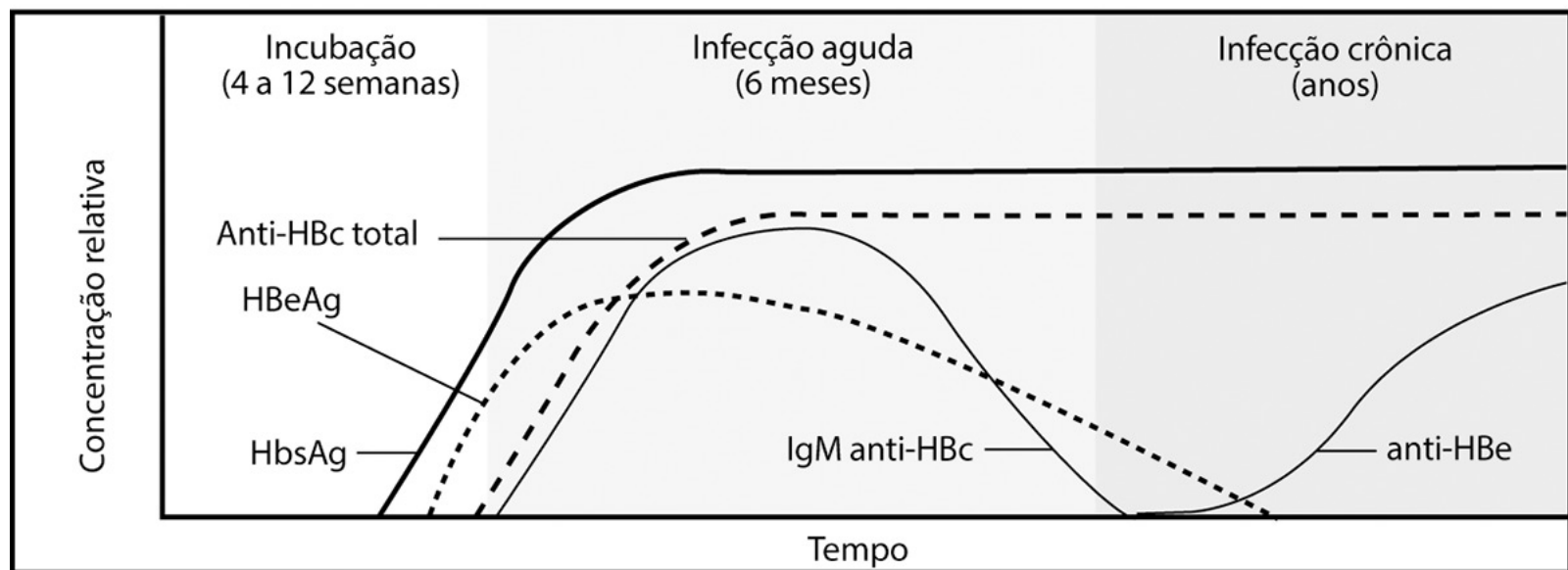
A



B



C



D

Figura 6.7 Perfis sorológicos da hepatite. **A.** Resposta dos anticorpos ao vírus da hepatite A. **B.** Identificação da janela central do vírus da hepatite B. **C, D.** Perfil dos portadores crônicos do vírus da hepatite B: ausência de soroconversão (**C**); soroconversão tardia (**D**). (Reproduzida, com permissão, do Hepatitis Information Center, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL.).

Hepatite aguda

- A hepatite aguda pode ser icterícia ou anictérica. A infecção aguda por HCV e as infecções por HAV e HBV em crianças são, em sua maioria, anictéricas. Os sinais e sintomas prodrômicos habitualmente regredem com a elevação da bilirrubina e o aparecimento da icterícia
 - Assintomática: muitos pacientes infectados por vírus da hepatite permanecem clinicamente assintomáticos ou só apresentam sinais e sintomas discretos ou transitórios. Pode-se suspeitar do diagnóstico de hepatite viral pelo achado de PFH ou outros testes anormais obtidos por outros motivos
 - Sintomática icterícia
 - Os pacientes apresentam icterícia; o exame da esclera é a maneira mais sensível de detecção. As PFH revelam lesão das células parenquimatosas do fígado. No estágio inicial, 50 a 75% da bilirrubina sérica total consiste em bilirrubina conjugada; posteriormente, a bilirrubina não conjugada está proporcionalmente

mais elevada. Na hepatite aguda, observa-se, em geral, elevação acentuada das aminotransferases, com ALT > AST. Pode ocorrer elevação discreta da LDH. Os níveis séricos de AST e ALT caem rapidamente alguns dias após o aparecimento da icterícia e normalizam-se em 2 a 5 semanas depois, com a resolução da infecção.

- Outras provas de função hepática frequentemente estão anormais, dependendo da gravidade da doença – bilirrubinúria, eletroforese anormal das proteínas séricas, ALP etc. A razão entre o colesterol sérico e seus ésteres habitualmente está deprimida no início; os níveis séricos de colesterol total estão diminuídos apenas na doença grave. Os níveis séricos de fosfolípidios estão elevados na hepatite leve, porém diminuídos na hepatite grave. Os níveis plasmáticos de vitamina A estão diminuídos na hepatite grave. O urobilinogênio na urina apresenta-se aumentado no estágio inicial do período icterico; durante o pico da doença, o urobilinogênio urinário desaparece por alguns dias ou semanas; o urobilinogênio fecal também desaparece simultaneamente
- Sintomática anictérica: os achados laboratoriais são os mesmos que os do tipo icterico, porém as anormalidades são habitualmente menos acentuadas, e observa-se aumento discreto ou ausência de aumento da bilirrubina sérica
- Anormalidades laboratoriais inespecíficas estão frequentemente associadas à fase aguda da hepatite viral. A VHS está aumentada, porém diminui durante o período de convalescença. Com frequência, os níveis séricos de ferro estão aumentados. O exame de urina pode revelar cilindúria e, às vezes, albuminúria. Algumas vezes, a capacidade de concentração renal encontra-se diminuída
- Hepatite colangioliática: semelhante à hepatite aguda, porém as evidências de obstrução são mais proeminentes (p. ex., níveis séricos aumentados de ALP e de bilirrubina direta), e os sinais de lesão parenquimatosa são menos acentuados (p. ex., o aumento da AST pode ser de três a seis vezes o normal)
- Hepatite Aguda Fulminante/Insuficiência Hepática Aguda (IHA)
 - A hepatite fulminante aguda está associada a falência funcional hepática. Os pacientes apresentam encefalopatia hepática e disfunção da síntese hepática. As manifestações da encefalopatia podem variar desde sonolência e confusão até torpor e coma. A disfunção da síntese manifesta-se, em geral, por coagulopatia. A falência múltipla de órgãos pode sobrevir. A ascite é atípica. Pode ocorrer superinfecção bacteriana, particularmente por estreptococos e *S. aureus*
 - A IHA é mais comum na coinfeção por dois vírus da hepatite, como HBV e HDV, ou na hepatite em pacientes com doença hepática preexistente. A infecção pelo HBV é a causa mais comum de IHA (cerca de 1 a 3% dos adultos). O HAV está associado à IHA apenas em adultos e ocorre em 1,8% dos pacientes com > 60 anos de idade. A IHA após infecção pelo HEV é rara, exceto em gestantes, em que pode ocorrer em até 20% das pacientes. A IHA é uma complicação extremamente rara da infecção aguda pelo HCV. Pode ocorrer IHA como complicação da infecção sistêmica por HSV. Observa-se uma elevada taxa de mortalidade associada à IHA; todavia, se o paciente sobrevive, a recuperação bioquímica e histológica completa é a regra
 - Além dos sinais clínicos de insuficiência hepática, é comum a ocorrência de anormalidades laboratoriais significativas:
 - À medida que o estado do paciente deteriora, os títulos de HBsAg e HBeAg frequentemente caem e desaparecem.
 - Os níveis séricos de bilirrubina aumentam progressivamente e podem alcançar níveis muito altos
 - São observados níveis séricos elevados de AST e ALT, porém os níveis podem sofrer uma queda abrupta no estágio terminal; os níveis séricos de ALP e GGT podem estar aumentados
 - Os níveis séricos de colesterol e seus ésteres estão acentuadamente diminuídos
 - Ocorre diminuição dos níveis de albumina e proteína total
 - Aumento dos níveis sanguíneos de amônia
 - Anormalidades hematológicas
 - É comum haver evidências de CID
 - Os fatores II, V, VII, IX e X diminuídos causam prolongamento do TP e do TTPa
 - Diminuição da antitrombina III
 - Contagem plaquetária de < 100.000 em dois terços dos pacientes
 - Ocorrência de hemorragia, sobretudo digestiva
 - Os marcadores metabólicos tipicamente estão anormais, incluindo:
 - Hipopotassemia (estágio inicial), com alcalose metabólica
 - Alcalose respiratória
 - Acidose láctica
 - Hiponatremia, hipofosfatemia
 - Ocorre hipoglicemia em cerca de 5% dos pacientes
 - As provas de função renal podem estar anormais. Pode ocorrer síndrome hepatorenal.

Hepatite pós-aguda

- Resolução: durante a recuperação, os sinais e sintomas sistêmicos desaparecem. A dor à palpação do fígado e as anormalidades bioquímicas podem persistir. Ocorre recuperação clínica e bioquímica completa em 1 a 2 meses após a infecção pelo HAV e HEV e em 3 a 6 meses após a infecção não complicada por HBV. As infecções causadas pelo HAV e HEV não estão associadas a progressão para infecção crônica. As infecções por HBV, HCV e HDV podem progredir para infecção crônica. A recuperação da infecção aguda pelo HBV é mais provável após infecção clinicamente aparente do que após infecção inaparente
- Infecção crônica
 - A persistência das anormalidades clínicas e laboratoriais por > 6 meses após a hepatite aguda é característica da infecção crônica. Pode ocorrer infecção hepática crônica nas infecções por HCV, HBV ou HDV. A apresentação clínica varia desde a doença assintomática até a evolução para insuficiência hepática terminal. Os sinais e os sintomas podem ser razoavelmente constantes ou apresentar exacerbações, aumentando a progressão da lesão hepática. Cirrose é uma possível complicação da hepatite crônica causada por HCV, HBV ou HDV. A lesão hepática é influenciada por fatores virais, conforme discutido adiante, e por fatores do hospedeiro. Os fatores do hospedeiro consistem em doenças coexistentes, particularmente doença hepática, resposta imune do hospedeiro e consumo de álcool etílico ou exposição a outras hepatotoxinas
 - A magnitude das anormalidades laboratoriais não reflete de modo acurado o grau das alterações histológicas. A elevação das aminotransferases é variável. Na doença leve, a elevação da ALT tipicamente é maior do que a elevação da AST. A elevação acentuada dos níveis de bilirrubina está associada a lesão hepática e cirrose avançadas. Na cirrose avançada, o padrão de elevação das aminotransferases está habitualmente invertido, sendo a elevação da AST maior do que a da ALT. A função de biossíntese do fígado diminui com a lesão hepática crônica avançada e a cirrose, resultando em manifestações clínicas de coagulopatia, distúrbios metabólicos etc.
- Carcinoma hepatocelular: pode ocorrer carcinoma hepatocelular (CHC) como complicação da hepatite viral crônica. Na infecção pelo HBV, pode ocorrer CHC em pacientes com ou sem cirrose. Os fatores de risco para o desenvolvimento de CHC em pacientes infectados pelo HBV incluem infecção precoce durante a vida, imunocomprometimento concomitante e coinfeção pelo HDV. O CHC também pode complicar a infecção pelo HCV, porém só ocorre em pacientes com cirrose.

Vírus da hepatite (Figura 6.8)

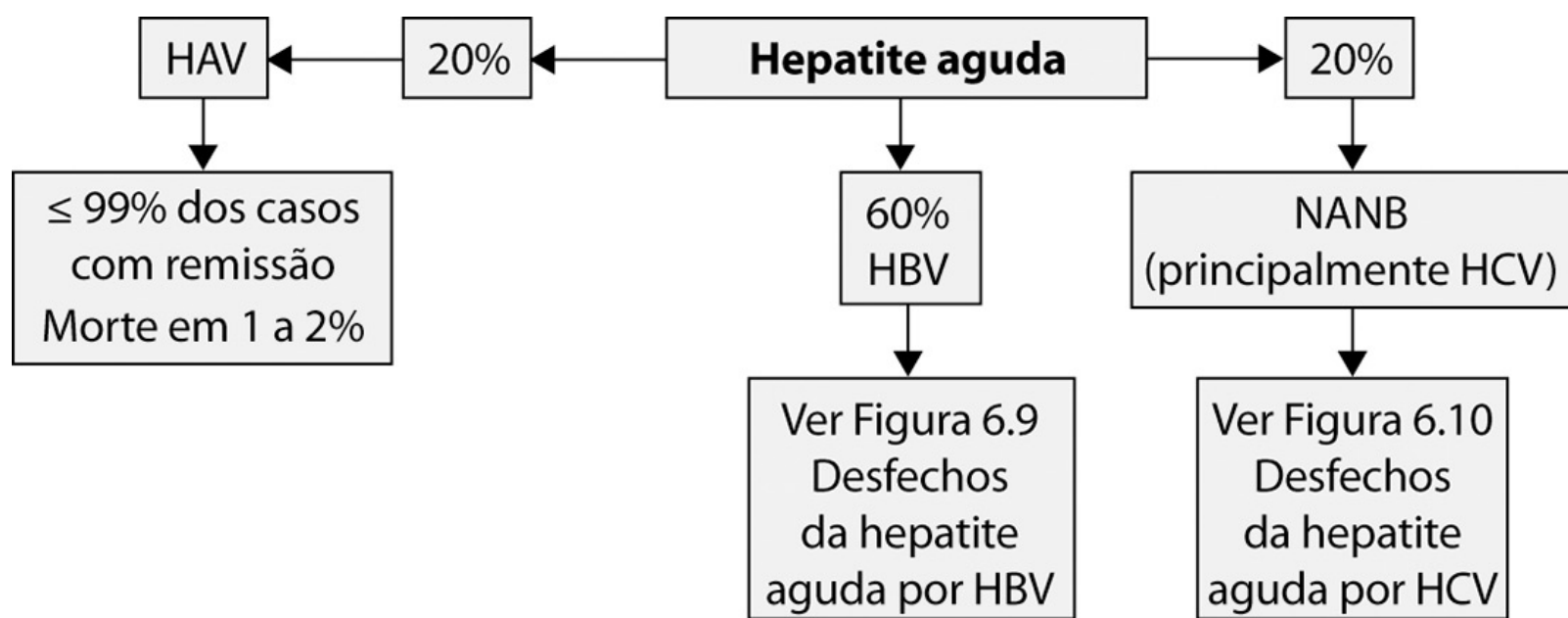


Figura 6.8 Desfechos da hepatite aguda em adultos nos EUA.

- Pode-se suspeitar de infecções pelos vírus da hepatite em pacientes que apresentam sinais e sintomas sugestivos de hepatite prodrômica, aguda ou crônica ou naqueles identificados coincidentemente com anormalidades laboratoriais. Esses seriam os marcadores sorológicos para triagem de pacientes com hepatite viral aguda:
 - Antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg)
 - Anticorpo total contra o cerne do vírus da hepatite B (anti-HBc total)
 - Anticorpo IgM contra o cerne do vírus da hepatite B (IgM anti-HBc)
 - Anticorpo IgM contra o vírus da hepatite A (IgM anti-HAV)
 - Anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-HCV)
- A solicitação de outros exames é determinada pelos resultados desses testes de triagem iniciais. Deve-se considerar a repetição da triagem após a obtenção de resultados negativos em pacientes com alta suspeita clínica ou risco prévio, a fim de excluir a possibilidade de resultados falso-negativos (janela imunológica). A janela imunológica representa o intervalo de tempo antes da resposta imune ou durante uma transição das fases de predomínio de antígeno para predomínio de anticorpo (p. ex., HBsAg-positivo → anti-HBs-positivo). Não há necessidade de testes específicos para o HDV, se for descartada a infecção pelo HBV. O teste para HEV habitualmente não é necessário, a não ser que o paciente tenha feito uma viagem recente para uma região endêmica de HEV. Os marcadores específicos de hepatite e exames complementares são apresentados adiante neste capítulo
- Vírus da hepatite transmitidos por vias entéricas. As infecções pelo HAV e HEV são transmitidas quase que exclusivamente por via entérica
 - **HAV**
 - As infecções pelo HAV, um picornavírus não envelopado de RNA de filamento único, ocorrem no mundo inteiro. Em geral, as infecções acometem crianças. Os fatores de risco incluem condições sanitárias precárias, fontes de água contaminadas e aglomerações. A infecção pode ocorrer por exposição orofecal direta, ou indiretamente por meio de fezes contaminadas.
 - A infecção por HAV na infância é mais comumente assintomática, enquanto as infecções em adultos são, com frequência, graves. As infecções sintomáticas regredem, em sua maioria, em 1 a 2 meses. Variantes colestáticas raras podem permanecer sintomáticas por vários meses, porém acabam regredindo por completo.
 - A excreção fecal do vírus começa tardiamente na fase prodrômica. A IgM aparece no final da fase prodrômica e permanece detectável por 6 a 12 meses. Depois de 3 meses, os níveis de IgM começam habitualmente a declinar, enquanto são detectados níveis crescentes de IgG. Os níveis de IgG persistem indefinidamente. A insuficiência hepática aguda é incomum na infecção pelo HAV (0,1%). Não ocorre infecção crônica nas infecções causadas pelo HAV
 - **Diagnóstico do HAV:**
 - IgM anti-HAV positiva: infecção aguda
 - A IgM anti-HAV aparece ao mesmo tempo em que os sinais e sintomas em mais de 99% dos casos e alcança um pico no primeiro mês. A IgM torna-se indetectável em 12 (habitualmente 6) meses
 - O achado de IgM anti-HAV confirma o diagnóstico de infecção aguda recente. Em geral, não há necessidade de testes seriados para confirmar o diagnóstico.
 - O nível sérico de bilirrubina é habitualmente de 5 a 10 vezes o valor normal. A icterícia dura alguns dias a 12 semanas. Em geral, os pacientes deixam de ser infecciosos depois do aparecimento da icterícia
 - Os níveis séricos de AST e ALT estão elevados acima de 100 durante 1 a 3 semanas
 - É comum linfocitose relativa
 - IgG anti-HAV positiva: infecção antiga
 - A IgG anti-HAV é habitualmente detectável por toda a vida após a resolução da infecção aguda pelo HAV e indica imunidade à infecção pelo HAV
 - O anticorpo anti-HAV total consiste predominantemente em IgG ou IgM, dependendo da cronologia da infecção. Anti-HAV total negativo exclui efetivamente infecção aguda por HAV, mas não diferencia uma infecção recente de uma infecção passada, tornando-se necessária a determinação da IgM anti-HAV. Os testes para anti-HAV total (detecção mínima de cerca de 100 mU/mℓ) podem não ser sensíveis para a detecção de anticorpos protetores após vacina contra HAV (a concentração mínima de anticorpos protetores é de < 10 mU/mℓ)
 - É comum a ocorrência de elevação inespecífica da IgM na infecção aguda pelo HAV.
 - **HEV**
 - O HEV é um vírus de RNA de filamento simples não envelopado, da família Calciviridae; a infecção se assemelha clinicamente às infecções pelo HAV. É transmitida por via entérica, sendo mais comum em adultos jovens (20 a 40 anos de idade)
 - A apresentação colestática (duração da infecção > 3 meses), com icterícia prolongada, fadiga e prurido, ocorre mais frequentemente nas infecções pelo HEV do que nas infecções pelo HAV; entretanto, a infecção acaba regredindo por completo. Pode ocorrer insuficiência hepática aguda em 1 a 2% dos pacientes de modo global, porém em 10 a 20% das gestantes com infecção pelo HEV.
 - **Diagnóstico do HEV**
 - IgM anti-HEV positiva: infecção aguda
 - IgG anti-HEV positiva: infecção antiga
 - Deve-se questionar se o paciente viajou recentemente para regiões endêmicas (p. ex., México, Índia, África ou Rússia)
- Vírus da hepatite transmitidos por via hematogênica. HBV, HCV e HDV são todos transmitidos quase que exclusivamente por via hematogênica, em geral por exposição percutânea. A infecção também pode ser transmitida por via perinatal/vertical (particularmente no caso do HBV em áreas com elevada taxa endêmica) e sexual (atualmente a exposição mais comum para a infecção pelo HBV). Houve uma significativa redução na transmissão por transfusão ou transplante graças às técnicas de rastreamento
 - **HBV** (Figuras 6.7 e 6.9)

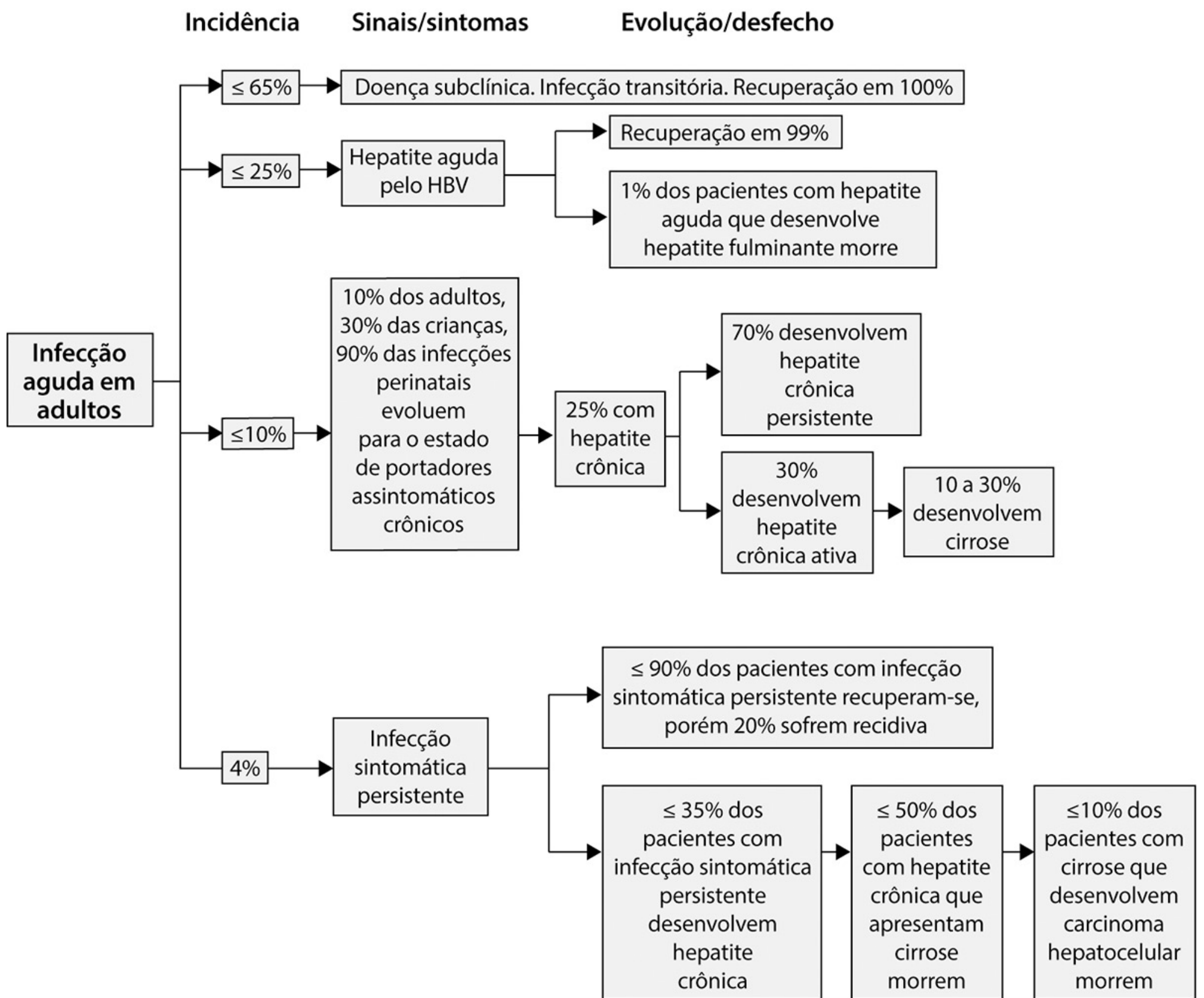


Figura 6.9 Evolução/desfechos da infecção aguda pelo vírus da hepatite B em adultos.

- O HBV é um vírus hepadnavírus de DNA de filamento duplo, que habitualmente infecta crianças e adultos jovens. A doença pode ter início agudo ou subclínico. A infecção pelo HBV está associada a infecção aguda e a vários tipos de infecções crônicas
- São usados diversos exames laboratoriais para os diferentes estágios da infecção pelo HBV:
 - O antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) é o primeiro indicador de infecção ativa pelo HBV. O HBsAg é habitualmente detectável 27 a 41 dias (até mesmo 14 dias) após o início da infecção. O HBsAg aparece 7 a 26 dias antes das anormalidades das transaminases e alcança seu máximo com a elevação da ALT. A detecção do HBsAg persiste durante a fase aguda da doença. Em geral, desaparece 12 a 20 semanas após o aparecimento dos sinais e sintomas na infecção não complicada pelo HBV. A detecção do HBsAg por > 6 meses define infecção crônica ou estado de portador crônico. A vacinação contra a hepatite B não causa resultados positivos do HBsAg. Os títulos não têm valor clínico. O HBsAg nunca é detectado em alguns pacientes; o diagnóstico de infecção pelo HBV baseia-se no achado de IgM anti-HBc
 - O anticorpo contra o HBsAg (anti-HBs), na ausência de HBsAg detectável, indica a recuperação de uma infecção por HBV, ausência de infectividade, e imunidade a futuras infecções pelo HBV. Anticorpos anti-HBs são detectados após transfusão, devido à transferência passiva. O anticorpo anti-HBs é encontrado em 80% dos pacientes após a cura clínica. O seu aparecimento pode levar várias semanas ou meses após o desaparecimento do HBsAg e a normalização dos níveis de ALT, produzindo uma “janela imunológica” de 2 a 6 semanas, durante a qual são necessários testes sequenciais ou especiais para identificar o estado infeccioso. O anticorpo anti-HBs é o único anticorpo produzido em resposta à vacina. Sua presença indica imunidade. Anticorpos anti-HBs são encontrados em cerca de 95% dos adultos saudáveis depois de uma série de três doses de vacina no músculo deltoide. A sororreatividade pode desaparecer nos pacientes vacinados, porém a imunidade à infecção é tipicamente preservada. Mutantes de escape da vacina, que não apresentam o determinante “a” da vacina, podem causar infecção em pacientes vacinados que apresentam anticorpos anti-HBs
 - O antígeno e da hepatite B (HBeAg) indica um estado extremamente infeccioso. O HBeAg aparece dentro de 1 semana após o HBsAg. O HBeAg desaparece antes do desaparecimento do HBsAg durante a resolução da infecção aguda. O HBeAg é detectado apenas quando o HBsAg e o DNA do HBV são detectáveis na circulação. O HBeAg surge precocemente na doença, antes da ocorrência de alterações bioquímicas, e desaparece após o pico dos níveis séricos de ALT. Os níveis habitualmente podem ser detectados por 3 a 6 semanas na infecção não complicada pelo HBV. Trata-se de um marcador de replicação ativa do HBV no fígado. O HBeAg por ocasião do parto é um preditor acurado de risco (cerca de 90%) de transmissão vertical ao recém-nascido
 - O HBeAg pode ser utilizado para determinar a resolução da infecção pelo HBV. Sua persistência por > 20 semanas sugere a progressão para o estado de portador crônico e possível evolução para a hepatite crônica. O anticorpo contra HBe (anti-HBe) surge após o desaparecimento do HBeAg e permanece detectável durante anos. A detecção do anticorpo anti-HBe está associada a redução da infectividade e sugere um prognóstico satisfatório para a resolução da infecção aguda. Uma reação positiva para anticorpo anti-HBe e anti-HBc, na ausência do HBsAg e do anticorpo anti-HBs, confirma uma infecção aguda recente (2 a 16 semanas)
 - Os anticorpos contra antígenos do cerne são os primeiros a aparecer após a infecção pelo HBV. Tipicamente, os anticorpos totais e IgM aparecem 4 a 10 semanas após o aparecimento do HBsAg. Os anticorpos totais anti-HBc permanecem detectáveis durante anos ou por toda a vida. Na infecção crônica pelo HBV sempre são encontrados anti-HBc total e HBsAg, mas não há anticorpo anti-HBs
 - A IgM anti-HBc é o anticorpo específico que surge mais precocemente, desenvolvendo-se em resposta à infecção pelo HBV. É encontrado em altos títulos durante um curto período de tempo no estágio agudo da doença e constitui o único marcador de infecção pelo HBV durante a janela imunológica entre a detecção do HBsAg e do anticorpo anti-HBs. A IgM anti-HBc declina para baixos níveis durante a recuperação. Como se trata do único teste específico de infecção recente, pode ser usado para diferenciar a infecção aguda da infecção crônica por HBV. Entretanto, tendo em vista que alguns pacientes com infecção crônica pelo HBV tornam-se positivos para a IgM anti-HBc durante as exacerbações, não é um marcador absolutamente confiável da doença aguda. Antes do desaparecimento da IgM anti-HBc, a IgG anti-HBc aparece e permanece indefinidamente

- A detecção do DNA do HBV por PCR indica infecção ativa. Trata-se do ensaio mais sensível e específico para o diagnóstico precoce de infecção por HBV, podendo ser detectado quando todos os outros marcadores estão negativos (p. ex., em pacientes imunocomprometidos). A detecção do DNA do HBV indica replicação ativa dos vírus, mesmo quando o HBeAg não é detectável. Pode-se utilizar a carga viral de DNA do HBV para avaliar o estado e o prognóstico da doença, ou para monitorar a resposta à terapia. Foi proposto um nível de 100.000 cópias por mililitro para iniciar o tratamento em pacientes positivos para o HBeAg. Os níveis de DNA diminuem em pacientes que respondem à terapia. Observa-se um risco aumentado de desenvolvimento de CHC e cirrose em pacientes cronicamente infectados que apresentam níveis persistentemente elevados de DNA do HBV ($> 10^5$ cópias por mililitro)
 - A infecção aguda pelo HBV dura habitualmente de 1 a 6 meses, com sinais e sintomas leves ou inexistentes. Os níveis de aminotransferases estão aumentados > 10 vezes. O HBsAg aumenta gradualmente para títulos elevados e persiste; o HBeAg também aparece. Os níveis séricos de bilirrubina estão, em geral, normais ou apenas discretamente elevados na doença aguda. Pode-se observar a ocorrência de doenças mediadas por imunocomplexos em 10 a 20% dos pacientes, que se manifestam como doença do soro, artrite, dermatite, glomerulonefrite, vasculite etc. A glomerulonefrite ou a síndrome nefrótica, devido ao depósito de imunocomplexos, podem evoluir para a insuficiência renal crônica. Em geral, ocorre resolução da infecção aguda pelo HBV em 3 a 6 meses na infecção não complicada. A recuperação completa é mais comum após infecção aguda clinicamente aparente por HBV. A insuficiência hepática aguda é incomum e ocorre em 0,1 a 1% dos pacientes
 - Observa-se elevação contínua das transaminases durante > 6 meses na hepatite crônica. A infecção crônica pelo HBV pode durar apenas 1 ano ou pode estender-se por várias décadas, com sintomas leves ou graves. A maioria dos casos sofre resolução espontânea, porém alguns apresentam insuficiência hepática progressiva e cirrose. Os níveis de AST e ALT caem para 2 a 10 vezes a faixa normal. O HBsAg permanece habitualmente elevado, e o HBeAg persiste. A infecção crônica é incomum e ocorre, de modo global, em 1 a 10% dos pacientes, porém representa cerca de 90% das infecções perinatais
 - O indivíduo pode se tornar um portador crônico. Os pacientes são habitualmente, mas nem sempre, assintomáticos. Os níveis de AST e ALT caem para a faixa normal ou < 2 vezes os valores normais. O anticorpo anti-HBe pode ser detectado. Os títulos de HBsAg caem, embora ainda sejam detectáveis. O aparecimento de anticorpos anti-HBs marca o término do estado de portador. Em geral, o anticorpo anti-HBc ocorre em altos títulos ($> 1:512$).
- **Diagnóstico do HBV**
- HBsAg-positivo, HBeAg-positivo e IgM anti-HBc-positiva: infecção aguda. A carga viral de DNA do HBV deve estar elevada.
 - IgM-anti-HBc positiva: janela imunológica. É preciso confirmar com uma carga viral positiva de HBV
 - HBsAg-negativo, anticorpo anti-HBs-positivo, HBeAg-negativo, anticorpo anti-HBe-positivo e IgG anti-HBc-positiva: infecção em processo de resolução. A carga viral de HBV deve ser negativa, ou deve estar em rápido declínio
 - HBsAg-positivo, IgG anti-HBc-positiva e HBeAg-positivo: infecção crônica com replicação. Deve-se confirmar a carga viral positiva do HBV
 - HBsAg-positivo, anticorpo anti-HBs-negativo, HBeAg-negativo, IgG anti-HBc-positiva, IgM anti-HBc-negativa e anticorpo anti-HBe-positivo: fase não replicativa ou de replicação mínima. A carga viral de HBV deve ser negativa ou baixa positiva
 - HBsAg-positivo, anticorpo anti-HBs-negativo, IgG anti-HBc-positiva, IgM anti-HBc-negativa, HBeAg-negativo, anticorpo anti-HBe-positivo: infecção crônica com replicação, por mutante de cerne ou pré-cerne do HBV. Carga viral do HBV moderada a elevada
 - HBsAg-positivo, IgM anti-HBc, anticorpos anti-HBs-negativos e anti-HBe-negativos: exacerbação da infecção crônica pelo HBV. Uma baixa carga viral de HBV é positiva
 - HBsAg-negativo, anticorpo anti-HBs-positivo, IgG anti-HBc-negativa: padrão de resposta à vacina
 - Um teste positivo isolado para infecção pelo HBV, como o anticorpo anti-HBc isolado, precisa ser interpretado com cautela. Essas reações podem representar resultados falso-positivos para o analito, ou reações falso-negativas (ou níveis abaixo do limite de detecção do ensaio) para outros analitos do HBV. Deve-se considerar a repetição do teste
 - Os níveis séricos muito elevados de ALT e de bilirrubina não são indicadores confiáveis da evolução clínica de um paciente
 - A hepatite fulminante aguda é indicada pela tríade de prolongamento do TP, contagem aumentada de PMN e fígado impalpável. Um TP prolongado, particularmente > 20 segundos, indica a probabilidade de desenvolvimento de insuficiência hepática aguda; por conseguinte, o TP deve ser determinado na avaliação inicial do paciente
 - O tratamento efetivo da hepatite crônica pelo HBV produz normalização dos níveis de ALT, HBeAg e DNA do HBV.
- **HCV (Tabela 6.8)**
- O HCV é um flavivírus de RNA de filamento simples envelopado. As infecções pelo HCV ocorrem no mundo inteiro, porém com variação geográfica na sua prevalência. Nos EUA, foram relatadas taxas de prevalência de 0,5 a 1,8%. A transmissão é quase que exclusivamente por exposição percutânea. A transmissão por exposição sexual e perinatal é rara
 - Os principais fatores de risco para infecção pelo HCV incluem:
 - Infecção pelo HIV
 - História de uso abusivo de drogas ilícitas intravenosas, tatuagem, *piercing* corporal, múltiplos parceiros sexuais
 - História de transfusão de hemoderivados antes de 1990
 - História de hemodiálise a longo prazo
 - Níveis séricos de ALT persistentemente elevados
 - A infecção aguda pode ser seguida por sinais e sintomas inespecíficos, conforme descrito anteriormente. Tipicamente, a fase aguda da hepatite é leve; $> 75\%$ dos pacientes permanecem anictéricos. A IHA é uma complicação muito rara da infecção aguda pelo HCV. A infecção persiste em 70 a 85% dos pacientes, com risco crescente de doença hepática. Na maioria dos pacientes, a infecção crônica pelo HCV está associada a uma doença clínica relativamente leve, porém com lesão hepática progressiva. Os fatores de risco para doença mais grave e evolução rápida incluem consumo abusivo de álcool (ou outras hepatotóxicas), doença hepática coexistente, estado imunocomprometido, particularmente infecção pelo HIV e fatores genéticos e outros fatores. O risco de evolução para a cirrose está acentuadamente aumentado em pacientes com hipogamaglobulinemia. Tipicamente, as elevações das transaminases são menos pronunciadas do que na infecção pelo HBV; as flutuações episódicas são comuns. Veja a Figura 6.10. Existe infecção oculta pelo HBV em cerca de um terço dos pacientes com doença hepática crônica por HCV
 - Sorologia: os EIA atuais para anticorpo contra o HCV são muito sensíveis; os testes são positivos desde o início em 50% dos pacientes e dentro de 1 mês em cerca de 95% dos casos. A especificidade também é muito alta ($> 99\%$), contudo reações falso-positivas precisam ser excluídas em pacientes assintomáticos com baixa probabilidade prévia de infecção, como na triagem de doadores de sangue. O ensaio *immunoblot* recombinante (RIBA) era realizado para confirmar um EIA positivo, porém esse teste foi substituído, em grande parte, pela determinação qualitativa ou quantitativa do RNA do HCV ou pelo método de “corte” de EIA. O método de corte é específico do ensaio. O ponto de corte é definido como o ponto acima do qual $> 95\%$ dos resultados positivos são resultados verdadeiro-positivos
 - Análises moleculares: os testes para detecção do RNA do HCV podem ser qualitativos ou quantitativos. O método mais sensível disponível deve ser usado para excluir a infecção nos pacientes suspeitos. No passado, os ensaios qualitativos para o RNA do HCV forneciam o nível mais baixo detectável de RNA, porém a PCR em tempo real (TR) e outros ensaios quantitativos conseguem atualmente fornecer uma quantificação confiável com níveis tão baixos quanto aqueles fornecidos pelos ensaios qualitativos. Uma vantagem dos ensaios de carga viral do HCV para confirmar a infecção pelo HCV é o fato de que eles fornecem um valor basal para prever uma possível resposta à terapia antiviral, determinar a resposta virológica precoce à terapia antiviral e documentar uma resposta viral duradoura após o tratamento. Os pacientes que não exibem uma redução $> 2 \log_{10}$ na carga viral do HCV depois de 12 semanas de terapia antiviral não estão respondendo à terapia
 - Existem seis genótipos diferentes de HCV e muitos subtipos. A prevalência dos diferentes genótipos exibe variabilidade geográfica. Existem diferenças na resposta à terapia que são específicas do genótipo e que são usadas para determinar a duração do tratamento antiviral na infecção crônica pelo HCV
 - Testes bioquímicos: tipicamente, os níveis de transaminases aumentam 2 a 8 semanas após a infecção. Os níveis de transaminases apresentam variabilidade significativa e podem retornar para níveis quase normais (antigamente denominados *hepatite “recidivante”* aguda); esse padrão é muito sugestivo, porém só ocorre em 25% dos casos. O grau de elevação da ALT não é um preditor confiável dos achados histológicos na infecção pelo HCV; é necessária uma biopsia

para definir a gravidade

- A infecção pelo HCV pode estar associada a crioglobulinemia mista com vasculite, tireoidite, síndrome de Sjögren, glomerulonefrite (GN) membranoproliferativa, porfiria cutânea tardia etc. Deve-se excluir a infecção pelo HCV em pacientes que apresentam esses distúrbios.

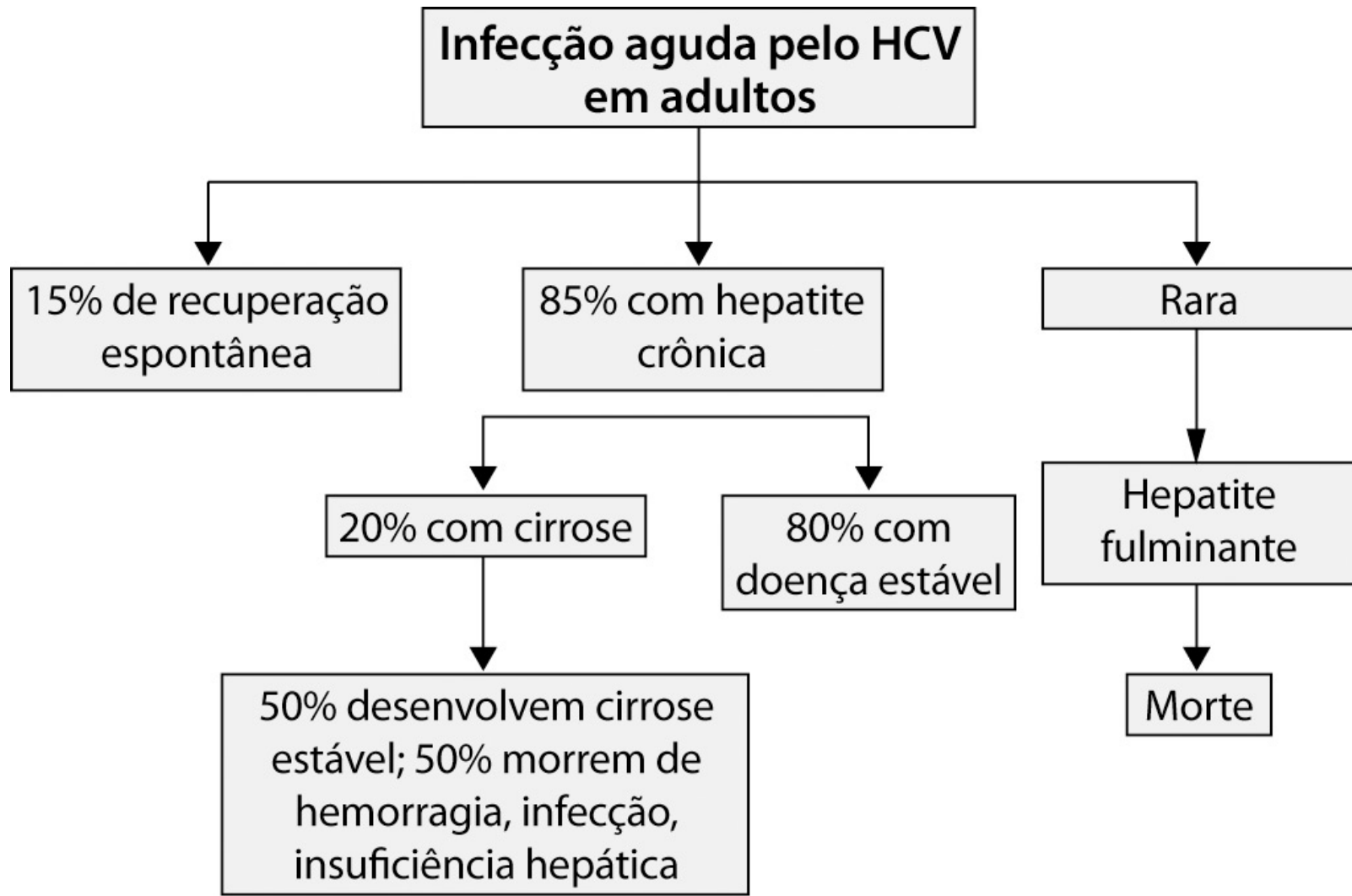


Figura 6.10 Desfechos da infecção aguda pelo vírus da hepatite C em adultos, com ou sem níveis anormais de alanina aminotransferase. Fonte: Gupta S, Bent S, Kohlwes J. *Ann Intern Med.* 2003;139:46.

◦ **Diagnóstico do HCV** (Figura 6.11)

- Anticorpo anti-HCV negativo: a infecção pelo HCV é excluída
- Os resultados positivos do EIA para anticorpo anti-HCV podem ser confirmados pelo método do “ponto de corte” (*cut-off*), detecção do RNA do HCV ou RIBA, dependendo dos fatores de risco do paciente
- Anticorpo anti-HCV positivo (confirmado), RNA do HCV positivo: infecção ativa pelo HCV
- O genótipo do HCV deve ser determinado em pacientes com infecção aguda ou crônica pelo HCV
- Anticorpo anti-HCV positivo (confirmado), RNA do HCV negativo: resolução da infecção pelo HCV
- Anticorpo anti-HCV positivo (não confirmado), RNA do HCV negativo: pode-se obter um resultado falso-positivo no EIA ou resolução da infecção pelo HCV. O RIBA é positivo em caso de resolução da infecção, porém é negativo se o resultado do EIA for falso-positivo
- Deve-se efetuar um ensaio para genótipo do HCV, a fim de determinar a duração do tratamento
- Uma concentração inicial de carga viral do HCV $> 10^6$ cópias por mililitro e o genótipo 1 do HCV estão associados a respostas menos satisfatórias ao tratamento antiviral
- A carga viral de HCV deve ser determinada em condições basais, 12 semanas após a instituição da terapia antiviral, para determinar uma resposta virológica precoce, e periodicamente após o término do tratamento para documentar se a resposta viral é duradoura. Os ensaios para carga viral podem fornecer resultados quantitativos discretamente diferentes, de modo que é conveniente efetuar testes seriados com um único tipo de ensaio
- Com frequência, são encontrados autoanticorpos nas infecções crônicas pelo HCV, incluindo anticorpos antinucleares, anticorpos reumatóides e anticorpos contra o músculo liso
- A superinfecção do HBV com HDV está habitualmente associada a deterioração clínica.

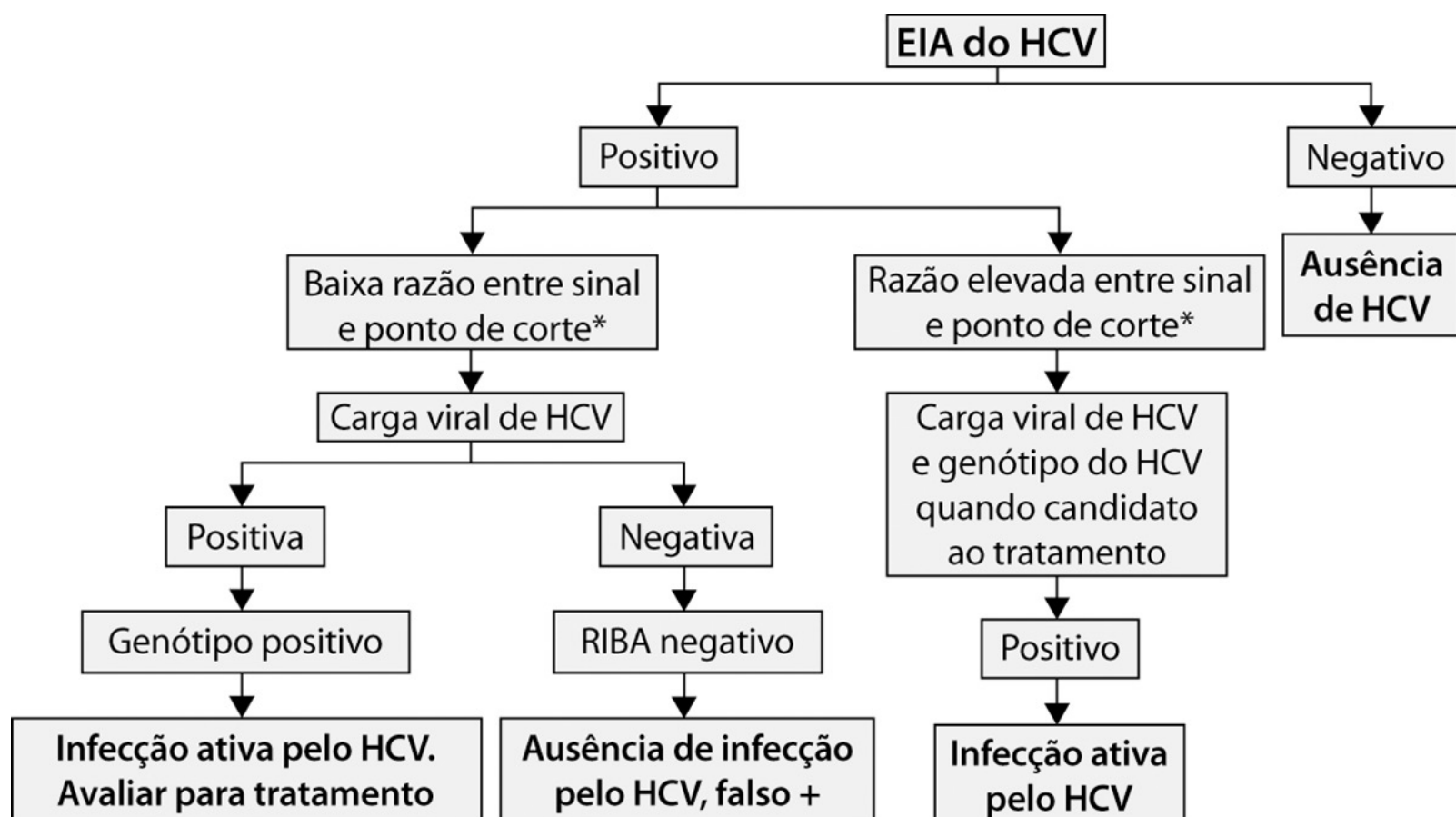


Figura 6.11 Sequência de testes para o diagnóstico do vírus da hepatite C. *O ponto de corte (*cut-off*) é um nível específico do teste acima do qual $> 95\%$ dos resultados são resultados verdadeiro-positivos.

◦ **HDV**

- O HDV, inicialmente denominado antígeno delta quando foi identificado em pacientes com infecção crônica pelo HBV, é um pequeno vírus defeituoso de RNA de filamento simples, envolvido por antígenos de superfície do vírus da hepatite B. O HDV exige a infecção simultânea pelo HBV, porém só depende do HBV para as proteínas do envelope; as partículas de HDV efetuam a montagem e a liberação dessas proteínas dos hepatócitos infectados para infectar outras células suscetíveis. A epidemiologia da infecção pelo HDV assemelha-se à do HBV, exceto as infecções sexual e perinatal que são menos eficiente. A distribuição do HDV é mundial, e talvez 5% dos pacientes infectados pelo HBV estejam coinfectados pelo HDV
- A infecção pelo HDV pode ocorrer simultaneamente com a infecção pelo HBV. Nesses pacientes, as manifestações clínicas podem ser semelhantes às dos pacientes com infecção pelo HBV apenas, porém a coinfeção é, com frequência, mais grave quanto aos sinais e sintomas clínicos. Na coinfeção por HBV/HDV, o risco de evolução para a hepatite crônica não é maior do que aquele observado na infecção isolada pelo HBV. No HDV, entretanto, a superinfecção da infecção crônica pelo HBV resulta habitualmente em deterioração clínica, aumento da cronicidade, podendo levar à IHA. O HDV também pode causar superinfecção nos pacientes com infecção crônica preexistente pelo HBV. Essas superinfecções estão habitualmente associadas a deterioração clínica
- Pode-se suspeitar de infecção pelo HDV com base na exposição em regiões de alta endemicidade, doença grave por HBV ou deterioração na infecção crônica pelo HBV. A detecção do antígeno é o exame laboratorial mais confiável para o estabelecimento do diagnóstico, porém os níveis podem ser variáveis. HDVAg e RNA do HDV aparecem no soro do paciente durante o período de incubação, após o aparecimento do HBsAg e antes da elevação da ALT, que frequentemente exibe elevação bifásica. O HBsAg e o HDVAg são transitórios; o HDVAg desaparece com a eliminação do HBsAg. O achado de anti-HDV total sustenta o diagnóstico, enquanto a IgM anti-HDV não é confiável para distinguir entre infecção aguda e crônica, porém é detectável mais frequentemente do que a IgG anti-HDV. Na coinfeção por HBV/HDV, as elevações detectáveis do anticorpo anti-HDV não são claramente previsíveis, podem exibir baixos títulos e, com frequência, desaparecem com a resolução da infecção aguda. Entretanto, na superinfecção, são observados níveis elevados de anticorpo anti-HDV, que perduram indefinidamente. A determinação da classe do anticorpo anti-HBc, IgG *versus* IgM, ajuda a distinguir entre coinfeção do HDV e superinfecção. A infecção crônica pelo HDV é mais grave e apresenta maior taxa de mortalidade do que outros tipos de hepatite viral. O risco de CHC é três vezes maior em pacientes com infecção crônica pelo HBV, nos quais se detecta anticorpo anti-HDV, em comparação com pacientes que não apresentam anti-HDV.

◦ **Diagnóstico de infecção por HDV** (Tabelas 6.8, 6.9 e 6.10)

- Anticorpo anti-HDV-positivo: infecção pelo HDV
- Anticorpo anti-HDV-positivo, HBsAg-positivo e IgM anti-HBc-positiva: coinfeção por HBV/HDV
- Anticorpo anti-HDV-positivo, HBsAg-positivo, IgG anti-HBc-positiva: superinfecção por HDV
- A detecção do RNA do HDV é um exame sensível e específico, porém não está comercialmente disponível nos EUA.

Tabela 6.9	Comparação dos tipos de infecção pelo vírus da hepatite D (HDV).		
	Coinfecção	Superinfecção	Infecção crônica por HDV
Infecção pelo HBV	Aguda	Crônica	Crônica
Infecção pelo HDV	Aguda	Aguda a crônica	Crônica
Taxa de cronicidade	< 5%	> 75%	Cirrose em > 70%
Sorologia			
HBsAg	+	Habitualmente persistente	Persistente
IgM anti-HBc	+	Negativa	Negativa
Anti-HDV total	Negativo ou baixo título	+	+
IgM anti-HDV*	Transitória +	Transitória	Título elevado
RNA do HDV (HDAg)	Transitório +	Habitualmente persistente	Persistente
HDAg hepático	Transitório +	Habitualmente persistente	Persistente

+, positivo.
 *Uma diminuição da IgM anti-HDV indica habitualmente resolução da infecção aguda por HDV. Tipicamente, a persistência da IgM anti-HDV indica evolução para a infecção crônica pelo HDV. Títulos elevados correlacionam-se com inflamação hepática aguda.

► **Leitura sugerida**

Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C Information for Health Professionals. Available at <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/Management.htm>. Accessed January 31, 2011
 Lemon SM, Walker C, Alter MU, Yi MK. Hepatitis C Virus, in Knipe, Dm, PM Howley, DE Griffin, et al. (eds). *Fields Virology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007.
 Lemon SM. Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, and prevention. *Clin Chem*. 1997;43:1494.
 Rotman Y, Liang TJ. Hepatitis C Virus, in Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*, 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 2009.
 Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39:1147–1171.

Tabela 6.10	Diagnóstico sorológico do vírus da hepatite B (HBV) e do vírus da hepatite D (HDV).			
	Teste			
HBsAg	IgM anti-HBc	IgM anti-HDV	IgG anti-HDV	Interpretação
Transitório +	+ Título elevado	Transitório +	Transitório em baixos títulos	Infecção aguda pelo HBV e infecção aguda pelo HDV ^a
Diminuição transitória devido ao efeito inibitório do HDV sobre a síntese do HBV	Negativo ou presente em baixos títulos	Títulos elevados inicialmente; baixos títulos posteriormente	Títulos crescentes	Infecção aguda pelo HDV e infecção crônica pelo HBV ^b
Pode permanecer + na infecção crônica pelo HBV	Substituído pela IgG anti-HBc na infecção crônica pelo HBV	+ correlaciona-se com HDAg nos hepatócitos	Títulos elevados correlacionam-se com a infecção ativa; pode permanecer + durante anos após a resolução da infecção	Infecção crônica pelo HDV e infecção crônica pelo HBV ^c

+, positivo.
^a Assemelha-se clinicamente à hepatite viral aguda; a hepatite fulminante é rara, e a evolução para a hepatite crônica é improvável. Se não houver resolução da infecção pelo HBV, o HDV pode continuar o processo de replicação indefinidamente.
^b Assemelha-se clinicamente à exacerbação da doença hepática crônica ou da hepatite fulminante com insuficiência hepática.
^c Assemelha-se clinicamente à doença hepática crônica que evolui para a cirrose.

Hiperbilirrubinemia conjugada/icterícia hepatocelular

Cirrose hepática

► **Achados laboratoriais**

- **Bilirrubina:** os níveis séricos estão frequentemente elevados e podem permanecer por vários anos. As flutuações refletem o estado hepático após agravos (p.

ex., excessos alcoólicos). A maior parte da bilirrubina é do tipo não conjugado, a não ser que a cirrose seja do tipo colangiólítico. São observados níveis mais elevados e mais estáveis na cirrose pós-necrótica; ocorrem níveis mais baixos e flutuantes na cirrose de Laennec. A icterícia terminal pode ser constante e intensa. A bilirrubina na urina está aumentada; o urobilinogênio está normal ou aumentado

- **AST:** os níveis séricos estão aumentados ($< 300 \text{ U}/\ell$) em 65 a 75% dos pacientes. Os níveis séricos de ALT estão elevados ($< 200 \text{ U}/\ell$) em 50% dos pacientes. Os níveis das transaminases variam muito e refletem a atividade ou a evolução do processo (*i. e.*, necrose das células parenquimatosas hepáticas)
- **ALP:** ocorre aumento dos níveis séricos em 40 a 50% dos pacientes
- **Proteínas totais:** habitualmente normais ou diminuídas. Os níveis séricos de albumina acompanham o estado funcional das células parenquimatosas e podem ser úteis no acompanhamento da evolução da doença hepática; entretanto, podem ser normais mesmo que haja lesão considerável dos hepatócitos. A diminuição progressiva dos níveis séricos de albumina reflete ascite ou hemorragia. Os níveis séricos de globulinas estão habitualmente aumentados; eles refletem a inflamação e acompanham a gravidade da inflamação. O aumento dos níveis séricos de globulina (habitualmente gama) pode causar aumento das proteínas totais, particularmente na hepatite viral crônica e na cirrose pós-hepatite
- **Colesterol total:** normal ou diminuído. Diminuição progressiva dos níveis de colesterol, HDL e LDL à medida que a doença se agrava. A diminuição é mais pronunciada do que na hepatite crônica ativa. As LDL podem ser úteis para o prognóstico e a seleção de pacientes para transplante. A diminuição dos ésteres reflete lesão mais grave das células parenquimatosas
- **Outros exames laboratoriais importantes:** os níveis sanguíneos de ureia estão frequentemente diminuídos ($< 10 \text{ mg}/d\ell$), mas estão elevados na hemorragia digestiva. Os níveis séricos de ácido úrico estão frequentemente aumentados. Os eletrólitos e o equilíbrio acidobásico frequentemente estão anormais e refletem combinações de várias circunstâncias em determinado momento, como desnutrição, desidratação, hemorragia, acidose metabólica, alcalose respiratória. Na cirrose com ascite, os rins retêm uma quantidade aumentada de sódio e excesso de água, causando hiponatremia dilucional. Aumento dos níveis sanguíneos de amônia no coma hepático e cirrose, bem como na presença de *shunt* portocava
- **Hematologia:** a contagem de leucócitos está habitualmente normal na cirrose ativa; aumentada ($< 50.000/\mu\ell$) na necrose maciça, hemorragia etc.; diminuída no hiperesplenismo. A anemia reflete aumento do volume plasmático e certo grau de destruição aumentada dos eritrócitos. Se a anemia for mais grave, deve-se excluir a possibilidade de hemorragia digestiva, deficiência de ácido fólico e hemólise excessiva.

Achados no LCS: o LCS está normal, à exceção de níveis aumentados de glutamina, que refletem os níveis cerebrais de amônia (devido à conversão da amônia). Níveis de glutamina $> 35 \text{ mg}/d\ell$ sempre estão associados a encefalopatia hepática (normal = $20 \text{ mg}/d\ell$); correlacionam-se com a profundidade do coma e mostram-se mais sensíveis do que a amônia arterial.

Considerações

- Ver Tabelas 6.11 e 6.12.
- Anormalidades nos mecanismos da coagulação (ver Capítulo 10, Distúrbios Hematológicos), como prolongamento do TP (que não responde à vitamina K por via parenteral tão frequentemente quanto em pacientes com icterícia obstrutiva). Prolongamento do tempo de sangramento em 40% dos casos, devido à diminuição da contagem de plaquetas e/ou do fibrinogênio
- Encefalopatia hepática (anormalidades neurológicas e mentais em alguns pacientes com insuficiência hepática ou *shunt* portossistêmico). O diagnóstico é clínico; os achados laboratoriais característicos são confirmatórios, mas não são específicos
- Ver Tabela 6.13
- Os marcadores que podem indicar evolução para cirrose incluem diminuição da albumina; aumento das globulinas; razão AST/ALT > 1 ; aumento da bilirrubina, principalmente não conjugada; prolongamento do TP e contagem diminuída de plaquetas.

Tabela 6.11	Causas de doença hepática com condições associadas.
Achados laboratoriais decorrentes de/associados a doenças ou condições	Frequência nos EUA
Alcoolismo	60 a 70%
Doença biliar (p. ex., cirrose biliar primária e colangite esclerosante)	5 a 10%
Criptogênica	10 a 15%
Hepatite viral crônica (HBV, com ou sem HDV; HCV)	10%
Hemocromatose	5%
Doença de Wilson	Rara
Deficiência de alfa ₁ -antitripsina	Rara
Doença crônica ativa autoimune	
Mucoviscidose	
Doenças de armazenamento do glicogênio	
Galactosemia	
Porfíria	
Intolerância à frutose	
Tirosinose	
Infecções (p. ex., sífilis congênita, esquistossomose)	
Doença de Gaucher	
Colite ulcerativa	
Doença de Osler-Weber-Rendu	
Obstrução do fluxo venoso (p. ex., síndrome de Budd-Chiari, doença venoclusiva, insuficiência cardíaca congênita)	

Tabela 6.12	Comparação dos diferentes mecanismos da icterícia.		
	Colestase	Hepatocelular	Infiltração
Exemplo de doença	Cálculo no colédoco	Hepatite viral aguda	Tumor metastático, granulomas, amiloide
	Fármacos		
Bilirrubina sérica	6 a 20 mg/dl*	4 a 8 mg/dl	Habitualmente $< 4 \text{ mg}/d\ell$, frequentemente normal
AST, ALT (U/ml)	Pode haver discreto A, < 200	A acentuado, frequentemente 500 a 1.000	Podem haver discreto A, < 100
Nível sérico de ALP	3 a 5 vezes o N	1 a 2 vezes o N	2 a 4 vezes o N
Tempo de protrombina	A nos casos crônicos	A na doença grave	N
Resposta à administração parenteral de	Sim	Não	

vitamina K

N = normal, A = aumento.

*Níveis séricos de bilirrubina > 10 mg/dℓ raramente são encontrados em pacientes com cálculo no colédoco e indicam, habitualmente, carcinoma.

Níveis séricos aumentados de ALP < 3 vezes o normal em 15% dos pacientes com obstrução biliar extra-hepática, sobretudo se a obstrução for incompleta ou causada por condições benignas. Em certas ocasiões, os níveis de AST e de LDH estão acentuadamente elevados na obstrução biliar ou no câncer hepático.

Tabela
6.13

Comparação dos três tipos principais de doenças hepáticas causadas por fármacos.

	Predominantemente colestática	Predominantemente hepatocelular	Padrão bioquímico misto
Fármacos	Esteroides anabolizantes,* estrogênios* Arsenicais orgânicos, fármacos antitireoidianos (p. ex., metimazol), clorpromazina, PAS, eritromicina, derivados da sulfonilureia (incluindo sulfonamidas, derivados da fenotiazina, diuréticos orais, hipoglicemiantes orais)	Cinchofeno Hidrazida do ácido isonicotínico (isoniazida) Inibidores da monoamina oxidase (particularmente iproniazida)	Fenilbutazona Fenitoína PAS e outros agentes antituberculose
Bilirrubina sérica	Pode ser ≥ 30 mg/dℓ		
AST, ALT, LDH (U/mℓ)	Aumento leve a moderado	Aumento mais acentuado	
Nível sérico de ALP, LAP	Aumento mais acentuado; podem permanecer elevados durante anos após o desaparecimento da icterícia	Aumento menos acentuado	

*ALP, AST, ALT não estão aumentadas tão acentuadamente em comparação com outros fármacos.

■ Obstrução biliar extra-hepática completa

■ Atresia biliar extra-hepática congênita

- Níveis séricos elevados de bilirrubina conjugada nos primeiros dias de vida em alguns lactentes, porém só depois da segunda semana de vida em outros. Os níveis são frequentemente < 12 mg/dℓ durante os primeiros meses, com elevação subsequente durante a vida
- Achados laboratoriais semelhantes aos da obstrução biliar completa
- Biopsia hepática para diferenciar essa condição da hepatite neonatal
- Achados laboratoriais decorrentes de sequelas (p. ex., cirrose biliar, hipertensão portal, infecções frequentes, raquitismo, insuficiência hepática)
- Teste de excreção com rosa-de-bengala-I¹³¹.

■ Câncer de vesícula biliar e ductos biliares

► Achados laboratoriais

- Os achados laboratoriais de obstrução dos ductos são de gravidade progressiva, em contraste com as alterações intermitentes ou flutuantes devido à obstrução dos ductos causada por cálculos. Um carcinoma papilar intraluminal ductal pode passar por períodos de descamação, produzindo achados característicos de obstrução ductal intermitente. Refletem a localização e a extensão variáveis da infiltração tumoral que pode causar obstrução parcial dos ductos intra-hepáticos ou obstrução do ducto hepático ou colédoco, metástases hepáticas ou colangite associada; 50% dos pacientes apresentam icterícia por ocasião da hospitalização
- **Hematologia:** anemia
- **Citologia:** o exame do líquido duodenal obtido por aspiração pode revelar células malignas
- **Achados nas fezes:** fezes de coloração prateada devido à icterícia combinada com sangramento GI podem ser observadas no carcinoma do ducto ou ampola de Vater.

■ Cirrose biliar primária (cirrose colangioliática, cirrose hipertrófica de Hanot, colangite destrutiva não supurativa crônica etc.)⁴⁴

- Doença autoimune multissistêmica lenta e progressiva; inflamação não supurativa crônica e destruição assimétrica dos pequenos ductos biliares intra-hepáticos, provocando colestase crônica, cirrose e, por fim, insuficiência hepática.

► Critérios diagnósticos

- O diagnóstico definitivo exige que todos os três critérios sejam preenchidos; o diagnóstico provável exige dois critérios
 - Existência de autoanticorpos antimitocondriais
 - Padrão colestático (aumento da ALP) de longa duração (> 6 meses) sem causa conhecida (p. ex., fármacos)
 - Achados histológicos compatíveis na biopsia hepática
- Os níveis séricos de ALP estão acentuadamente aumentados, sendo de origem hepática. A ALP alcança um platô nos estágios iniciais da evolução e, em seguida, flutua dentro de uma faixa de 20%; as alterações dos níveis séricos não têm nenhum valor prognóstico. Os níveis de 5'-N e GGT evoluem paralelamente com os da ALP. *Trata-se de uma das poucas condições que provocam elevação acentuada dos níveis séricos de ALP e de GGT*
- Os títulos séricos dos anticorpos antimitocondriais são fortemente positivos em cerca de 95% dos pacientes (1:40-1:80) e são uma característica da doença (98% de especificidade); um título > 1:160 é extremamente preditivo de cirrose biliar primária (CBP), mesmo na ausência de outros achados. Os títulos não se correlacionam com a gravidade nem com a velocidade de evolução. Os títulos diferem acentuadamente nos pacientes. Ocorrem títulos semelhantes em 5% dos pacientes com hepatite crônica; são observados títulos baixos em 10% dos pacientes com outras doenças hepáticas; raramente encontrados nos indivíduos normais. Os títulos podem diminuir após o transplante de fígado, porém permanecem habitualmente detectáveis
- Os níveis séricos de bilirrubina estão normais na fase inicial, porém aumentam em 60% dos pacientes com a evolução da doença e constituem um indicador prognóstico confiável; a obtenção de um nível elevado constitui um sinal de prognóstico reservado. O nível sérico de bilirrubina conjugada apresenta-se elevado em 80% dos pacientes; são observados níveis > 5 mg/dℓ em apenas 20% dos pacientes; e níveis > 10 mg/dℓ em apenas 6% dos pacientes. A bilirrubina não conjugada está normal ou discretamente aumentada
- Os achados laboratoriais revelam relativamente poucas evidências de lesão parenquimatosa
 - Os níveis de AST e ALT podem estar normais ou discretamente elevados (≤ 1 a 5 vezes o normal), flutuam dentro de uma faixa estreita e não têm importância para o prognóstico

- Os níveis séricos de albumina, globulina e o TP estão normais no estágio inicial; a obtenção de valores anormais indica doença avançada e prognóstico sombrio; não são corrigidos pela terapia
- Observa-se elevação acentuada dos níveis de colesterol total e fosfolípidios, mas os níveis de triglicerídios são normais; o soro não está lipêmico; e os níveis séricos de triglicerídios tornam-se elevados nos estágios avançados. Associação com xantomias e xantelasmas. Nos estágios iniciais, a LDL e a VLDL estão discretamente elevadas, enquanto a HDL apresenta-se acentuadamente elevada (por conseguinte, é rara a ocorrência de aterosclerose). No estágio avançado, a LDL encontra-se acentuadamente elevada, com diminuição da HDL e presença de lipoproteína X (lipoproteína anormal inespecífica, observada em outras doenças hepáticas colestáticas)
- Os níveis séricos de IgM estão aumentados em cerca de 75% dos pacientes; esses níveis podem estar muito altos (quatro a cinco vezes o normal). Outras imunoglobulinas séricas também estão aumentadas
- Hipocomplementemia
- Hipergamaglobulinemia policlonal. A IgM sérica está aumentada em cerca de 75% dos pacientes com incapacidade de conversão em anticorpos IgG; os níveis podem estar muito elevados (quatro a cinco vezes o normal). Outras imunoglobulinas séricas também estão aumentadas
- A biopsia hepática estabelece os quatro estágios da doença e ajuda a avaliar o prognóstico, porém a biopsia por agulha está sujeita a erros de amostragem, visto que as lesões podem ser irregulares e descontínuas; podem ser observados achados compatíveis com todos os quatro estágios em uma única amostra
- Tipicamente, o nível sérico de ceruloplasmina está elevado (ao contrário da doença de Wilson)
- O nível sérico de cobre pode estar aumentado até 10 a 100 vezes o normal; correlaciona-se com a bilirrubina sérica e os estágios avançados da doença
- A VHS está aumentada uma a cinco vezes o normal em 80% dos pacientes
- A urina contém urobilinogênio e bilirrubina
- Achados laboratoriais de esteatorreia
 - Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e vitamina A estão habitualmente baixos
 - O TP está normal ou normaliza-se com a administração parenteral de vitamina K
- Achados laboratoriais decorrentes de doenças associadas
 - > 80% apresentam um anticorpo circulante e > 40% apresentam pelo menos dois outros anticorpos circulantes de doenças autoimunes (p. ex., AR, tireoidite autoimune [hipotireoidismo em 20% dos pacientes], síndrome de Sjögren, esclerodermia), embora isso não tenha utilidade para o diagnóstico.

Colangite aguda

► Achados laboratoriais

- **Cultura:** a hemocultura é positiva em cerca de 30% dos casos, e 25% desses casos são polimicrobianos. A infecção dos ductos biliares é habitualmente causada por microrganismos gram-negativos (p. ex., *E. coli*, *Klebsiella* sp., microrganismos gram-positivos e anaeróbicos [*Streptococcus faecalis*, enterococos, *Bacteroides fragilis*] habitualmente associados a obstrução)
- **Hematologia:** leucocitose significativa ($\leq 30.000/\mu\ell$) com aumento dos granulócitos
- **Principais exames:** Níveis séricos elevados de AST e ALT. Aumento do urobilinogênio na urina.

Considerações

- Achados laboratoriais de obstrução incompleta dos ductos devido à inflamação ou de obstrução precedente completa dos ductos (p. ex., cálculo, tumor, cicatriz). Ver Coledocolitíase
- Achados laboratoriais de necrose e disfunção das células parenquimatosas.

Colangite esclerosante primária

- Inflamação colestática fibrosante crônica dos ductos biliares intra- e extra-hepáticos, que acomete predominantemente homens com menos de 45 anos de idade; é rara em crianças; $\leq 75\%$ dos casos estão associados a DII, especialmente colite ulcerativa. Evolução progressiva, lenta e inexorável da colestase crônica para a morte (habitualmente por insuficiência hepática). Vinte e cinco por cento dos pacientes estão assintomáticos por ocasião do diagnóstico.

► Critérios diagnósticos

1. Perfil bioquímico colestático por > 6 meses
 - Os níveis séricos de ALP podem flutuar, mas sempre estão aumentados (habitualmente ≥ 3 vezes o limite superior da normalidade)
 - Os níveis séricos de GGT estão elevados
 - Os níveis séricos de AST apresentam-se discretamente aumentados em > 90% dos casos. ALT > AST em 75% dos casos
 - Os níveis séricos de bilirrubina encontram-se elevados em 50% dos pacientes; em certas ocasiões, estão muito aumentados; podem flutuar de modo acentuado; aumentam gradualmente à medida que a doença evolui. Um valor persistente > 1,5 mg/dℓ constitui um sinal de prognóstico reservado, pois indica uma doença irreversível e clinicamente não tratável.
2. História clínica compatível (p. ex., DII) e exclusão de outras causas de colangite esclerosante (p. ex., cirurgia anterior dos ductos biliares, cálculos biliares, colangite supurativa, tumor dos ductos biliares ou lesão causada por floxuridina, AIDS, anomalias congênitas dos ductos).
3. Colangiografia característica para distinguir da cirrose biliar primária
 - Aumento da gamaglobulina em 30% dos casos e aumento da IgM em 40 a 50%
 - Presença de anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) em cerca de 65% dos casos, e são observados anticorpos antinucleares em < 35% dos casos, com níveis mais elevados do que em outras doenças hepáticas, mas sua importância diagnóstica ainda não é conhecida
 - Diferentemente da cirrose biliar primária, o anticorpo antimitocondrial, o anticorpo antimúsculo liso, o fator reumatoide e o ANA são negativos em > 90% dos pacientes
 - A pesquisa de HBsAg é negativa
 - A biopsia hepática fornece apenas uma evidência confirmatória em pacientes com histórico, achados laboratoriais e radiografias compatíveis. Em geral, o nível hepático de cobre está aumentado, porém a ceruloplasmina sérica também está elevada.

► Outras condições

- Achados laboratoriais devido a sequelas
- Colangiocarcinoma em 10 a 15% dos pacientes provoca aumento dos níveis séricos de CA 19-9
- Hipertensão portal, cirrose biliar, colangite bacteriana secundária, esteatorreia e má absorção, colelitíase, insuficiência hepática
- Achados laboratoriais devido a doença subjacente (p. ex., $\leq 7,5\%$ dos pacientes com colite ulcerativa apresentam essa doença; muito menos frequentemente com a doença de Crohn). Associada com a síndrome de fibrose retroperitoneal e mediastinal.

Colecistite aguda

► Achados laboratoriais

- **Hematologia:** aumento da VHS e leucocitose (média de 12.000/ $\mu\ell$; se > 15.000, deve-se suspeitar de empiema ou perfuração) e outras evidências de processo inflamatório agudo
- **Principais exames:** os níveis séricos de AST estão elevados em 75% dos pacientes. Aumento dos níveis séricos de bilirrubina em 20% dos pacientes (habitualmente > 4 mg/dℓ; se os níveis forem mais elevados, deve-se suspeitar de coledocolitíase associada). Níveis séricos aumentados de ALP (alguns pacientes), mesmo se os níveis séricos de bilirrubina estiverem normais. Aumento dos níveis séricos de amilase e lipase em alguns pacientes.

Considerações

- Achados laboratoriais de obstrução biliar associada, se presente
- Achados laboratoriais de colelitíase preexistente (alguns pacientes)
- Achados laboratoriais de complicações (p. ex., empiema da vesícula biliar, perfuração, colangite, abscesso hepático, pieloflebite, pancreatite, íleo biliar).

Colecistite crônica

- Pode haver achados laboratoriais discretos de colecistite aguda, ou pode não haver anormalidades laboratoriais
- Podem ocorrer achados laboratoriais de colelitíase associada
- Achados laboratoriais de sequelas (p. ex., carcinoma de vesícula biliar).

Coledocolitíase

- Ocorrência de cálculos biliares nos ductos biliares, devido à sua passagem a partir da vesícula biliar ou em decorrência de defeitos anatômicos (p. ex., cistos, estenoses).

► Achados laboratoriais

- **Principais exames:** aumento dos níveis séricos e urinários de amilase. Níveis séricos elevados de bilirrubina em cerca de um terço dos pacientes. Aumento da bilirrubina urinária em cerca de um terço dos pacientes. Níveis aumentados de ALP sérica
- **Hematologia:** leucocitose
- **Considerações**
 - Evidências laboratoriais de colestase flutuante ou transitória. O aumento persistente dos leucócitos, da AST e da ALT sugere colangite
 - Achados laboratoriais devido a colangite secundária, pancreatite aguda, icterícia obstrutiva, formação de estenose etc.
 - Na drenagem duodenal, o achado de cristais de bilirrubinato de cálcio e de colesterol (alguns pacientes) tem uma acurácia de 50% (somente útil em pacientes não ictericos).

Colelitíase

- Achados laboratoriais de condições subjacentes que causam:
 - Hipercolesterolemia (p. ex., DM, má absorção)
 - Doença hemolítica crônica (p. ex., esferocitose hereditária)
- Achados laboratoriais devido a complicações (p. ex., colecistite, coledocolitíase, íleo biliar).

Tabela 6.14

Comparação dos vários tipos de doença colestática.

Distúrbio	Valores séricos*				
	Bilirrubina (mg/dℓ)	ALP	AST	ALT	Albumina
Obstrução do colédoco					N
Cálculo	0 a 10	N a 10	N a 10	N a 10	N
Câncer	5 a 20	2 a 10	N	N	N
Intra-hepática					
Induzida por fármacos	5 a 10	2 a 10	N a 5	10 a 50	
Hepatite viral aguda	0 a 20	N a 3	10 a 50	10 a 50	N
Doença hepática alcoólica	0 a 20	5	< 10	< 50% da AST	N/DD

N, normal; DD, discretamente diminuída.

*Valor sérico, vezes o normal.

Colestase com obstrução intra-hepática

- Causas de colestase intra-hepática:
 - Obstrução intra-hepática.
 - Lesões expansivas (p. ex., amiloidose, sarcoidose, metástases; linfoma não Hodgkin mais frequentemente do que a doença de Hodgkin)
 - Fármacos e substâncias (p. ex., estrogênios, esteroides anabolizantes) – causa mais comum (Tabela 6.14).
 - Gravidez normal
 - Hepatite alcoólica
 - Infecções (p. ex., hepatite viral aguda, sepsis por microrganismos gram-negativos, síndrome do choque tóxico, AIDS, parasitárias, fúngicas)
 - Crise falciforme
 - Estado pós-operatório após a realização de procedimento de longa duração e administração de múltiplas transfusões
 - Colestase intra-hepática recorrente benigna familiar – condição rara.
 - Condição autossômica recessiva; os episódios começam depois dos 8 anos de idade, perduram por semanas a meses, com resolução completa entre as manifestações; pode sofrer recidiva depois de meses ou anos; exacerbada pelos estrogênios.

► Achados laboratoriais

- **Principais exames:** nível sérico elevado de ALP, porém a GGT está habitualmente normal. Os níveis séricos de bilirrubina direta podem estar normais ou ≤ 10 mg/dℓ. Nível de transaminase habitualmente < 100 U
- **Histologia:** a biopsia hepática revela colestase centrolobular sem inflamação, pigmento biliar nos hepatócitos e canaliculos; pouca ou nenhuma fibrose.

Doenças da vesícula biliar e da árvore biliar (intra-hepáticas ou extra-hepáticas) (Ver Dor abdominal)

► Achados laboratoriais

- **Enzimas hepáticas:** ocorre elevação dos níveis de AST ($\leq 300 \text{ U/l}$) e de ALT ($\leq 200 \text{ U/l}$); em geral, esses níveis normalizam-se nos 7 dias seguintes ao alívio da obstrução. Na obstrução *aguda* dos ductos biliares (p. ex., devido a cálculos no colédoco ou a pancreatite aguda), os níveis de AST e ALT estão aumentados para $> 300 \text{ U/l}$ (e, com frequência, $> 2.000 \text{ U/l}$) e declinam em 58 a 76% dentro de 72 h sem tratamento; os níveis séricos totais de bilirrubina exibem simultaneamente elevação e declínio menos acentuados, e as alterações da ALP são inconsistentes e imprevisíveis. O padrão típico de obstrução extra-hepática inclui aumento dos níveis séricos de ALP (> 2 a 3 vezes o normal), AST $< 300 \text{ U/l}$ e bilirrubina sérica conjugada. No tipo extra-hepático, a elevação da ALP está relacionada com o grau de obstrução. Níveis normais de ALP são extremamente raros na obstrução extra-hepática. Podem ocorrer também níveis muito elevados em casos de colestase intra-hepática. Os níveis séricos de LAP acompanham os da ALP
- Os níveis séricos de bilirrubina conjugada estão aumentados, enquanto a bilirrubina não conjugada está normal ou discretamente aumentada. Os níveis urinários de bilirrubina estão aumentados, enquanto os de urobilinogênio estão diminuídos. Observa-se redução dos níveis de bilirrubina e urobilinogênio nas fezes (acolia, fezes cor de argila)
- Lipídios: os níveis séricos de fosfolipídios estão elevados. Aumento do colesterol sérico (casos agudos, 300 a 400 mg/dℓ; casos crônicos, $\leq 1.000 \text{ mg/dℓ}$)
- Hematologia: o TP está prolongado, com resposta à administração parenteral de vitamina K mais frequente do que na doença parenquimatosa hepática.

Considerações

- São observados achados laboratoriais devido a doenças subjacentes (p. ex., cálculos, carcinoma dos ductos biliares, carcinoma metastático para linfonodos periductais)
- Obstrução de ducto biliar (um ducto): o padrão característico consiste em níveis séricos de bilirrubina que permanecem normais mesmo que exista acentuada elevação dos níveis séricos de ALP.

Hiperbilirrubinemia conjugada congênita

Síndrome de Dubin-Johnson (Doença de Sprinz-Nelson)

- Doença autossômica recessiva (cujo gene se localiza no cromossomo 10q24) devido à incapacidade de transportar o glicuronídeo de bilirrubina através dos hepatócitos para os canalículos, porém com conjugação normal da bilirrubina-glicuronídeo. Caracteriza-se por icterícia recorrente crônica leve. Podem ocorrer hepatomegalia e dor no quadrante superior direito do abdome. Habitualmente é compensada, exceto em períodos de estresse. A icterícia (inócua e irreversível) pode ser provocada por estrogênios, contraceptivos orais ou durante o último trimestre de gravidez. Assemelha-se à hepatite viral leve.

► Achados laboratoriais

- Ver Tabela 6.15.
- **Histologia:** a biopsia hepática revela grandes quantidades de pigmento amarelo-acastanhado ou acinzentado-preto nas células hepáticas centrolobulares (lisossomos) e pequenas quantidades nas células de Kupffer
- **Principais exames:** o nível sérico de bilirrubina total está aumentado (1,5 a 6,0 mg/dℓ); raramente é $\leq 25 \text{ mg/dℓ}$ durante doenças intercorrentes; uma quantidade significativa está conjugada. Níveis normais nos heterozigotos. Outras provas de função hepática estão normais. Não há evidências de hemólise. A urina contém bile e urobilinogênio
- **Outros:** a coproporfirina total urinária está habitualmente normal, porém cerca de 80% consistem em coproporfirina I (normalmente, 25% consistem em coproporfirina I e 75%, em coproporfirina III); esse achado é diagnóstico da síndrome de Dubin-Johnson. Não é útil para a detecção de heterozigotos individuais. As coproporfirinas fecais estão normais. A excreção de BPS está comprometida, com aumento tardio (normal aos 45 min; aumentada em 90 e 120 min); é praticamente patognomônica, porém não é mais usada.

Outras considerações

- O aspecto mais importante é diferenciar essa condição da hepatite neonatal, para a qual a cirurgia pode ser prejudicial
- Mais de 90% dos casos de obstrução biliar extra-hepática em recém-nascidos são devidos à atresia biliar; casos esporádicos podem decorrer de cisto do colédoco (que provoca icterícia intermitente no primeiro ano de vida), da síndrome do tampão biliar ou de ascite biliar (associada à perfuração espontânea do ducto colédoco).

Síndrome de Rotor

- Defeito autossômico recessivo, familiar, assintomático e benigno da captação e do armazenamento da bilirrubina conjugada e, possivelmente, da transferência de bilirrubina do fígado para a bile ou da ligação intra-hepática. A síndrome de Rotor é habitualmente detectada no adolescente ou no adulto. A icterícia pode ser provocada ou acentuada pela gravidez, uso de contraceptivos orais, álcool etílico, infecção ou cirurgia
- Ver Tabela 6.15.

Tabela 6.15	Diagnóstico diferencial da icterícia hereditária com hepatograma normal e ausência de sinais ou sintomas de doença hepática.				
	Hiperbilirrubinemias não conjugadas				
	Síndrome de Crigler-Najjar				
	Síndrome de Dubin-Johnson	Síndrome de Rotor	Doença de Gilbert	Tipo I	Tipo II
Incidência	Incomum	Rara	$\leq 7\%$ da população	Muito rara	Incomum
Modo de herança	AR	AR	AD	AR	AD
Bilirrubina sérica total habitual (mg/dℓ)	2 a 7; ≤ 25	2 a 7; ≤ 20	< 3 ; ≤ 6	> 20	< 20
Defeito no metabolismo da bilirrubina	Direta cerca de 60%	Direta cerca de 60%	Principalmente indireta; aumentos com o jejum	Toda indireta	Toda indireta
Excreção alterada de corantes exigindo conjugação (p. ex., BSP)	Comprometimento da excreção biliar de ânions orgânicos conjugados e bilirrubina	Atividade da UDP-glicuroniltransferase hepática	Diminuição		Diminuição acentuada
Efeito do fenobarbital	Sim; rápida queda inicial; em seguida, elevação em 45 a 90 min	Sim; depuração lenta; nenhum aumento posterior	Pode estar discretamente alterada em $\leq 40\%$ dos pacientes	Ausente	
Coproporfirina urinária Total	Normal	Aumentada	Diminuído a normal	Nenhum	Acentuada diminuição
I/III*	Síndrome de Dubin-Johnson	Síndrome de Rotor	Doença de Gilbert	Tipo I	Tipo II
	$> 80\%$	$< 80\%$	Hiperbilirrubinemias não conjugadas Síndrome de Crigler-Najjar		
		Adolescência, início			Infância,

Idade de início da icterícia	Infância, adolescência	da vida adulta	Adolescência	Lactância	adolescência
Manifestações clínicas habituais	Icterícia assintomática em adultos jovens	Icterícia assintomática	Aparecem no início da vida adulta; com frequência, reconhecidas pela primeira vez com o jejum; hemólise muito discreta em ≤ 40% dos pacientes	Icterícia, <i>kernicterus</i> em lactentes, adultos jovens	Icterícia assintomática; <i>kernicterus</i> raro
Colecistograma oral	A VB habitualmente não é visualizada	Normal	Normal	Normal	Normal
Biopsia hepática	Pigmento característico	Ausência de pigmento	Normal	Transplante de fígado; ausência de resposta ao fenobarbital	Fenobarbital
Tratamento	Desnecessário	Nenhum	Desnecessário		
Modelo animal	Carneiro da Nova Zelândia			Rato Gunn	

AD, autossômico dominante; AR, autossômico recessivo; BSP, bromossulfotaleína; VB, vesícula biliar; UDP-glicuroniltransferase, uridina difosfato glicuroniltransferase.

*Normalmente coproporfirina III, 75% do total.

26 A seção Doenças Infecciosas Transmitidas por Alimentos foi redigida por Michael Mitchell, MD.

27 Causa principalmente esteatose microvesicular, devido a defeito da funcao mitocondrial.

28 Causa principalmente esteatose macrovesicular, devido ao desequilibrio na sintese hepatica e exportacao de lipidios.

29 Causa principalmente esteatose macrovesicular, devido ao desequilibrio na sintese hepatica e exportacao de lipidios.

30 Causa principalmente esteatose macrovesicular, devido ao desequilibrio na sintese hepatica e exportacao de lipidios.

31 Causa principalmente esteatose microvesicular, devido a defeito da funcao mitocondrial.

32 Causa principalmente esteatose microvesicular, devido a defeito da funcao mitocondrial.

33 Causa principalmente esteatose microvesicular, devido a defeito da funcao mitocondrial.

34 Causa principalmente esteatose macrovesicular, devido ao desequilibrio na sintese hepatica e exportacao de lipidios.

35 Causa principalmente esteatose microvesicular, devido a defeito da funcao mitocondrial.

36 Causa principalmente esteatose macrovesicular, devido ao desequilibrio na sintese hepatica e exportacao de lipidios.

37 Causa principalmente esteatose macrovesicular, devido ao desequilibrio na sintese hepatica e exportacao de lipidios.

38 Causa principalmente o acumulo de fosfolipidios nos lisossomos.

39 Causa principalmente esteatose macrovesicular, devido ao desequilibrio na sintese hepatica e exportacao de lipidios.

40 Causa principalmente esteatose microvesicular, devido a defeito da funcao mitocondrial.

41 Causa principalmente esteatose microvesicular, devido a defeito da funcao mitocondrial.

42 Causa principalmente esteatose macrovesicular, devido ao desequilibrio na sintese hepatica e exportacao de lipidios.

43 A seção da hepatite foi redigida por Michael Mitchell, MD.

44 Dados de: Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl J Med.* 2002;346:1221.

Doenças Endócrinas

Hongbo Yu

► DIABETES MELITO, 572

► DOENÇAS DA GLÂNDULA TIREOIDE, 575

- Bócio e nódulos da tireoide, 575
- Hipotireoidismo, 578
- Tireotoxicose | Hipertireoidismo, 580

► DOENÇAS DAS GLÂNDULAS PARATIREOIDES E METABOLISMO MINERAL, 582

- Hipercalcemia, 582
- Hiperparatireoidismo, 585
- Osteoporose, 587

► DOENÇAS DAS GLÂNDULAS SUPRARRENAIS, 589

- Feocromocitoma, 589
- Hiperaldosteronismo primário, 591
- Insuficiência suprarrenal, 594
- Massas suprarrenais, 596
- Síndrome de Cushing, 599

► DISTÚRBIOS DAS GÔNADAS, 602

- Galactorreia, 602
- Ginecomastia, 606
- Hirsutismo, 610

► DISTÚRBIOS DA HIPÓFISE, 612

- Hipopituitarismo, 612
- Tumores hipofisários, 615

► Introdução

Este capítulo trata de seis grupos comuns de doenças endócrinas, com base nos sistemas orgânicos: diabetes melito (DM), doenças da glândula tireoide, doenças das glândulas suprarrenais, distúrbios das gônadas, distúrbios da hipófise e doenças das glândulas paratireoides e do metabolismo mineral. Para cada sistema orgânico, as doenças são ainda discutidas de acordo com a apresentação clínica e/ou achados laboratoriais. São também considerados o diagnóstico diferencial, a pesquisa laboratorial e os exames radiológicos para cada doença. Convém assinalar que o hipogonadismo masculino é discutido no Capítulo 8, Doenças Renais e do Sistema Urinário.

Os princípios gerais para o diagnóstico das doenças endócrinas incluem:

- É necessária a realização de testes de estimulação se houver suspeita de hipofunção, enquanto são realizados testes de supressão se houver suspeita de hiperfunção
- Os testes de supressão suprimem as glândulas normais, mas não a secreção autônoma
- A preparação do paciente é particularmente importante para a dosagem dos hormônios, cujos resultados podem ser acentuadamente afetados por numerosos fatores, como estresse, posição, jejum, hora do dia, alimentação precedente e terapia farmacológica. Esses fatores devem ser relatados no formulário de solicitação de exames laboratoriais e discutidos com o laboratório antes da solicitação do exame
- O transporte apropriado e oportuno para o laboratório e a preparação da amostra são essenciais
- Nenhum exame isolado reflete adequadamente o estado endócrino em todas as condições
- Se houver hipofunção de diversas glândulas, deve-se avaliar a hipófise.

► DIABETES MELITO

► Definição

O termo “diabetes melito” (DM) refere-se a um grupo de distúrbios do metabolismo anormal dos carboidratos, que compartilham o achado clínico de hiperglicemia. O DM está associado a comprometimento relativo ou absoluto da secreção de insulina, juntamente com graus variáveis de resistência periférica à ação da insulina.

► Considerações gerais

O DM acomete aproximadamente 5% da população mundial e 8% da população norte-americana. Trata-se da quarta causa principal de morte nos EUA. Dos 18 milhões estimados de indivíduos com DM primária nos EUA, 90 a 95% apresentam DM do tipo 2.

► Tipos e classificação

A classificação recente focaliza o processo fisiopatológico subjacente, mais do que descrições baseadas na idade do indivíduo por ocasião do aparecimento da doença ou no tipo de tratamento.

1. Tipo 1: imunomediado, resulta em deficiência absoluta de insulina.
2. Tipo 2: deficiência relativa de insulina, devido a anormalidades tanto na secreção quanto na ação da insulina. Os níveis de insulina são suficientes para evitar a mobilização dos lipídios e o desenvolvimento de cetose.
3. Diabetes gestacional: diagnosticado durante a gravidez. Apenas 2% das pacientes com diabetes gestacional permanecem diabéticas após o parto. Quarenta por cento das pacientes desenvolvem DM franco no decorrer de 15 anos, sendo a maioria dos casos de tipo 2, porém ocasionalmente do tipo 1.
4. Tipos específicos de diabetes melito:
 - a. Defeitos genéticos na função das células beta
 - b. Defeitos genéticos na ação da insulina
 - c. Doenças do pâncreas exócrino, como pancreatite, traumatismo, pancreatectomia, neoplasia, fibrose cística (FC), hemocromatose, pancreatopatia

fibrocalculosa.

5. Associado a endocrinopatias (p. ex., síndrome de Cushing), fármacos (p. ex., corticosteroides) ou substâncias químicas.

► Quando suspeitar

O início clínico do DM pode ser agudo ou insidioso, dependendo do grau de deficiência de insulina, bem como do nível intercorrente de estresse fisiológico. Pacientes com os seguintes sintomas e sinais devem ser avaliados:

1. Sinais/sintomas clássicos de hiperglicemia, como sede, poliúria, perda de peso, borramento visual.
2. Achado acidental de hiperglicemia ou comprometimento reconhecido da tolerância à glicose.
3. Complicações do diabetes melito, como proteinúria, neuropatia, complicações cardiovasculares e retinopatia.
4. Evidências de desidratação, hipotensão ortostática, confusão ou coma.

► Triagem para diabetes melito

A. Na ausência de sinais/sintomas específicos:

Não se recomenda a triagem de rotina para o DM do tipo 1, visto que não existe tratamento aceito para a fase assintomática do DM do tipo 1.

Entretanto, para o DM do tipo 2, a American Diabetes Association (ADA) recomenda a triagem para diabetes ou pré-diabetes em todos os adultos com índice de massa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m² e um ou mais fatores de risco adicionais para diabetes (ver o texto subsequente deste capítulo). Nos indivíduos sem fatores de risco, a avaliação deve começar aos 45 anos de idade. A glicose plasmática em jejum é o teste de triagem recomendado, visto que é mais rápido, de execução mais fácil, mais conveniente e aceitável para os pacientes e de menor custo.

B. Fatores de risco para diabetes melito

1. Idade ≥ 45 anos
2. Sobrepeso (índice de massa corporal ≥ 25 kg/m²)
3. História familiar de diabetes melito em parente de primeiro grau
4. Sedentarismo
5. Indivíduo que pertence a um grupo étnico ou racial de alto risco (p. ex., afro-americano, hispânico, indígena norte-americano, americano de ascendência asiática e nativo das ilhas do Pacífico)
6. Paciente que deu à luz um feto com peso $> 4,1$ kg ou apresentou DM gestacional
7. Hipertensão arterial (pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg)
8. Dislipidemia, definida como concentração sérica de HDL-colesterol ≤ 35 mg/dℓ (0,9 mM) e/ou concentração sérica de triglicerídios ≥ 250 mg/dℓ (2,8 mM)
9. Tolerância à glicose comprometida (TGC) ou glicemia em jejum alterada (GJA) previamente identificadas
10. Síndrome dos ovários policísticos
11. História de doença vascular.

► Como confirmar o diagnóstico

Critérios da ADA para o diagnóstico de diabetes melito:

a. Sinais/sintomas de diabetes e glicose plasmática casual ≥ 200 mg/dℓ (11,1 mM). Casual é definido como qualquer hora do dia, sem relação ao intervalo desde a última refeição. Os sinais/sintomas clássicos de diabetes incluem poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicada.

Ou

b. Glicose plasmática em jejum ≥ 126 mg/dℓ (7,0 mM). O jejum é definido pela ausência de aporte calórico durante pelo menos 8 h.

Ou

c. Glicose plasmática de 2 h ≥ 200 mg/dℓ (11,1 mM) durante o teste de tolerância à glicose oral (TTGO). O teste deve ser realizado com a administração de uma carga de glicose contendo o equivalente de 75 g de glicose anidra dissolvida em água.

Ou

d. Hemoglobina Alc (HbA_{1c}) glicosilada $\geq 6,5\%$. Em 2010, a ADA acrescentou a HbA_{1c} como outro critério diagnóstico de DM. O teste deve ser realizado utilizando um método certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) e padronizado ou equivalente ao ensaio de referência do Diabetes Control and Complications Trial. Os testes rápidos (*point-of-care*) da HbA_{1c} não são, neste momento, acurados o suficiente para serem usados para fins diagnósticos. A HbA_{1c} é uma ferramenta clínica extremamente valiosa, útil tanto no diagnóstico quanto no tratamento dos pacientes diabéticos. A HbA_{1c} tem uma sobrevivência circulante de cerca de 90 dias e, por conseguinte, a determinação dela fornece informações sobre o nível de controle glicêmico durante um período de 3 meses. Entretanto, se os eritrócitos do paciente tiverem um tempo de sobrevivência anormal, o valor da HbA_{1c} pode não ser confiável. Será falsamente baixo em pacientes com anemias hemolíticas, enquanto pode estar falsamente elevado em pacientes com policitemia vera e após esplenectomia. Não pode ser usada como índice confiável de controle glicêmico em pacientes com doenças hepáticas crônicas, devido à renovação aumentada dos eritrócitos.

Se não houver hiperglicemia evidente, o diagnóstico de DM precisa ser confirmado posteriormente por qualquer um dos três critérios (b, c e d). Todavia, em pacientes sintomáticos com nível de glicemia ≥ 200 mg/dℓ (11,1 mM) ou naqueles com cetonúria ou manifestações claras de DM do tipo 1, o diagnóstico é estabelecido, não havendo necessidade de avaliação adicional.

Pacientes com condições pré-diabéticas (Tabela 7.1) devem ser aconselhados sobre questões relacionadas com a redução do risco de doenças cardiovasculares (abandono do tabagismo, uso de ácido acetilsalicílico, dieta e exercício), devem efetuar aferições da pressão arterial e dos níveis séricos de lipídio e também devem ser incentivados a modificar o estilo de vida e perder peso.

Tabela 7.1	Limiares diagnósticos para diabetes e condições pré-diabéticas.		
Categoria	Glicose plasmática em jejum	Glicose plasmática de 2 h	Hemoglobina A _{1c} (glicosilada)
Normal	< 100 mg/dℓ (5,6 mM)	> 140 mg/dℓ (7,8 mM)	$< 5,7\%$
Glicose em jejum alterada	100 a 125 mg/dℓ (5,6 a 5,9 mM)		
Tolerância à glicose comprometida	140-199 mg/dℓ (7,8 a 11,0 mM)		
Risco aumentado	5,7 a 6,4% $\geq 6,5\%$		
Diabetes melito	≤ 126 mg/dℓ (7,0 mM)	≥ 200 mg/dℓ (11,1 mM)	

► Complicações

A avaliação das complicações do diabetes deve ser efetuada rotineiramente em pacientes diabéticos.

- A. Exame oftalmológico de rotina
- B. Exame de rotina dos pés
- C. Triagem para microalbuminúria
- D. Triagem para coronariopatia.

Complicações agudas

A hiperglicemia excessiva e prolongada associada ao diabetes não controlado pode causar desequilíbrio hidreletrolítico, que é potencialmente fatal.

A. Cetoacidose diabética (principalmente no DM do tipo 1; pode ser também observada no DM do tipo 2). A deficiência absoluta de insulina leva à ação irrestrita dos hormônios contrarreguladores, incluindo o glucagon no fígado, tecido adiposo e músculo, resultando em gliconeogênese e lipólise não controladas.

a. Sinais e sintomas

1. Desidratação, hálito com odor de fruta, hipotensão ortostática, taquipneia, taquicardia, dor abdominal, náuseas, vômitos e confusão
2. História pregressa de doença viral ou bacteriana, traumatismo ou estresse emocional.

b. Achados laboratoriais

1. Hiperglicemia (geralmente ≥ 300 mg/dℓ), glicosúria, cetonemia e cetonúria, baixo nível de bicarbonato, elevação da ureia sanguínea, nível elevado de creatinina, pH habitualmente inferior a 7,3

2. Nível corporal total diminuído de potássio e fósforo. Os níveis séricos podem estar normais, devido à acidose e a desvios para o espaço extracelular.
- B. Coma hiperglicêmico hiperosmolar não cetótico. A hiperglicemia em pacientes com DM do tipo 2 pode levar ao coma hiperosmolar. O grau de hiperglicemia e a desidratação que se desenvolvem frequentemente são muito mais graves do que em pacientes com DM do tipo 1.
- a. Sinais e sintomas
1. Ocorre habitualmente em indivíduos idosos com capacidade diminuída de obter água livre; precipitado por doença ou fármaco
 2. Perda da atividade mental, coma
 3. Desidratação.
- b. Achados laboratoriais
1. Hiperglicemia (frequentemente ≥ 600 mg/dℓ)
 2. Osmolaridade sérica frequentemente ≥ 320 mOsm/kg
 3. O bicarbonato permanece ≥ 15 mEq/ℓ
 4. O pH permanece $\geq 7,3$.

Complicações crônicas

- A. Doença microvascular
- a. Nefropatia diabética
1. O diabetes melito é, atualmente, a causa mais comum de doença renal terminal nos países ocidentais
 2. Vinte por cento a 30% dos diabéticos apresentarão evidências de nefropatia
 3. A primeira evidência de nefropatia consiste no aparecimento de baixos níveis de albumina (30 mg/dia ou 20 µg/min) na urina, denominada microalbuminúria
 4. Oitenta por cento dos diabéticos do tipo 1 e 20 a 40% dos diabéticos do tipo 2 que desenvolvem microalbuminúria evoluem para a nefropatia franca (≥ 300 mg/dia ou 200 µg/min) no decorrer de um período de 10 a 15 anos, se não forem tratados
 5. Entre os pacientes que desenvolvem nefropatia franca, pode-se esperar o desenvolvimento de doença renal terminal em 75% dos diabéticos do tipo 1 e em 20% dos diabéticos do tipo 2 no decorrer de 20 anos.
- b. Retinopatia e neuropatia.
- B. A doença macrovascular e a aterosclerose vascular também constituem complicações importantes do DM.

► Leitura sugerida

Khan F, Sachs H, Pechet L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA; Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc.; 2008.

Laffel L, Svoren B. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

Levitsky LL, Misra M. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

McCulloch DK. Diagnosis of diabetes mellitus. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

McCulloch DK. Overview of medical care in adults with diabetes mellitus. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

McCulloch DK. Screening for diabetes mellitus. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

► DOENÇAS DA GLÂNDULA TIREOIDE

■ Bócio e nódulos da tireoide

► Definição

O bócio refere-se a um aumento de volume da glândula tireoide e pode ser classificado de diferentes maneiras. O bócio tóxico refere-se ao bócio com hipertireoidismo. O bócio atóxico refere-se a uma glândula tireoide aumentada, porém com níveis normais ou baixos de hormônios tireoidianos.

Um nódulo da tireoide é definido como uma lesão distinta dentro da glândula tireoide, que é causada por um crescimento focal anormal de células da tireoide.

► Considerações gerais

O aumento da tireoide ou a presença de nódulos chegam ao reconhecimento clínico quando percebidos pelo paciente, ou como achado incidental durante um exame físico de rotina ou um procedimento radiológico, como ultrassonografia da carótida ou tomografia computadorizada (TC) do pescoço.

A prevalência do bócio, seja ele difuso ou nodular, difere amplamente dependendo da ingestão de iodo pela população de determinada região. Na população geral, foi relatada uma detecção clínica com prevalência de 4,6%. Com a ultrassonografia como método de rastreamento, foi descrita uma prevalência de bócio de até 30 a 50% de uma população de adultos não selecionados.

A importância clínica dos nódulos da tireoide está principalmente relacionada com a necessidade de excluir a possibilidade de câncer de tireoide, que é responsável por 4 a 6,5% de todos os nódulos da tireoide em séries não cirúrgicas. A meta diagnóstica é identificar eficientemente os pacientes que necessitam de intervenção cirúrgica. Um nódulo solitário deve ser avaliado quanto à sua natureza maligna, independentemente do distúrbio da tireoide subjacente.

► Causas comuns

I. Observa-se aumento difuso da glândula tireoide nas seguintes condições:

- Bócio tóxico difuso – doença de Graves; causa mais comum de hipertireoidismo endógeno
- Bócio atóxico (simples) difuso – deficiência relativa de hormônio tireoidiano
- Tireoidite de Hashimoto
- Defeito de organificação (anormalidade na incorporação do iodo em precursores dos hormônios tireoidianos).

II. Observa-se aumento nodular na glândula tireoide nas seguintes situações:

A. Nódulo solitário benigno

- Nódulo hiperplásico (ou coloide)
- Adenoma folicular

B. Tumores malignos

- Carcinomas da tireoide, incluindo carcinomas papilar, folicular, anaplásico e medular.

Os carcinomas papilar/folicular/anaplásico surgem a partir das células epiteliais foliculares da tireoide. Os cânceres papilar e folicular são considerados diferenciados, e com frequência os pacientes com esses tumores são tratados de modo semelhante, a despeito de numerosas diferenças biológicas. Os cânceres anaplásicos (indiferenciados) parecem surgir, em sua maioria, de cânceres diferenciados.

O carcinoma medular origina-se de células C secretoras de calcitonina e pode ocorrer nos tipos tanto esporádico quanto hereditário. O tipo esporádico (não hereditário) representa 80% dos casos e é habitualmente unilateral. O tipo hereditário representa 20% dos casos, é habitualmente multicêntrico e pode ser transmitido como entidade isolada, como parte da neoplasia endócrina múltipla (NEM) dos tipos 2A e 2B e não NEM familiar.

- Linfomas. Os linfomas primários da tireoide surgem, em sua maioria, em pacientes que apresentam tireoidite autoimune crônica.

C. O bócio multinodular pode ocorrer com ou sem tireotoxicose. Um estudo retrospectivo mostrou que o risco de neoplasia maligna é semelhante em pacientes com bócio multinodular e um ou mais nódulos dominantes e naqueles com nódulo solitário. Por conseguinte, um nódulo dominante em um bócio multinodular deve ser avaliado como se fosse um único nódulo

D. Cisto simples.

► Quando suspeitar

Conforme mencionado, os nódulos da tireoide podem ser percebidos pelo paciente durante um autoexame ou pelo médico em um exame físico de rotina. Além disso, deve-se suspeitar de bócio ou nódulos da tireoide em pacientes com os seguintes sinais e sintomas.

1. Dor, sensação de pressão ou sensação de plenitude no pescoço.
2. Rouquidão ou alteração da voz.

3. Dificuldade na deglutição.

► Achados laboratoriais (Figura 7.1)

1. Deve-se determinar o nível sérico de TSH em todo paciente com bócio ou nódulos. O TSH sérico pode ser usado como teste de triagem de primeira linha. No bócio multinodular, o nível de TSH está habitualmente dentro dos valores de referência ou na faixa normal baixa; raramente está elevado.
2. O nível de calcitonina está aumentado em praticamente todos os pacientes com carcinoma medular clínico. Entretanto, não é custo-efetivo nem necessário em pacientes sem suspeita clínica, devido à raridade da doença e à elevada frequência de resultados falso-positivos.
3. A determinação dos níveis séricos de anticorpos contra a tireoide peroxidase e anticorpos antitireoglobulina pode ser útil no diagnóstico de tireoidite autoimune crônica, particularmente se o nível sérico de TSH estiver elevado.
4. A biopsia do nódulo por aspiração com agulha fina (AAF) constitui a avaliação mais tempo-eficiente e custo-eficiente. As taxas globais relatadas de sensibilidade e especificidade ultrapassam 90% nas áreas geográficas com suficiência de iodo. A biopsia por AAF deve ser realizada em todo paciente com nódulo solitário ou predominante em uma glândula multinodular, a não ser que o TSH esteja suprimido, implicando uma função autônoma e, portanto, uma baixa probabilidade de neoplasia maligna.

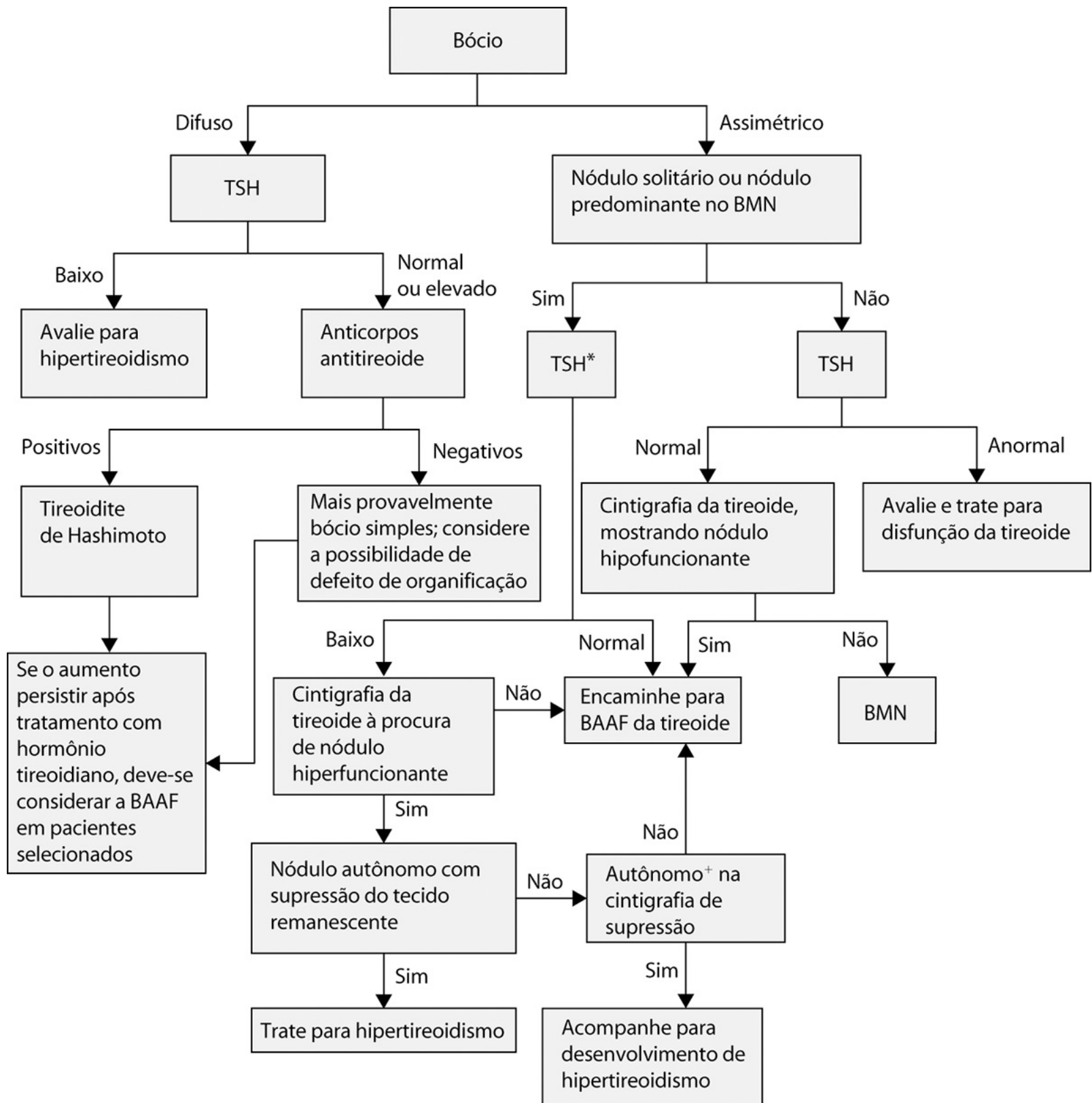


Figura 7.1 Algoritmo para o diagnóstico de bócio e nódulos da tireoide. *Inclua determinação do nível sérico de calcitonina se houver história familiar de câncer medular ou de neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (NEM2). +A autonomia é definida como a capacidade de concentrar iodo radioativo apesar da supressão do TSH. BAAF, biopsia por aspiração com agulha fina; BMN, bócio multinodular; TSH, hormônio tireoestimulante.

► Exames de imagem (Figura 7.1)

1. A ultrassonografia deve ser usada para avaliar tanto a morfologia quanto o tamanho do bócio, e ajudar no rastreamento e no acompanhamento de nódulos da tireoide de palpação difícil. Além disso, é útil para orientar a biopsia por AAF em pacientes selecionados. Todavia, essa técnica não consegue diferenciar os nódulos benignos dos malignos.
2. Cintigrafia da tireoide. As cintigrafias podem ser realizadas com iodo-123 ou com pertecnetato de tecnécio-99m. Os carcinomas da tireoide são, em sua maioria, ineficientes na captação e organificação do iodo e aparecem como nódulos hipocaptantes (“frios”). Infelizmente, a maioria dos nódulos benignos também não concentra iodo e, portanto, aparece como nódulos frios. A única situação em que a cintigrafia com iodo consegue descartar uma neoplasia maligna com razoável certeza é o caso de adenoma tóxico, que se caracteriza por uma captação significativamente aumentada dentro do nódulo, constituindo o denominado nódulo hipercaptante (“quente”), com captação acentuadamente suprimida ou ausente no restante da glândula.

► Leitura sugerida

- Khan F, Sachs H, Pechet L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc.; 2008.
- Ross DS. Clinical manifestations and evaluation of obstructive or substernal goiter. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
- Ross DS. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

Hipotireoidismo

► Definição

O hipotireoidismo refere-se a uma condição em que a quantidade de hormônios tireoidianos no organismo está abaixo do normal.

► Considerações gerais

O diagnóstico de hipotireoidismo baseia-se, em grande parte, em exames laboratoriais, devido à falta de especificidade das manifestações clínicas típicas. A

prevalência do hipotireoidismo é de aproximadamente 5% nos adultos e de 15% em mulheres com mais de 65 anos de idade. O hipotireoidismo é menos comum nos homens, com incidência 5 a 8 vezes menor. O hipotireoidismo é muito mais frequente do que o hipertireoidismo. Em geral, o hipotireoidismo é facilmente tratado por reposição dos hormônios tireoidianos. Atualmente, existe a hipótese de que o hipertireoidismo autoimune (doença de Graves) e o hipotireoidismo (tireoidite de Hashimoto) representem dois extremos de um espectro de doença autoimune da tireoide.

► Causas comuns

I. Hipotireoidismo primário

- A. A tireoidite de Hashimoto é a causa mais comum de hipotireoidismo nas regiões do mundo onde o iodo dietético é encontrado em quantidades suficientes. Em geral, manifesta-se como bócio, hipotireoidismo ou ambos. Em geral, o bócio desenvolve-se de modo gradual. O diagnóstico de tireoidite de Hashimoto é confirmado pelo achado de autoanticorpos antitireoides, incluindo anticorpos contra a tireoide peroxidase e anticorpos antitireoglobulina
- B. Iatrogênico: a tireoidectomia e a terapia com iodo radioativo ou irradiação externa para o tratamento de carcinoma, hipertireoidismo ou bócio podem levar ao hipotireoidismo
- C. A deficiência de iodo (bócio endêmico) quase sempre ocorre em áreas de deficiência ambiental de iodo. A incidência de bócio endêmico foi acentuadamente reduzida com a introdução do sal iodado
- D. Fármacos: tioamidas, lítio, amiodarona, interferona, interleucina-2
- E. Doenças infiltrativas, como a tireoidite fibrosa, hemocromatose, sarcoidose
- F. O hipotireoidismo transitório é definido como um período de redução da T_4 livre com níveis suprimidos, normais ou elevados de TSH, que são finalmente seguidos de um estado eutireoidiano. Esse tipo de hipotireoidismo ocorre habitualmente no contexto clínico das tireoidites subaguda (pós-viral), linfocítica (indolor) ou pós-parto
- G. Agenesia congênita da tireoide, disgenesia ou defeito na síntese hormonal
- H. O hipotireoidismo subclínico é definido como uma concentração sérica normal de T_4 livre e concentração sérica discretamente elevada de TSH. Em geral, esses pacientes apresentam sintomas inespecíficos, e uma proporção substancial acaba desenvolvendo hipotireoidismo franco.

III. O hipotireoidismo secundário e terciário (central) refere-se ao hipotireoidismo induzido pela deficiência de TSH ou do hormônio liberador da tireotropina (TRH). Esse tipo de hipotireoidismo é muito menos comum do que o hipotireoidismo primário, e os sinais/sintomas são habitualmente mais leves do que no hipotireoidismo primário

III. Resistência generalizada aos hormônios tireoidianos.

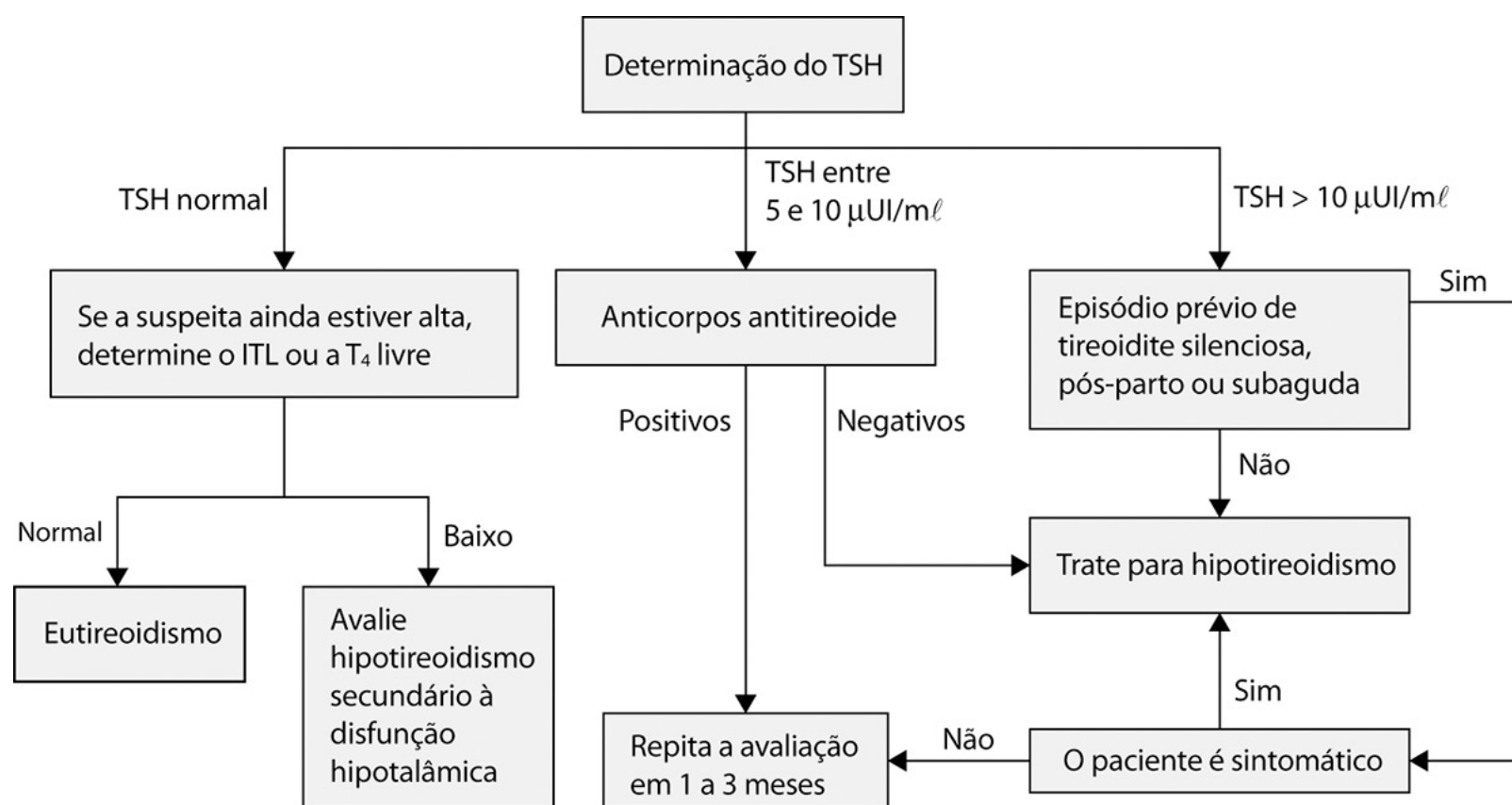


Figura 7.2 Algoritmo para o diagnóstico de hipotireoidismo. T_4 , tiroxina; ITL, índice de tiroxina livre; TSH, hormônio tireoestimulante.

► Quando suspeitar

Os sinais e sintomas do hipotireoidismo incluem:

1. Fadiga, ganho de peso, depressão e intolerância ao frio.
2. Pele seca, cabelos quebradiços, constipação intestinal e câibras musculares.
3. Hipermenorreia em mulheres.
4. Aumento de tamanho da tireoide (bócio), face e mãos edematosas (mixedema) e fase de relaxamento retardada do reflexo aquileu.
5. O hipotireoidismo em lactentes e crianças leva a retardo do desenvolvimento mental e do crescimento. O hipotireoidismo grave na lactância é denominado cretinismo.
6. O coma mixedematoso refere-se ao hipotireoidismo grave, prolongado, que se manifesta por bradicardia, insuficiência cardíaca congestiva, hipotermia, hipoventilação e ileo parálitico. Trata-se de uma condição incomum, mas potencialmente fatal se não for detectada e tratada imediatamente.
7. Deve-se suspeitar de hipotireoidismo secundário e terciário em pacientes com doença hipotalâmica ou hipofisária diagnosticada, pacientes com massa hipofisária ou pacientes com outras deficiências hormonais.

► Achados laboratoriais (Figura 7.2)

- A confirmação laboratorial do diagnóstico de hipotireoidismo consiste na determinação do nível sérico de TSH e T_4 livre. O hipotireoidismo primário caracteriza-se por concentração sérica elevada de TSH e baixa concentração sérica de T_4 livre. O hipotireoidismo secundário caracteriza-se por concentração sérica baixa de TSH, bem como por concentração sérica baixa de T_4
- A T_4 total, a RAIU e o índice de T_4 livre estão habitualmente diminuídos no hipotireoidismo, porém são menos sensíveis do que a determinação do TSH e da T_4 livre
- São detectados anticorpos contra a tireoide peroxidase (TPO) em quase todos os pacientes com doença de Hashimoto e suas variantes, em 70% dos pacientes com doença de Graves, e em um número menor de pacientes com vários outros distúrbios da tireoide, como BMN, bócio atóxico e carcinoma da tireoide.

► Leitura sugerida

- Khan F, Sachs H, Pechet L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc.; 2008.
- Ross DS. Diagnosis of and screening for hypothyroidism. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
- Ross DS. Subclinical hypothyroidism. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

Tireotoxicose | Hipertireoidismo

► Definição

A tireotoxicose refere-se às manifestações fisiológicas clássicas dos hormônios tireoidianos circulantes em quantidades excessivas. O termo hipertireoidismo é

reservado para distúrbios que resultam da produção duradoura e excessiva do hormônio pela própria tireoide. A tireotoxicose pode ser causada por hipertireoidismo ou por hormônio tireoidiano exógeno, iatrogênico ou autoadministrado.

► Considerações gerais

As manifestações clínicas da tireotoxicose são, em grande parte, independentes de sua etiologia. Entretanto, o distúrbio que provoca tireotoxicose pode ter outros efeitos. O tipo mais comum é a doença de Graves, que responde por 70 a 80% dos casos.

► Causas comuns

1. A doença de Graves (bócio tóxico difuso) é o protótipo da condição hipertireóidea autoimune. A prevalência é de aproximadamente 1 a 2% nas mulheres; nos homens, é de cerca de um décimo daquela observada em mulheres. Os pacientes geralmente apresentam uma história familiar de disfunção da tireoide (hipertireoidismo ou hipotireoidismo). Essa disfunção pode ser acompanhada de orbitopatia e oftalmopatia infiltrativas. Nos pacientes e em seus parentes, observa-se uma frequência aumentada de outros distúrbios autoimunes, como DM, anemia perniciosa e miastenia *gravis*. Tipicamente, a captação de iodo radioativo (RAIU) está elevada, a não ser que o paciente tenha sido exposto a um excesso de iodo ou agudamente a uma grande dose de glicocorticoides. Os autoanticorpos circulantes específicos da doença de Graves são dirigidos contra o receptor do hormônio tireoestimulante (TSH) e podem ser medidos diretamente.
2. O bócio multinodular (BMN) tóxico é um distúrbio em que o hipertireoidismo desenvolve-se em um bócio multinodular, habitualmente de longa duração. A produção excessiva de hormônio tireoidiano é, em geral, menor do que na doença de Graves e quase sempre é acompanhada de oftalmopatia infiltrativa. Todos os pacientes com BMN devem ser submetidos a rastreamento anual, com determinação do nível sérico de TSH.
3. O adenoma tóxico é habitualmente causado por adenoma solitário, algumas vezes designado como nódulo solitário ou nódulo tóxico hiperfuncionante. Com frequência, apresenta nível suprimido de TSH, que aparece na cintigrafia da tireoide com iodo radioativo como área localizada de maior acúmulo de iodo radioativo.
4. O hipertireoidismo induzido por gonadotropina coriônica pode ser fisiológico durante a gravidez (tireotoxicose gestacional transitória), ou pode estar associado a tumores trofoblásticos.
5. Hipertireoidismo induzido por iodeto. A administração de iodo suplementar a indivíduos com bócio endêmico por deficiência de iodo pode resultar em hipertireoidismo induzido por iodeto. A amiodaroma, um agente antiarrítmico, é o fármaco mais comumente associado à tireotoxicose induzida por iodo.
6. A tireoidite autoimune (de Hashimoto) pode estar associada à tireotoxicose transitória, que é causada pela degradação das células da tireoide, sendo os sinais/sintomas hipertireóideos de início abrupto e de curta duração.
7. A tireoidite subaguda é um distúrbio inflamatório agudo da glândula tireoide, que é causada, direta ou indiretamente, por infecção viral. Os sintomas de febre, mal-estar e dor no pescoço frequentemente obscurecem os sinais/sintomas de hipertireoidismo. Os achados característicos incluem glândula tireoide dolorosa à palpação, elevação da VHS e baixo valor da RAIU.
8. A ingestão excessiva de hormônio tireoidiano pode ser iatrogênica ou factícia. O achado de níveis séricos baixos de tireoglobulina, em vez de níveis elevados, em um paciente com manifestações de tireotoxicose e baixo valor de RAIU leva a uma forte suspeita de ingestão de hormônio exógeno, e não de hiperfunção da tireoide.
9. A tempestade tireoidiana (hipertireoidismo acelerado) representa uma acentuação extrema da tireotoxicose. Trata-se de uma complicação incomum, porém grave, com taxa de mortalidade de 10 a 75%. As manifestações consistem em febre intensa, taquicardia acentuada, arritmias cardíacas, tremor e alteração do estado mental.
10. O hipertireoidismo subclínico (leve) refere-se à situação de ausência de sinais ou sintomas de tireotoxicose, porém com nível sérico subnormal de TSH, apesar de concentrações séricas normais de hormônio tireoidiano livre. O diagnóstico exige vários resultados subnormais da concentração de TSH com intervalo de vários meses.
11. Excreção de hormônio tireoidiano ectópico do ovário (*struma ovarii*).

► Quando suspeitar

Os sinais e sintomas de tireotoxicose incluem:

1. Ansiedade, labilidade emocional, nervosismo e irritabilidade.
2. Intolerância ao calor e aumento da sudorese.
3. Perda de peso, apesar de apetite normal ou aumentado.
4. Tremor, palpitações, taquicardia, fraqueza dos músculos proximais e exoftalmia.
5. Oligomenorreia nas mulheres; ginecomastia e disfunção erétil nos homens.

► Achados laboratoriais

Com a disponibilidade de testes sensíveis e confiáveis para o nível sérico de TSH e a tiroxina livre (T_4), o diagnóstico laboratorial de hipertireoidismo tornou-se bastante direto (Figura 7.3).

- O nível sérico de TSH é o teste de rastreamento mais custo-efetivo. Se o valor é normal, é pouquíssimo provável que o paciente tenha hipertireoidismo. No hipertireoidismo, os níveis séricos de TSH estão abaixo do normal, com frequência $< 0,1 \mu\text{UI}/\text{m}\ell$. O TSH pode permanecer diminuído durante muitos meses em pacientes hipertireóideos tratados anteriormente; por conseguinte, os níveis de hormônio tireoidiano refletem de modo mais acurado a situação clínica
- O nível sérico de T_4 livre é importante para confirmar e determinar o grau de hipertireoidismo em paciente com baixo nível de TSH
- O nível sérico de T_3 está habitualmente elevado no hipertireoidismo. A determinação dos níveis de T_3 é importante para estabelecer a gravidade do hipertireoidismo e monitorar a resposta ao tratamento
- A RAIU frequentemente está elevada na doença de Graves. Entretanto, a acurácia diagnóstica da RAIU no hipertireoidismo não se aproxima daquela da determinação do nível sérico de TSH com T_4 livre. Por conseguinte, a determinação da RAIU não tem utilidade no diagnóstico direto na doença de Graves, porém é útil para excluir a tireotoxicose não causada por hipertireoidismo. Valores muito baixos de RAIU em associação à tireotoxicose indicam tireotoxicose factícia, tecido tireoidiano ectópico, tireoidite subaguda ou fase tireotóxica da tireoidite autoimune
- Autoanticorpos contra receptores da tireotropina são encontrados em 70 a 100% dos pacientes com doença de Graves; a sua determinação não é habitualmente necessária para o diagnóstico, mas pode ser útil no prognóstico, visto que os pacientes com títulos elevados que não diminuem mediante tratamento com fármacos antitireoidianos têm pouca probabilidade de obter uma remissão. A determinação dos autoanticorpos contra receptores de tireotropina é importante durante a gravidez, visto que títulos elevados no final da gestação correlacionam-se com um risco aumentado de hipertireoidismo neonatal
- Níveis anormais de TSH também podem ser observados em várias doenças não tireóideas. A determinação simultânea do TSH e da FT_4 livre mostra-se útil na avaliação do diagnóstico diferencial.

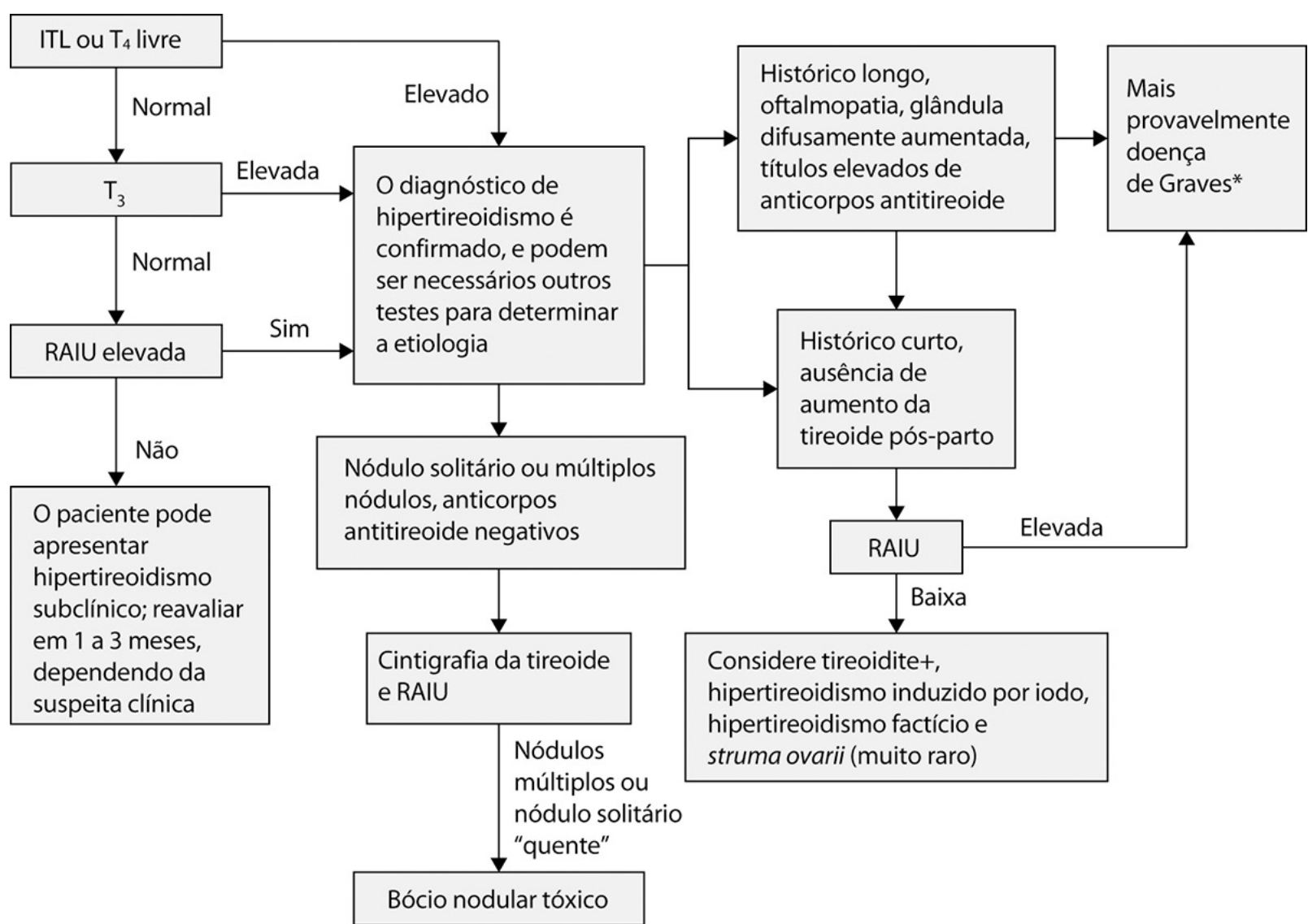


Figura 7.3 Algoritmo para o diagnóstico de hipertireoidismo. *A doença de Graves pode ser confirmada pela determinação dos anticorpos antitireoide. + Suspeita de tireoidite pós-parto se ocorrer nos 6 meses após o parto, de tireoidite subaguda quando associada a glândula dolorosa à palpação e sinais/sintomas constitucionais, e de tireoidite silenciosa na ausência das duas primeiras. T₄, tiroxina; ITL, índice de tiroxina livre; RAIU, captação de iodo radioativo; T₃, tri-iodotironina; TSH, hormônio tireoestimulante.

► Leitura sugerida

- Khan F, Sachs H, Pechet L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
 Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc.; 2008.
 Ross DS. Diagnosis of hyperthyroidism. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
 Ross DS. Overview of the clinical manifestations of hyperthyroidism in adults. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

► DOENÇAS DAS GLÂNDULAS PARATIREOIDES E METABOLISMO MINERAL

Hipercalcemia

► Definição

Hipercalcemia consiste em concentração anormalmente alta de compostos de cálcio no sangue circulante.

► Considerações gerais

A hipercalcemia é um problema clínico relativamente comum. Ocorre hipercalcemia quando a entrada de cálcio na circulação é maior do que a sua excreção na urina ou o depósito no osso. A hipercalcemia acontece quando a reabsorção óssea está acelerada, a absorção gastrintestinal é excessiva ou há diminuição da excreção renal de cálcio. Existem muitas causas de hipercalcemia, porém o hiperparatireoidismo e a neoplasia maligna são os mais comuns, representando > 90% dos casos.

► Causas comuns

A hipercalcemia pode ser dividida em grandes categorias com base nos mecanismos de aumento da reabsorção óssea e da absorção de cálcio.

1. Distúrbios associados a aumento da reabsorção óssea
 - a. Hiperparatireoidismo primário
 - b. Hiperparatireoidismo secundário e terciário
 - c. Neoplasia maligna. A etiologia mais comum com tumor sólido não metastático é a secreção de PTHrP. Raramente, resulta da produção ectópica de PTH
 - d. Tireotoxicose
 - e. Imobilização
 - f. Doença de Paget do osso
 - g. Tamoxifeno administrado a pacientes com câncer de mama e metástases esqueléticas
 - h. Hipervitaminose A.
2. Distúrbios com absorção aumentada de cálcio
 - a. Aporte aumentado de cálcio. A ingestão elevada de cálcio raramente provoca hipercalcemia, mas pode resultar em hipercalcemia quando associada à excreção urinária diminuída
 - b. Insuficiência renal crônica. Ocorre em pacientes tratados com carbonato de cálcio ou acetato de cálcio para quelação do fosfato dietético
 - c. Síndrome leite-álcali. A ingestão excessiva de antiácidos contendo cálcio e álcali (como carbonato de cálcio ou bicarbonato de sódio) resulta em hipercalcemia, alcalose metabólica e insuficiência renal. Tipicamente, ocorre na situação de uso excessivo de suplementação de carbonato de cálcio para o tratamento de osteoporose ou dispepsia.
3. A hipervitaminose D pode causar hipercalcemia, visto que aumenta a absorção de cálcio e a reabsorção óssea. Uma concentração elevada de 25-hidroxivitamina D (calcidiol) ou de 1,25-di-hidroxivitamina D (calcitriol) pode resultar em hipercalcemia. A concentração sérica elevada de 1,25 di-hidroxivitamina D é habitualmente causada pela ingestão de calcitriol para tratamento do hiperparatireoidismo ou para a hipocalcemia e o hiperparatireoidismo secundário da insuficiência renal, mas também pode ser devido à produção endógena aumentada em pacientes com doença granulomatosa e linfoma.
4. Outras causas
 - a. Lítio
 - b. Diuréticos tiazídicos
 - c. Feocromocitoma
 - d. Insuficiência suprarrenal
 - e. Rabdomiólise e insuficiência renal aguda
 - f. Intoxicação por teofilina
 - g. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
 - h. Condrodisplasia metafisária
 - i. Deficiência congênita de lactase.

► Quando suspeitar

- Pacientes com discreta elevação dos níveis séricos de cálcio ($< 12 \text{ mg/dℓ}$) podem ser assintomáticos, sobretudo se a elevação for crônica, ou podem se queixar de manifestações inespecíficas como constipação intestinal, fadiga, depressão
- Pacientes com elevação moderada dos níveis séricos de cálcio ($12 \text{ a } 14 \text{ mg/dℓ}$) podem apresentar poliúria, polidipsia, náuseas, anorexia, vômitos, constipação intestinal, fraqueza muscular e alteração do sensório. A hipercalcemia aguda provoca encurtamento do intervalo QT, que reflete o encurtamento do potencial de ação do miocárdio
- A hipercalcemia grave ($> 14 \text{ mg/dℓ}$) pode levar a progressão dos sinais e sintomas mencionados anteriormente, juntamente com confusão, letargia, torpor e até mesmo coma e morte.

► Achados laboratoriais (Tabela 7.2) (Figura 7.4)

A principal meta na pesquisa da hipercalcemia é diferenciar a hipercalcemia mediada pelo PTH da hipercalcemia não mediada por este hormônio

- Interpretação do cálcio sérico. Quarenta a 50% do cálcio circulante está ligado à proteína (predominantemente à albumina), e apenas a concentração de cálcio ionizado ou livre é fisiologicamente importante. A hipercalcemia é causada pela elevação das concentrações de cálcio ionizado ou livre. Nos pacientes com hipoalbuminemia ou hiperalbuminemia, a concentração medida de cálcio deve levar em conta a anormalidade dos níveis de albumina. É preciso descartar a possibilidade de pseudo-hipercalcemia, que está relacionada com o aumento da ligação às proteínas, devido a desidratação grave e hiperalbuminemia ou à produção de paraproteína de ligação do cálcio em pacientes com mieloma múltiplo. Por outro lado, em pacientes com hipoalbuminemia devido à doença crônica ou desnutrição, a concentração sérica total de cálcio pode estar normal quando o cálcio ionizado do soro está elevado.
- Os resultados dos níveis de cálcio precisam ser repetidos, se forem anormais. Uma única concentração sérica elevada de cálcio deve ser repetida para confirmar o diagnóstico
- O nível de cálcio sérico não deve ser determinado após uma refeição recente rica em cálcio
- A quantificação do cálcio na urina de 24 h mostra-se útil para diferenciar o hiperparatireoidismo primário da hipercalcemia hipocalciúrcia familiar (HHF)
- PTH. A determinação do PTH intacto por ensaios imunorradiométricos constitui o método padrão atual para o diagnóstico de hiperparatireoidismo. O PTH apresenta-se elevado em 80 a 90% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário
- Proteína relacionada com o paratormônio (PTHrP). Quando existe hipercalcemia e o nível de PTH está apropriadamente suprimido, a avaliação de outras causas deve incluir a determinação da PTHrP. A PTHrP é o produto tumoral mais comumente implicado na hipercalcemia das neoplasias malignas
- Metabólitos da vitamina D. As concentrações séricas dos metabólitos da vitamina D, a 25-di-hidroxitamina D e a 1,25-di-hidroxitamina D, devem ser determinadas se não houver neoplasia maligna evidente e se não for constatada elevação dos níveis de PTH e de PTHrP. Uma concentração sérica elevada de calcidiol é um sinal de intoxicação por vitamina D. Entretanto, níveis aumentados de calcitriol podem ser devidos a ingestão direta, produção extrarrenal na vigência de doença granulomatosa ou linfoma ou produção renal aumentada.

Tabela 7.2

Resultados laboratoriais nas causas comuns de hipercalcemia.

Distúrbio	Fosfato sérico	PTH intacto	Excreção urinária de cálcio	Outros
Hiperparatireoidismo primário	↓	↑	NN ou ↑	Acidose metabólica
Hipercalcemia hipocalciúrcia familiar	Variável	NN ou D ↑	↓	
Hipercalcemia humoral de processos malignos	↓	↓	NN ou ↑	↑ PTHrP
Doença granulomatosa	NN ou ↑	↓	↑↑	↑ 1,25-OH vitamina D, ↑ enzima conversora da angiotensina
Intoxicação por vitamina D	NN ou ↑	↓	↑↑	↑ 1,25-OH vitamina D
Síndrome leite-álcali	NN ou ↑	—	—	Alcalose metabólica e diminuição da TFG
Doença óssea metastática	NN ou ↑	↓	↑	
Diuréticos tiazídicos	NN	↓	↓	
Lítio	NN	↑	↓	

NN, nível normal; PTHrP, proteína relacionada com o paratormônio; D, discretamente.

Valores normais: Cálcio urinário: 100 a 250 mg/24 h (mulheres) e 100 a 300 mg/24 h (homens); fosfato sérico: 2,5 a 4,5 mg/dℓ; PTH (intacto): 12 a 72 pg/mℓ; 1,25-OH vitamina D: 14 a 78 pg/mℓ; enzima conversora da angiotensina: 17 a 70 unidades; PTHrP: $< 2,8 \text{ pmol/ℓ}$.

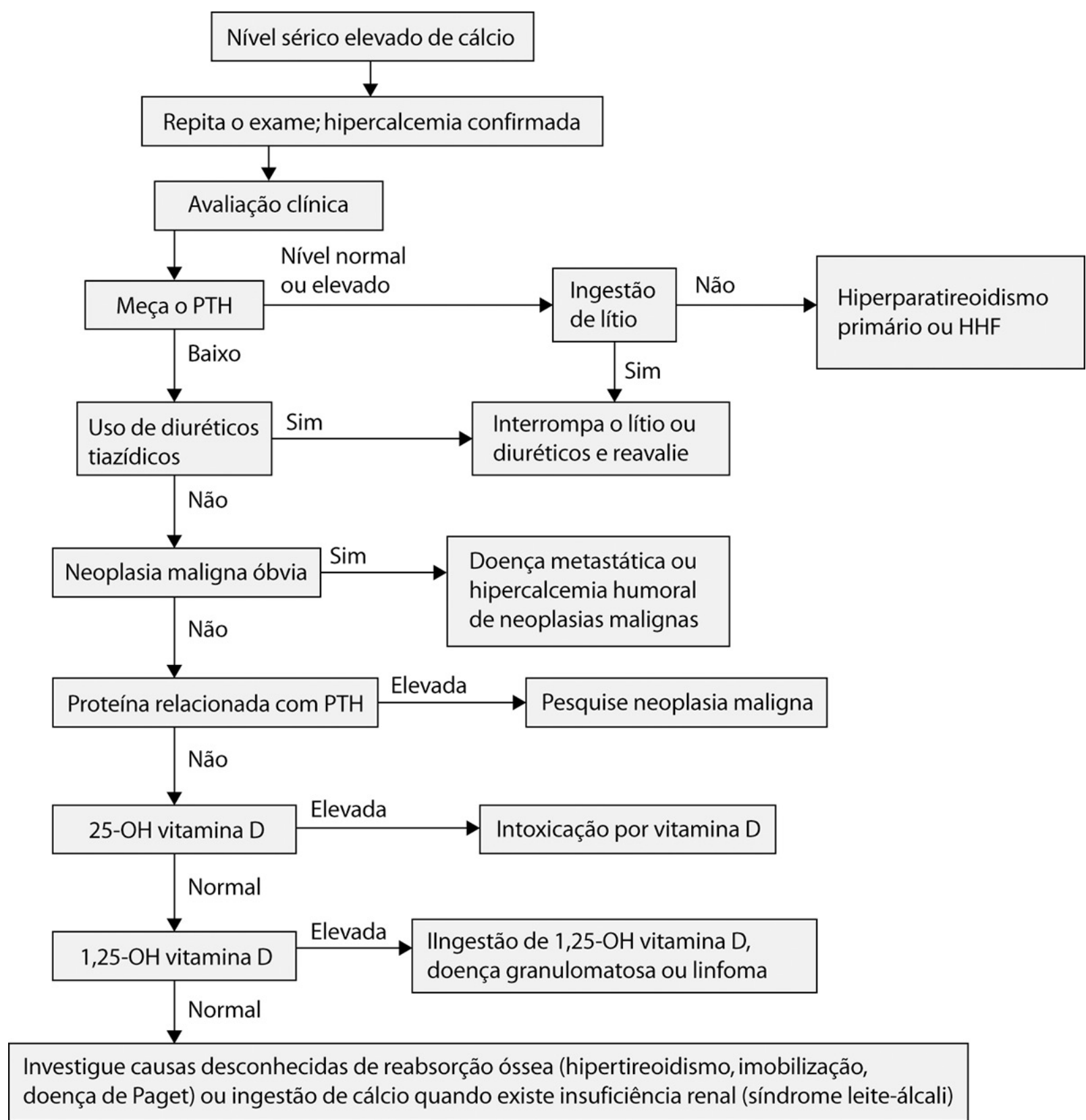


Figura 7.4 Algoritmo para investigação diagnóstica de hipercalcemia. HHF, hipercalcemia hipocalciúrica familiar; PTH, paratormônio.

► Leitura sugerida

- Agus ZS. Clinical manifestations of hypercalcemia. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
 Agus ZS. Diagnostic approach to hypercalcemia. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
 Agus ZS. Etiology of hypercalcemia. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
 Khan F, Sachs H, Pechet L, Snyder LM. Guide to Diagnostic Testing. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Hiperparatireoidismo

► Definição

O hiperparatireoidismo primário consiste na hipersecreção autônoma de paratormônio (PTH) pelas glândulas paratireoides. Ocorre hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica avançada que causa retenção de fosfato, ativação inadequada da vitamina D, baixos níveis séricos crônicos de cálcio e, portanto, hiperplasia compensatória das glândulas paratireoides, com secreção compensatória de PTH. Este capítulo trata exclusivamente do hiperparatireoidismo primário.

► Considerações gerais

O hiperparatireoidismo primário é frequentemente identificado em pacientes assintomáticos, com concentração sérica elevada de cálcio. Segundo estimativas, a sua prevalência é de 1 caso por 1.000 indivíduos. O hiperparatireoidismo primário pode ocorrer em qualquer idade, contudo a maioria dos casos acontece em pacientes com > 45 anos de idade.

► Causas comuns

O hiperparatireoidismo primário pode ser habitualmente diferenciado de outras causas de hipercalcemia pela demonstração de concentração sérica elevada de PTH.

1. O adenoma das paratireoides é a causa mais comum de hiperparatireoidismo e representa aproximadamente 90% dos casos. Na maioria dos pacientes, existe uma única glândula aumentada com um adenoma solitário. As glândulas remanescentes estão habitualmente normais.
2. A hiperplasia das paratireoides é responsável por cerca de 6% dos casos. As quatro glândulas estão aumentadas e isso pode ocorrer de modo isolado ou como parte de uma síndrome, como NEM do tipo 1 ou 2, ou hiperparatireoidismo familiar.
3. O carcinoma das paratireoides é uma causa rara de hiperparatireoidismo e representa 1 a 2% dos casos. O diagnóstico de carcinoma exige a demonstração de invasão local das estruturas contíguas, metástase para linfonodos ou metástases distantes.
4. A hipercalcemia hipercalcêmica familiar é causada por uma mutação inativadora do receptor sensor de cálcio nas glândulas paratireoides e nos rins. Caracteriza-se por história familiar de hipercalcemia, início na infância ou na juventude, inexistência de sinais/sintomas e complicações, e especificamente por baixa excreção de cálcio urinário, com razão de depuração cálcio/creatinina (Ca/Cr) < 0,01 em 90% dos pacientes. Esses pacientes apresentam concentrações de PTH normais ou apenas discretamente elevadas.

► Quando suspeitar

Deve-se suspeitar de hiperparatireoidismo primário em pacientes com:

1. Níveis séricos elevados de cálcio, particularmente quando a elevação persiste por vários anos
2. Nefrolitíase
3. Acidose metabólica

- Osteoporose, dor óssea e fraturas patológicas inexplicáveis
- Osteíte fibrosa cística, que se caracteriza pela reabsorção óssea subperiosteal na superfície radial das falanges médias, extremidade distal afilada das clavículas, aspecto de “sal e pimenta” do crânio, cistos ósseos e tumores marrons dos ossos longos.

► Achados laboratoriais

O diagnóstico de hiperparatireoidismo primário depende da demonstração de níveis séricos elevados de cálcio associados a níveis aumentados de PTH (Figura 7.5).

- Determinação do nível sérico de cálcio. Deve-se repetir a determinação de uma única concentração sérica elevada de cálcio para confirmar a hipercalcemia. Devem ser obtidas as concentrações de cálcio sérico, tanto total quanto ionizado. Pacientes devem suspender o uso de suplementos orais de cálcio e de vitamina D antes do exame.
- Determinação do PTH. Cerca de 80 a 90% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário apresentam níveis elevados de PTH. Nos casos restantes, são detectados níveis normais ou elevação mínima do PTH, porém esses valores são inapropriadamente altos quando os níveis séricos de cálcio estão elevados. Em pacientes com hipercalcemia não mediada pelas paratireoides, o nível de PTH intacto é $< 25 \text{ pg/mL}$. A proteína relacionada com o paratormônio (PTHrP), que constitui a causa humoral da hipercalcemia relacionada com câncer, não é detectada no ensaio do PTH intacto.
- Excreção urinária de cálcio. Deve-se efetuar a quantificação do cálcio na urina de 24 h se houver suspeita de hipercalcemia hipocalciúrica familiar. O achado de uma excreção de cálcio $< 100 \text{ mg}$ na urina de 24 h e de uma razão de depuração $\text{Ca/Cr} < 0,01$ confirma o diagnóstico.
- Pacientes que apresentam história familiar de hiperparatireoidismo ou aqueles com suspeita de hiperparatireoidismo ou portadores de hiperparatireoidismo no contexto das síndromes de NEM também devem ser avaliados à procura de distúrbios associados, sobretudo feocromocitoma e carcinoma medular da tireoide.
- Metabólitos da vitamina D. Os pacientes com hiperparatireoidismo primário convertem mais calcidiol em calcitriol do que os indivíduos normais. Por conseguinte, as concentrações séricas de calcitriol podem estar dentro dos limites superiores da normalidade (LSN) ou elevados. Entretanto, os valores elevados não são específicos, de modo que a determinação do calcitriol, geralmente, não é necessária para confirmar o diagnóstico. Entretanto, é útil efetuar uma diferenciação dos casos com elevação isolada do PTH na ausência de hipercalcemia devido à deficiência de vitamina D.

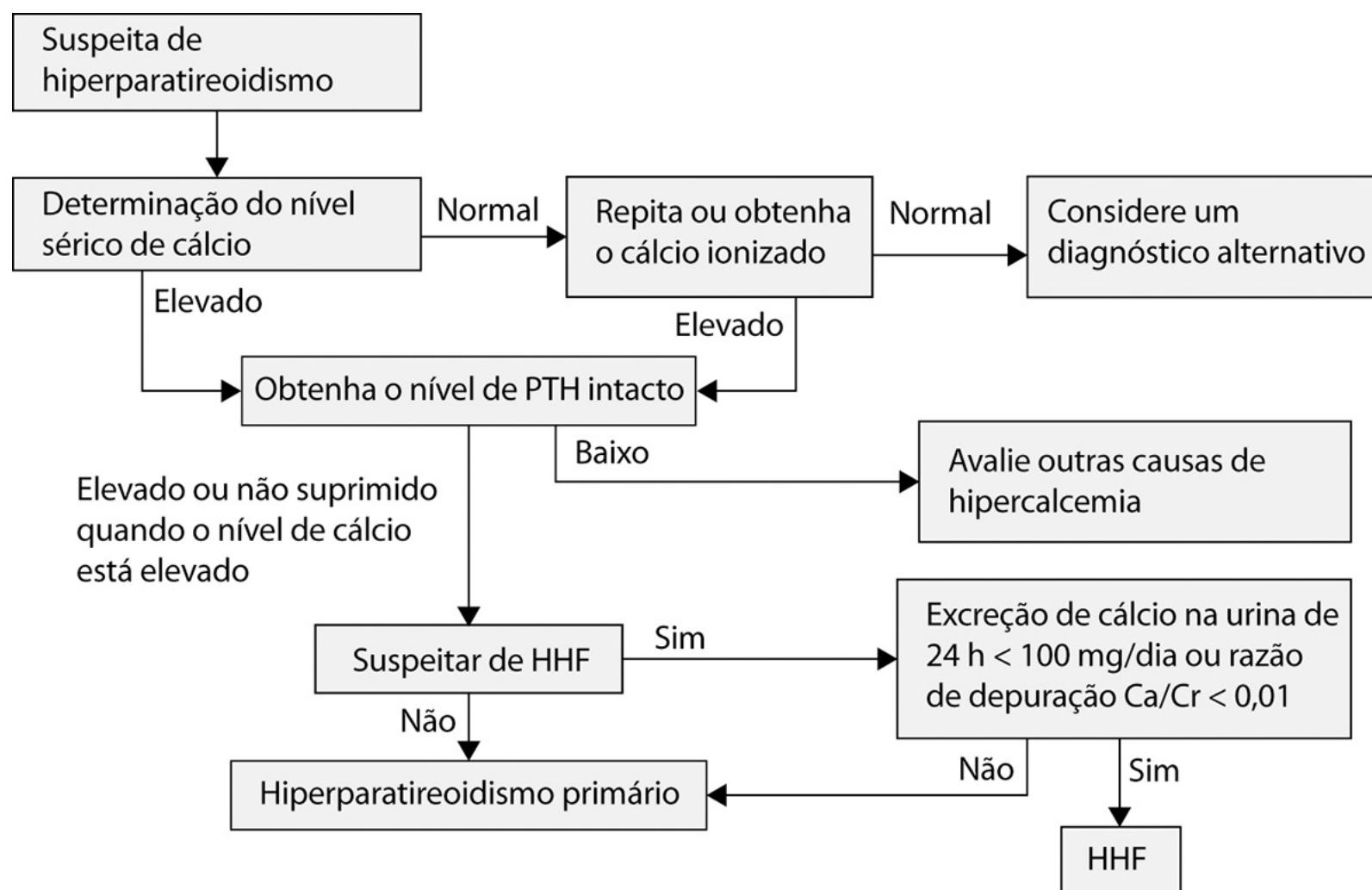


Figura 7.5 Algoritmo para investigação diagnóstica de hiperparatireoidismo. Ca/Cr, cálcio/creatinina; HHHF, hipercalcemia hipocalciúrica familiar; PTH, paratormônio.

► Exames de imagem

Exames para localização, como ultrassonografia, cintigrafia com sestamibi-tecnécio-99m, TC ou RM, não devem ser solicitados para estabelecer o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário, porém costumam ser realizados para facilitar a exploração unilateral do pescoço e as cirurgias minimamente invasivas.

► Leitura sugerida

- Fuleihan GE, Arnold A. Pathogenesis and etiology of primary hyperparathyroidism. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
 Fuleihan GE, Silverberg SJ. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
 Fuleihan GE, Silverberg SJ. Diagnosis and differential diagnosis of primary hyperparathyroidism. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
 Khan F, Sachs H, Pechet L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
 Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc.; 2008.

Osteoporose

► Definição

A Organização Mundial da Saúde define a osteoporose como a ocorrência de densidade mineral óssea (DMO) de mais de 2,5 desvios padrão abaixo da média de controles normais jovens (escore T).

► Considerações gerais

A osteoporose caracteriza-se por massa óssea baixa, desorganização da microarquitetura e aumento da fragilidade do esqueleto. Um paciente apresenta osteoporose se a DMO for diagnóstica, ou se ocorrerem fraturas espontâneas não traumáticas do punho, da coluna ou do quadril. As fraturas osteoporóticas (particularmente do quadril) constituem uma causa significativa de morbidade e de mortalidade, sobretudo no idoso. A osteoporose é geralmente uma doença encontrada em mulheres. Os homens também podem apresentar osteoporose, principalmente aqueles com hipogonadismo ou em uso de medicamentos que aumentam o risco de osteoporose. Pacientes com osteoporose apresentam uma composição óssea normal, porém uma quantidade demasiado pequena de osso. Isso contrasta com os pacientes que apresentam osteomalacia, nos quais não há mineralização normal da matriz óssea.

► Quando suspeitar

A recomendação consiste em avaliar os fatores de risco para fratura em todos os adultos, sobretudo mulheres pós-menopausa, homens com > 60 anos de idade, e qualquer indivíduo que apresente fratura por fragilidade óssea ou por traumatismo mínimo.

Fatores de risco:

- Raças branca e asiática.
- Mulheres com > 55 anos de idade e homens com > 65 anos de idade.
- Pacientes após a menopausa ou com hipogonadismo.
- Pacientes com histórico de fraturas por fragilidade óssea.

5. Uso prolongado de glicocorticoides.
6. Osteopenia adquirida secundária a distúrbios como anorexia nervosa, amenorreia associada a exercício, puberdade tardia, fibrose cística.
7. Uso de fármacos como: anticonvulsivantes, heparina (administração prolongada), tiroxina (doses excessivas) e metotrexato (altas doses).
8. Sedentarismo.
9. Tabagismo e consumo abusivo de álcool etílico.

► **Achados laboratoriais (Figura 7.6) (Tabela 7.3)**

Densitometria óssea. A densitometria óssea é usada juntamente com a avaliação do risco de fratura para a triagem de osteoporose. Já foram desenvolvidas diversas técnicas para a medição da massa óssea, e o uso de uma delas depende principalmente de sua disponibilidade local. A absorciometria de raios X de energia dupla (DXA) é o método mais usado. Como a DMO varia de acordo com o local, recomenda-se a avaliação de mais de um local.

A avaliação laboratorial em paciente com suspeita de osteoporose é apresentada na Tabela 7.3. É também importante determinar os níveis plasmáticos de albumina e de 25-hidroxicolessterol.

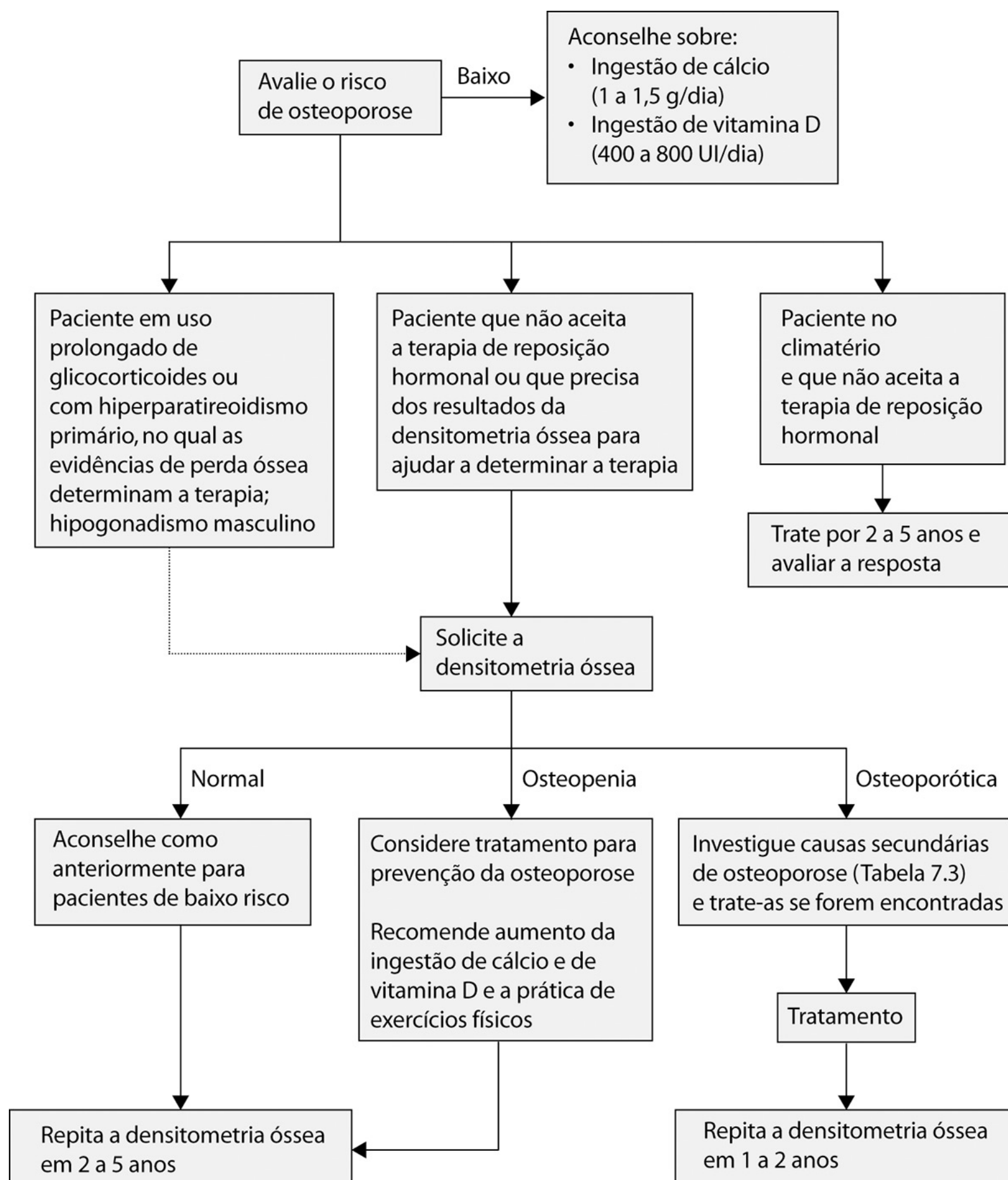


Figura 7.6 Algoritmo para avaliação de paciente com suspeita de osteoporose.

Tabela 7.3		Avaliação laboratorial de pacientes com osteoporose.
Avaliação	Indicação	Consideração
Hemograma completo	Rotina	Quando anormal, exclua a possibilidade de neoplasia maligna subjacente
Bicarbonato	Rotina	Quando baixo, considere a acidose metabólica
Cálcio	Rotina	Quando elevado, considere a possibilidade de hiperparatireoidismo primário, câncer metastático ou mieloma múltiplo. Quando baixo, considere osteomalacia ou insuficiência renal
Fosfatase alcalina	Rotina	Quando elevada, considere osteomalacia ou outra doença óssea*
Creatinina	Rotina	Quando alta, considere a possibilidade de insuficiência renal
TSH	Rotina	Quando baixo, considere hipertireoidismo
Testosterona	Rotina em homens	Quando baixa, considere hipogonadismo
Eletrforese das proteínas séricas	Escore Z baixo ⁺ , hipercalcemia ou anemia	Quando anormal, considere a possibilidade de mieloma múltiplo
Nível sérico de 25-hidroxivitamina D	Idoso com dieta insatisfatória, histórico de doença GI, doença hepática ou uso de anticonvulsivante	Quando está baixo, pense em deficiência de vitamina D
Radiografia da coluna	Cifose significativa	Quando a fratura solitária está acima de T-7, pesquise outro diagnóstico

Paratormônio intacto	Hipercalcemia, histórico de cálculos renais, predominantemente osteopenia cortical	Quando elevado, pense em hiperparatireoidismo
Cortisol livre urinário ou teste noturno de supressão com dexametasona	Suspeita de síndrome de Cushing	Quando elevado, pense em síndrome de Cushing
GI, gastrointestinal; TSH, hormônio tireoestimulante. *A fosfatase alcalina pode estar transitoriamente elevada em caso de fratura. +A densidade mineral óssea é > 2,5 desvios padrão abaixo da média de controles da mesma idade.		

► Leitura sugerida

Khan F, Sachs H, Pechet L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

Raisz LG. Screening for osteoporosis. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

► DOENÇAS DAS GLÂNDULAS SUPRARRENAIS

Feocromocitoma

► Definição

O termo feocromocitoma refere-se a tumores secretores de catecolaminas, que se originam das células cromafins da medula suprarrenal ou dos gânglios simpáticos (extrassuprarrenais).

► Considerações gerais

Os feocromocitomas são neoplasias raras com incidência anual de dois a oito casos por 1.000.000 pessoas. Essa entidade acomete < 0,2% dos pacientes com hipertensão arterial. Esses tumores são passíveis de cura quando diagnosticados e tratados de modo apropriado; entretanto, são potencialmente fatais se não forem identificados.

► Classificação

A regra dos 10% refere-se a: 10% dos feocromocitomas são extrassuprarrenais, 10% são observados em crianças, 10% são bilaterais, 10% representam uma recidiva, 10% são malignos e 10% são familiares.

As síndromes familiares incluem:

A. Feocromocitomas familiares

B. Neoplasia endócrina múltipla (NEM) do tipo 2

◦ NEM do tipo 2A: feocromocitoma, carcinoma medular da tireoide, hiperparatireoidismo

◦ NEM do tipo 2B: feocromocitoma, carcinoma medular da tireoide, neuromas da mucosa, biotipo marfanoide.

C. Neurofibromatose I (NF1). As principais características da NF consistem em neurofibromas e manchas dérmicas café com leite. A NF1 tem sido associada a várias neoplasias endócrinas, incluindo feocromocitoma, tumores carcinoides produtores de somatostatina da parede duodenal, carcinoma medular da tireoide e tumores hipotalâmicos ou do nervo óptico

D. Doença de Von Hippel-Lindau (VHL). Trata-se de uma síndrome neoplásica autossômica dominante, caracterizada por hemangioblastomas do sistema nervoso central, angiomas retinianos, carcinomas de células renais, cistos viscerais, feocromocitoma e tumores de células das ilhotas pancreáticas.

► Quando suspeitar

A tríade clássica de sinais/sintomas é constituída por cefaleia episódica, sudorese e taquicardia. Entretanto, nem todos os pacientes exibem os três sinais/sintomas clássicos, e pacientes com hipertensão essencial podem apresentar os mesmos sintomas. Por conseguinte, deve-se suspeitar de feocromocitoma em pacientes que apresentam uma ou mais das seguintes condições:

1. Hipertensão arterial persistente ou paroxística.
2. Sudorese generalizada, palpitações, cefaleia, tremor, manifestações semelhantes ao ataque de pânico.
3. Síndrome familiar de NEM2, NF1 ou doença de VHL.
4. História familiar de feocromocitoma.
5. Massa suprarrenal descoberta de modo incidental em exames de imagem.
6. Hipertensão arterial e diabetes melito.
7. Início da hipertensão arterial em pessoa com menos de 20 anos de idade.
8. História de tumor do estroma gástrico ou condroma pulmonar (tríade de Carney).

► Achados laboratoriais (Figura 7.7)

A avaliação inclui análise das catecolaminas plasmáticas e seus metabólitos. Tipicamente, o diagnóstico é confirmado pela determinação das metanefrinas fracionadas e das catecolaminas no plasma e na urina.

1. Catecolaminas e metanefrinas na urina de 24 h. Esse teste é tradicionalmente usado por muitas instituições para o diagnóstico de feocromocitomas. A sensibilidade e a especificidade são de cerca de 98%. A determinação da creatina urinária também deve ser incluída para verificar se houve coleta adequada da urina. Um teste é considerado positivo quando ocorre uma elevação de duas vezes acima do limite superior dos valores de referência das catecolaminas ou metanefrinas urinárias.
2. Metanefrinas livres plasmáticas fracionadas. Alguns grupos defendem a determinação das metanefrinas livres plasmáticas fracionadas como teste de primeira linha para o feocromocitoma. A sensibilidade desse teste é de 96 a 100%, e a sua especificidade é de cerca de 85 a 89%. Por conseguinte, o valor preditivo de um teste negativo é extremamente alto.
3. Os pacientes precisam interromper as medicações que interferem antes da determinação das catecolaminas plasmáticas ou urinárias. Os níveis podem ser aumentados por antidepressivos tricíclicos, labetalol, levodopa, descongestionantes, anfetaminas, etanol e benzodiazepínicos. Os níveis podem ser diminuídos pela metirosina ou metilglucamina, que estão presentes em meios de contraste. Os pacientes devem evitar o paracetamol durante a coleta de amostras.

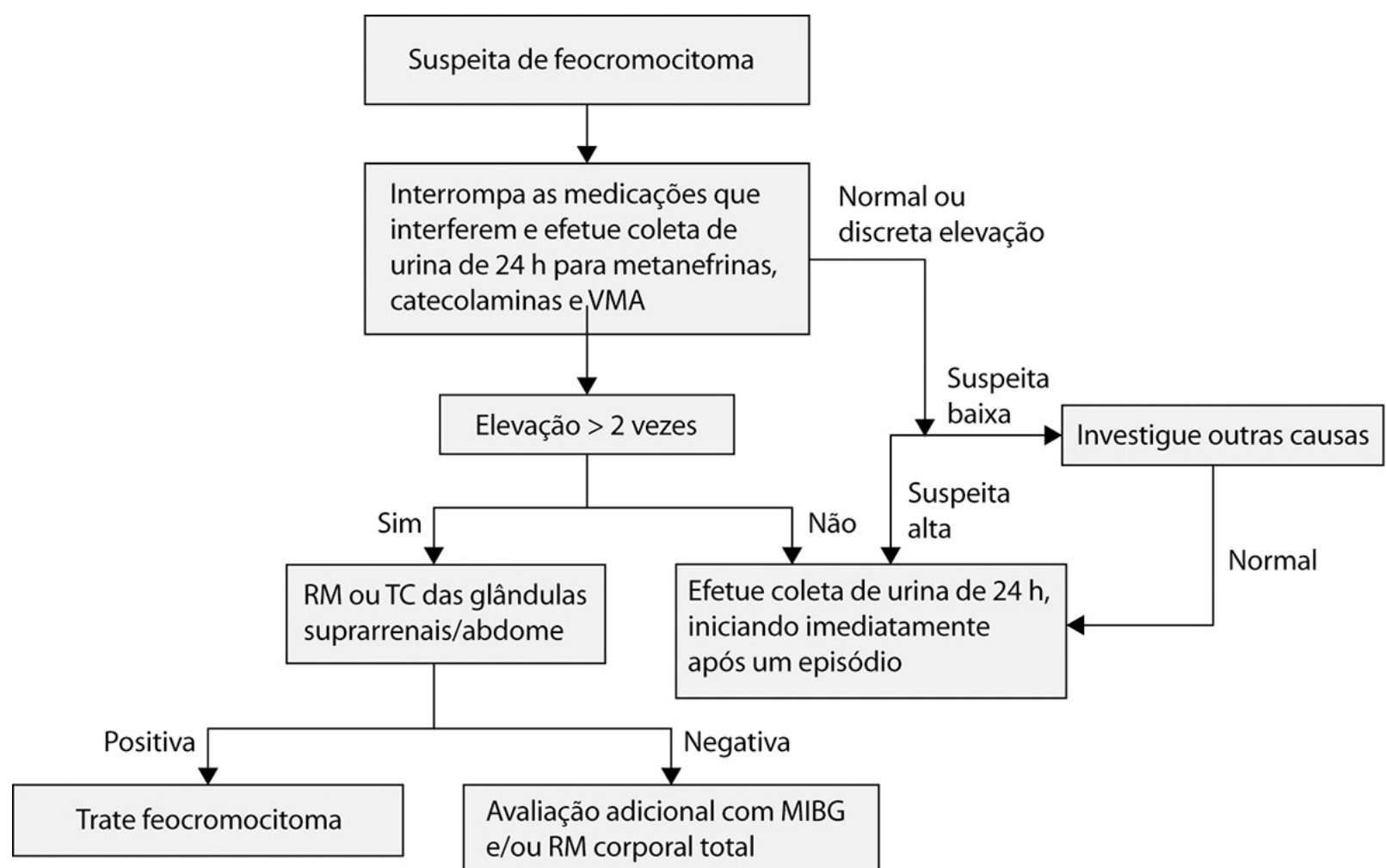


Figura 7.7 Algoritmo para o diagnóstico de feocromocitoma. TC, tomografia computadorizada; MIBG, [I¹²³]-metaiodobenzilguanidina; RM, ressonância magnética; VMA, ácido vanililmandélico.

► Exames de imagem

1. A TC e a RM detectam a maioria dos tumores esporádicos, visto que geralmente apresentam mais de 3 cm em sua maior dimensão. A RM é um pouco melhor, uma vez que os feocromocitomas exibem um aspecto hiperintenso típico nas imagens ponderadas em T2.
2. Cintigrafia com [I¹²³]-metaiodobenzilguanidina (MIBG) é útil para pacientes com TC ou RM negativas.

► Leitura sugerida

- Khan F, Sachs H, Pechet L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc.; 2008.
- Young WF, Jr, Kaplan NM. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

Hiperaldosteronismo primário

► Definição

O hiperaldosteronismo é uma síndrome caracterizada por hipertensão, hipopotassemia e atividade da renina plasmática suprimida associada a um aumento na secreção de aldosterona.

► Causas comuns

1. O adenoma produtor de aldosterona é responsável por 65% dos casos. Os pacientes tendem a apresentar hipertensão arterial mais grave, níveis mais altos de potássio, maior secreção de aldosterona e são mais jovens do que aqueles com hiperaldosteronismo idiopático. A suprarrenalectomia unilateral é curativa.
2. O hiperaldosteronismo idiopático bilateral representa aproximadamente 20 a 30% dos casos. Ocorre hiperplasia bilateral.
3. A hiperplasia suprarrenal primária consiste em secreção unilateral de aldosterona em pacientes com alterações fisiológicas semelhantes às aquelas observadas no hiperaldosteronismo idiopático bilateral.
4. Carcinoma adrenocortical produtor de aldosterona.
5. Os tumores secretores de aldosterona ectópica podem ser de origem ovariana ou renal.

► Quando suspeitar

Os sinais clássicos iniciais do aldosteronismo primário são hipertensão arterial, hipopotassemia e edema.

1. Hipertensão arterial. Com frequência, a pressão arterial no aldosteronismo primário está substancialmente elevada, com valores médios de 184/112 e 161/105 mmHg em pacientes com adenoma e hiperplasia suprarrenais, respectivamente. Entretanto, é rara a ocorrência de hipertensão maligna.
2. Hipopotassemia. O nível de potássio está baixo, com perda inapropriada de potássio. O nível plasmático de potássio tende a ser relativamente estável, pelo menos a curto prazo, visto que o efeito do excesso de aldosterona na perda de potássio é contrabalançado pelo efeito de contenção de potássio da própria hipopotassemia. Não ocorre hipopotassemia progressiva, a não ser que algum outro fator seja acrescentado. A hipopotassemia pode não ser a apresentação inicial, mas é um achado comum após a administração de diuréticos, como a furosemida.
3. Alcalose metabólica.
4. Edema periférico.
5. Hipomagnesemia.
6. Fraqueza muscular.

► Achados laboratoriais (Figura 7.8)

1. Aldosterona plasmática. Uma concentração plasmática de aldosterona (CPA) superior a 30 ng/dℓ é sugestiva de hiperaldosteronismo. As concentrações plasmáticas de aldosterona exibem variação diurna, com níveis mais elevados pela manhã, na hora de acordar, e níveis mínimos no final da tarde. As concentrações de aldosterona estão relacionadas com o volume de líquido extracelular, sendo aumentadas por restrição dietética de sódio ou diurese diminuída por uma carga de sódio. Pode ocorrer elevação dos níveis plasmáticos de aldosterona imediatamente após assumir-se a posição ortostática. Na prática, a maioria dos laboratórios efetua uma coleta pela manhã em posição ortostática para avaliação dos níveis de aldosterona e renina.
2. Excreção urinária de aldosterona. Uma excreção de aldosterona elevada na urina de 24 h de 15 µg/dia sugere hiperaldosteronismo.
3. Atividade da renina plasmática (ARP). A atividade da renina plasmática baseia-se no angiotensinogênio endógeno do plasma sem acréscimo de angiotensinogênio. A renina cliva o angiotensinogênio produzindo angiotensina 1, que pode ser medida por radioimunoensaio. A ARP é expressa como a quantidade de angiotensina 1 produzida por unidade de tempo. A ARP encontra-se baixa no hiperaldosteronismo primário. Por outro lado, pode-se observar uma atividade elevada da renina plasmática na hipertensão renovascular ou maligna ou secundariamente ao uso de diuréticos.
4. Razão entre aldosterona plasmática e renina plasmática (razão CPA/ARP). As diretrizes da Endocrine Society de 2008 recomendam o uso da razão CPA/ARP para a detecção dos casos de aldosteronismo primário. Como 30% dos pacientes com hipertensão essencial apresentarão baixos níveis de renina na posição ortostática, é necessário obter um nível plasmático elevado de aldosterona para estabelecer o diagnóstico. A hipopotassemia precisa ser corrigida, e o paciente deve interromper o uso de diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e betabloqueadores em altas doses. Deve-se suspeitar de aldosteronismo primário quando a ARP estiver suprimida e a CPA, elevada. Deve-se considerar o hiperaldosteronismo secundário (p. ex., doença renovascular) quando tanto a ARP quanto a CPA estiverem aumentadas, e a razão CPA/ARP for < 10. Deve-se considerar uma fonte alternativa de estimulação dos receptores

de mineralocorticoides, como hipercortisolismo ou ingestão de raiz de alcaçuz, quando houver supressão tanto da ARP quanto da CPA.

5. Supressão da aldosterona. Uma carga de sódio oral durante 3 dias é comumente usada em muitos centros. Os pacientes devem receber uma dieta rica em sódio durante 3 dias. É preciso avaliar, em cada caso, o risco de aumentar o sódio dietético em pacientes com hipertensão arterial grave. Além disso, como a carga de sódio tipicamente aumenta a caliurese e a hipopotassemia, o nível sérico de potássio deve ser determinado diariamente, devendo-se prescrever uma reposição vigorosa de cloreto de potássio quando indicado. No terceiro dia da dieta rica em sódio, os eletrólitos séricos são medidos, e uma amostra de urina de 24 h é coletada para determinação da aldosterona, sódio e creatinina. A excreção de sódio da urina de 24 h deve ultrapassar 200 mEq para documentar uma carga adequada de potássio. Uma excreção urinária de aldosterona de 14 µg/dia nesse contexto é compatível com hiperaldosteronismo.
6. É preciso excluir outras causas de hipertensão arterial com hipopotassemia associada. Essas incluem hiperaldosteronismo secundário e excesso de mineralocorticoides diferentes da aldosterona (Tabela 7.4).
7. Os pacientes devem interromper o uso de espirolactona durante pelo menos 6 semanas antes da realização do teste.
8. Os inibidores da ECA podem elevar falsamente a renina plasmática.
9. Os pacientes precisam ser normopotassêmicos antes da avaliação da aldosterona, visto que a hipopotassemia suprime a secreção de aldosterona.

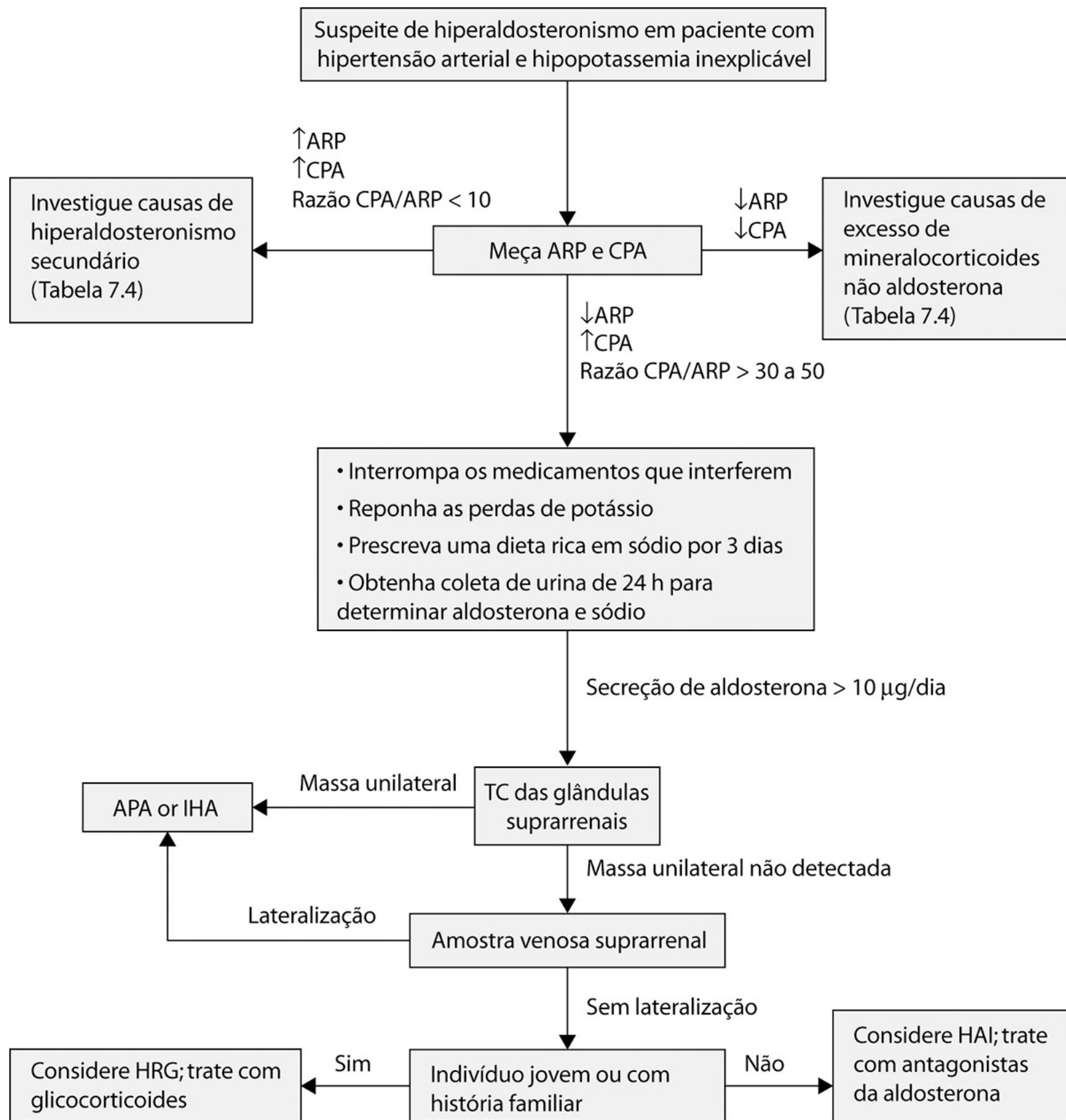


Figura 7.8 Algoritmo para o diagnóstico de hiperaldosteronismo. APA, adenoma produtor de aldosterona; TC, tomografia computadorizada; HRG, hiperaldosteronismo remediável por glicocorticoides; HAI, hiperaldosteronismo idiopático; RM, ressonância magnética; CPA, concentração plasmática de aldosterona; ARP, atividade da renina plasmática.

► Exames de imagem

Devido à possibilidade de incidentaloma suprarrenal não funcionante, recomenda-se um exame de imagem das glândulas suprarrenais após a análise bioquímica indicar hiperaldosteronismo. Uma vez estabelecido o diagnóstico de aldosteronismo primário, é necessário distinguir um adenoma unilateral ou, raramente, um carcinoma produtor de aldosterona da hiperplasia bilateral, visto que o tratamento é diferente nos dois distúrbios. A TC das glândulas suprarrenais é o exame inicial recomendado para determinar o subtipo. A TC mostra-se útil para confirmar e localizar uma massa unilateral, como adenoma e carcinoma. Deve-se suspeitar do diagnóstico de carcinoma quando uma massa suprarrenal unilateral tem > 4 cm de diâmetro. Uma anormalidade em ambas as glândulas, como espessamento das suprarrenais, sugere hiperplasia suprarrenal. Entretanto, os pacientes com hiperplasia também podem ter glândulas suprarrenais de aparência normal na TC.

Tabela 7.4	Outras causas de hipertensão associada à hipopotassemia.
Hiperaldosteronismo secundário (níveis elevados de renina e de aldosterona)	Excesso de mineralocorticoides distintos da aldosterona (baixos níveis de renina e de aldosterona)
Uso de diuréticos	Hiperplasia suprarrenal congênita
Hipertensão renovascular	Mineralocorticoides exógenos
Tumores secretores de renina	Tumor produtor de desoxicorticosterona (DOC)
Coarctação da aorta	Síndrome de Cushing
Hipertensão maligna	Síndrome de Liddle
Síndrome de Bartter	Ingestão crônica de alcaçuz

► Outros exames

O cateterismo da veia suprarrenal também pode fornecer informações adicionais. A determinação da aldosterona em amostras de sangue venoso suprarrenal,

obtidas por radiologista experiente, constitui o critério padrão para diferenciar o adenoma unilateral da hiperplasia bilateral. A doença unilateral está associada à elevação acentuada da CPA no lado do tumor, habitualmente de quatro vezes, ao passo que, nos pacientes com hiperplasia bilateral, observa-se pouca diferença entre os dois lados.

► **Leitura sugerida**

Khan F, Sachs H, Pechet L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc.; 2008.

Stowasser M. Assays of the renin-angiotensin-aldosterone system in adrenal disease. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

Young WF, Jr, Kaplan NM, Rose BD. Approach to the patient with hypertension and hypokalemia. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

Young WF, Jr, Kaplan NM, Rose BD. Clinical features of primary aldosteronism. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

Insuficiência suprarrenal

► **Definição**

A insuficiência suprarrenal é definida como deficiência de hormônios sintetizados pelo córtex suprarrenal.

► **Causas comuns**

- Insuficiência suprarrenal primária (doença de Addison): devido a doenças intrínsecas das glândulas suprarrenais.
 - Adrenalite autoimune. Trata-se da causa mais comum de insuficiência suprarrenal primária, representando aproximadamente 70 a 80% dos casos. Alguns dos pacientes também apresentam outros distúrbios autoimunes, como hipoparatiroidismo, DM do tipo 1, tireoidite de Hashimoto, doença de Graves ou anemia perniciosa
 - Infecções. As etiologias infecciosas comuns incluem tuberculose, fungos (histoplasmose, paracoccidiodomicose), bactérias (meningococemia, *Pseudomonas aeruginosa*) e vírus (HIV, CMV)
 - Hemorragia ou infarto suprarrenal. A hemorragia suprarrenal tem sido associada a meningococemia (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) ou infecção por *Pseudomonas aeruginosa*. Os anticoagulantes constituem um importante fator de risco para hemorragia suprarrenal
 - Doença metastática. A infiltração das glândulas suprarrenais por cânceres metastáticos é comum. Os locais primários incluem pulmão, mama, estômago e cólon. Achados semelhantes podem ser observados nos melanomas ou linfomas
 - Fármacos. Diversos fármacos podem causar insuficiência suprarrenal ao inibir a biossíntese de cortisol. Estes incluem etomidato, cetoconazol, metirapona e suramina
 - Outros fatores de risco incluem síndrome do anticorpo antifosfolípido, doença tromboembólica, traumatismo, estresse, adrenoleucodistrofia e abetalipoproteinemia.
- Insuficiência suprarrenal secundária: devido à secreção inadequada de ACTH pela hipófise
 - Pan-hipopituitarismo. Os sinais/sintomas são devidos à diminuição de todos os hormônios hipofisários, resultando em hipoadrenalismo
 - Deficiência isolada de ACTH
 - Acetato de megestrol. O megestrol é usado como estimulante de apetite em pacientes com câncer de mama metastático ou com AIDS. Esse fármaco suprime o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal.
- Insuficiência suprarrenal terciária: devido à secreção inadequada de CRH pelo hipotálamo
 - Após interrupção abrupta da terapia com glicocorticoides em altas doses
 - Após correção da síndrome de Cushing.

► **Quando suspeitar**

Os sinais e os sintomas clínicos de insuficiência suprarrenal variam, dependendo da taxa e da extensão da perda da função suprarrenal, da preservação ou não da produção de mineralocorticoide e do grau de estresse.

- Crise suprarrenal: refere-se à insuficiência suprarrenal aguda, e a manifestação predominante consiste em choque. Outros sinais/sintomas incluem anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, fraqueza, fadiga, letargia, confusão ou coma. Pode ocorrer crise suprarrenal em pacientes com início gradual que foram submetidos a estresse por infecção, traumatismo ou cirurgia.
- Os sinais/sintomas mais comuns de insuficiência suprarrenal crônica consistem em mal-estar crônico, anorexia, vômitos e fraqueza generalizada.
- Pacientes com insuficiência suprarrenal primária de longa duração podem apresentar hiperpigmentação. Outros sinais frequentes são hipotensão ou hipotensão ortostática. A calcificação da cartilagem auricular é observada exclusivamente nos homens.
- Pacientes com insuficiência suprarrenal secundária e terciária geralmente apresentam integridade da função mineralocorticoide e não desenvolvem hiponatremia e/ou hiperpotassemia.

► **Achados laboratoriais (Figura 7.9)**

- Concentração sérica de cortisol. O cortisol é secretado em um padrão diurno, sendo os níveis mais altos observados pela manhã. Os níveis determinados posteriormente durante o dia não são confiáveis. Os indivíduos saudáveis apresentam uma concentração sérica pela manhã $> 15 \mu\text{g/dL}$. Valores $< 15 \mu\text{g/dL}$ são sugestivos de insuficiência suprarrenal e exigem a realização de testes adicionais.
- Concentração plasmática basal de ACTH. Um nível plasmático elevado de ACTH pela manhã, associado a baixos níveis de cortisol, é diagnóstico de insuficiência suprarrenal primária. Em contrapartida, as concentrações plasmáticas de ACTH estão baixas ou normais baixas na insuficiência suprarrenal secundária ou terciária.
- Testes de estimulação com ACTH. Se o diagnóstico de insuficiência suprarrenal está sendo considerado e o paciente apresenta uma concentração sérica de cortisol pela manhã $< 15 \mu\text{g/dL}$, deve-se efetuar um teste de estimulação curto de ACTH. A obtenção de uma resposta subnormal confirma o diagnóstico de insuficiência suprarrenal.
- Teste com hormônio liberador de corticotropina. A diferenciação entre as formas secundária e terciária de insuficiência suprarrenal pode ser obtida por meio de um teste com hormônio liberador de corticotropina. Os pacientes com insuficiência suprarrenal secundária exibem pouca ou nenhuma resposta do ACTH, enquanto aqueles com a doença terciária geralmente apresentam uma resposta exagerada e prolongada do ACTH.
- Anticorpos contra as glândulas suprarrenais. Anticorpos contra a 21-hidroxilase (P450c21) são identificados em 60 a 70% dos pacientes com insuficiência suprarrenal autoimune. Com frequência, precedem o início da doença. São também encontrados em 20% dos pacientes com hipoparatiroidismo.
- Pacientes com suspeita de crise suprarrenal devem ser tratados com dexametasona, que não exibe reação cruzada no ensaio do cortisol, e devem-se efetuar testes confirmatórios após 1 a 2 dias.

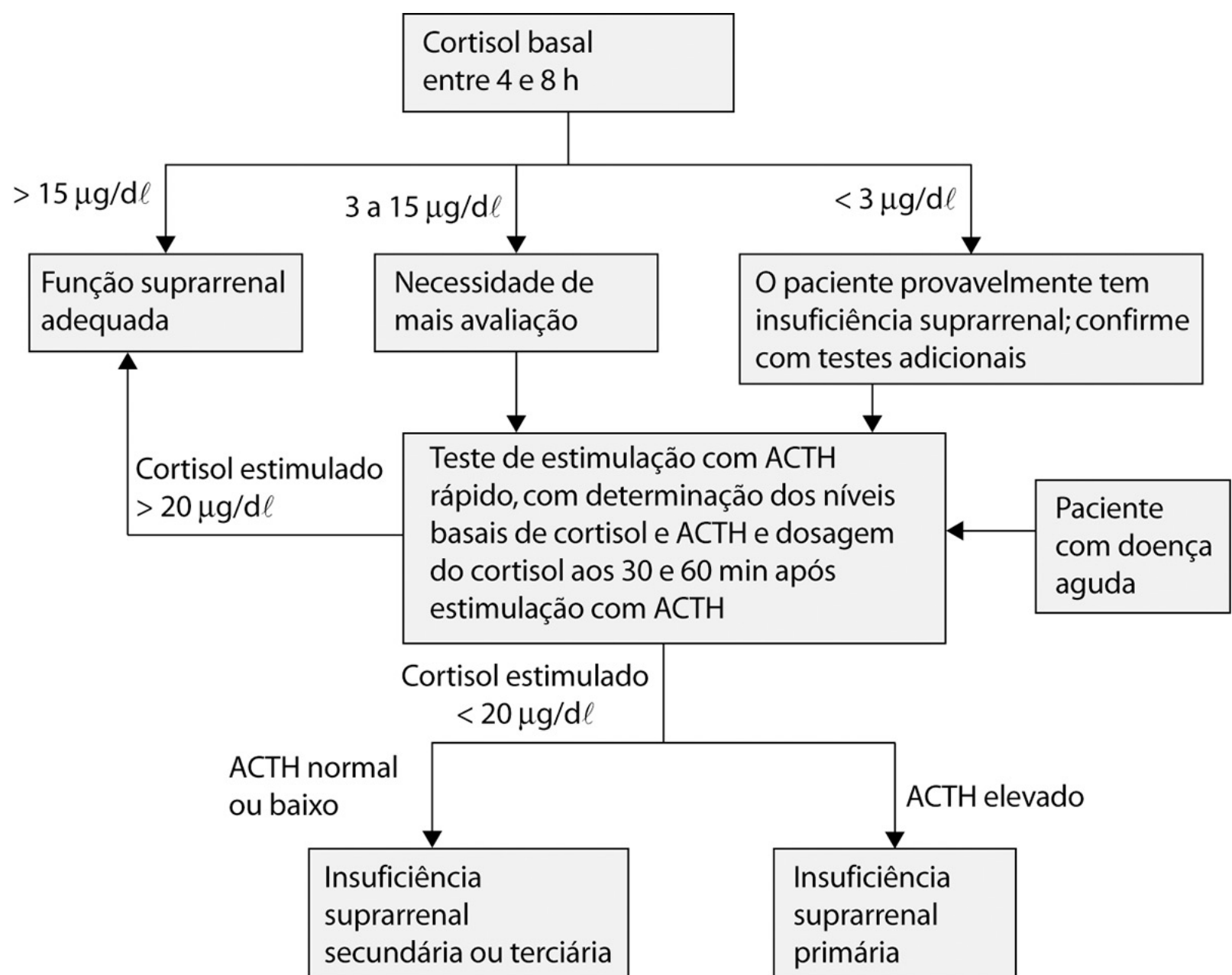


Figura 7.9 Algoritmo para o diagnóstico de insuficiência suprarrenal. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico.

► Exames de imagem

Nos pacientes com insuficiência suprarrenal primária, deve-se obter TC ou RM do abdome com atenção específica para as glândulas suprarrenais, a fim de identificar a etiologia. Glândulas aumentadas sugerem doenças infecciosas, hemorrágicas ou metastáticas. Deve-se efetuar uma TC ou RM da hipófise à procura de massas em pacientes com insuficiência suprarrenal secundária ou terciária.

► Leitura sugerida

- Khan F, Sachs H, Pechet L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
 Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc.; 2008.
 Nieman LK. Causes of primary adrenal insufficiency (Addison's disease). UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
 Nieman LK. Causes of secondary and tertiary adrenal insufficiency in adults. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
 Nieman LK. Clinical manifestations of adrenal insufficiency in adults. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
 Nieman LK. Diagnosis of adrenal insufficiency in adults. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
 Nieman LK. Evaluation of the response to ACTH in adrenal insufficiency. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

Massas suprarrenais

► Definição

As massas suprarrenais referem-se a qualquer aumento de volume das glândulas suprarrenais.

► Considerações gerais

Massas suprarrenais podem ser encontradas em até 4% das TC de abdome realizadas em pacientes sem qualquer suspeita de problemas suprarrenais. Essas massas são, em sua maioria, adenomas benignos não funcionantes, que são descobertos incidentalmente em exames de imagem do abdome (incidentalomas suprarrenais).

► Classificação

I. Com base na atividade hormonal

A. Hormonalmente ativas (funcionais, hipersecretoras)

- Adenoma ou carcinoma suprarrenal hipersecretor
- Feocromocitoma
- Síndrome de Cushing dependente de ACTH com hiperplasia nodular
- Hiperplasia suprarrenal congênita
- Aldosteronismo primário

B. Hormonalmente inativas (não funcionais, não hipersecretoras)

II. Com base no comportamento biológico do tumor

A. Malignas

- Carcinoma suprarrenal
- Carcinoma metastático, linfoma, leucemia

B. Benignas

- Adenoma suprarrenal
- Infecção granulomatosa
- Hemorragia ou hematoma
- Amiloidose
- Cistos
- Outros tumores benignos, como angiomiolipoma, ganglioneuroma, lipoma, hamartoma, teratoma.

► Quando suspeitar

Sinais ou sintomas sugestivos de atividade hormonal exigem uma avaliação mais detalhada com exames de triagem bioquímicos apropriados (Figura 7.10) (Tabela 7.5).

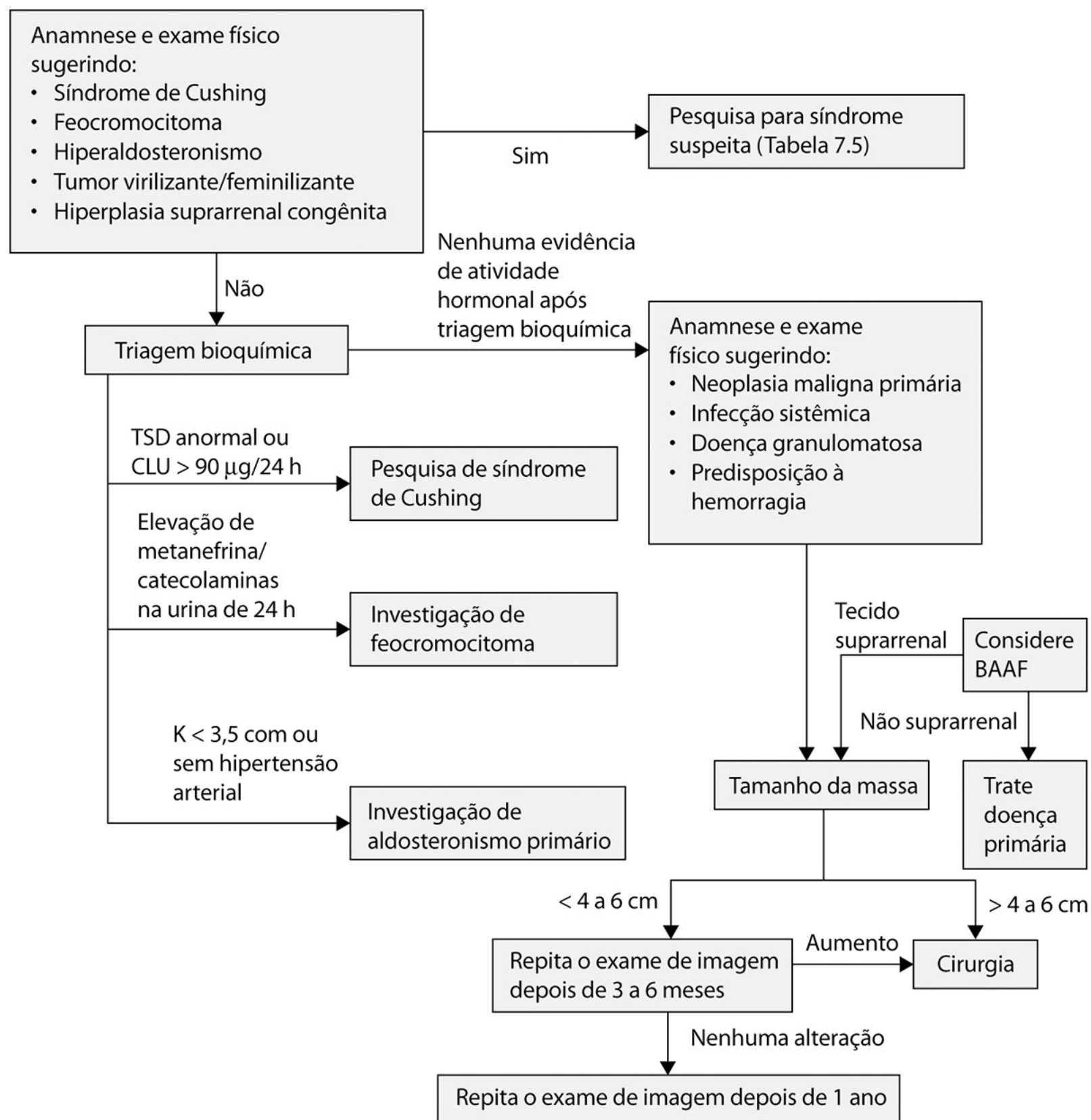


Figura 7.10 Algoritmo para o diagnóstico de massas suprarrenais. Considere tanto a apresentação clínica quanto o aspecto no exame de imagem para decidir o *cut-off*. TSD, teste de supressão com dexametasona; BAAF, biópsia por aspiração de agulha fina; CLU, cortisol livre urinário.

Tabela 7.5	Apresentações clínicas da hipersecreção hormonal e testes de triagem recomendados.	
Doença	Achados Clínicos Sugestivos	Recomendações para Triagem
Feocromocitoma	Hipertensão arterial, paroxismos de cefaleia, sudorese, palpitações, taquicardia, ortostase, rubor, palidez, intolerância à glicose	Urina de 24 h para metanefrinas fracionadas e catecolaminas*
Síndrome de Cushing	Biotipo cushingoide, hipertensão arterial, pele fina, fraqueza muscular, plethora facial, estrias arroxeadas	Teste de supressão noturna com 1 mg de dexametasona, cortisol salivar à meia-noite ou cortisol livre na urina de 24 h*
Aldosteronismo primário	Hipertensão arterial com hipopotassemia, alcalose metabólica	Pressão atrial e potássio sérico (no estado de abundância de sal)* Atividade da renina plasmática e concentração plasmática da aldosterona na posição ortostática Aldosterona na urina de 24 h
Tumor secretor de hormônios sexuais	Virilização: hirsutismo, amenorreia, calvície central, acne, clitoromegalia Feminização (muito rara): ginecomastia, atrofia peniana ou testicular	DHEAS, testosterona, 17-cetosteroides urinários para tumores virilizantes, estradiol para tumores feminilizantes
Hiperplasia suprarrenal congênita (particularmente deficiência de 21-hidroxilase de início tardio)	Em mulheres; acne, hirsutismo, acne, amenorreia, infertilidade Pode existir história familiar sugestiva	17 α -OHP sérica. Se não estiver significativamente elevada, realizar um teste de estimulação para ACTH para 17-OHP (a ser considerado em pacientes de 21 anos de idade ou menos, quando existem manifestações clínicas suspeitas)

*Triagem em todos os pacientes com massa suprarrenal incidental.
ACTH, hormônio adrenocorticotrópico; DHEAS, sulfato de desidroepiandrosterona; 17 α -OHP, 17-hidroxiprogesterona.

► Achados laboratoriais

1. A avaliação tem por objetivo determinar quais massas são funcionais e quais têm a probabilidade de ser malignas. Os tumores benignos sem atividade hormonal só necessitam de acompanhamento, enquanto os tumores primários malignos e hormonalmente ativos precisam, em sua maioria, ser removidos. Os testes de triagem bioquímicos apropriados estão relacionados na Tabela 7.5 e no algoritmo da Figura 7.10. Nos pacientes sem sinais e/ou sintomas aparentes, é necessário efetuar uma triagem bioquímica básica, visto que até 11% dos casos apresentam uma anormalidade insuspeitada da função suprarrenal.
2. A TC e a RM mostram-se úteis para determinar a probabilidade de as massas suprarrenais serem malignas. O tamanho da massa é o preditor mais importante.

Recomenda-se a remoção cirúrgica das massas com > 4 a 6 cm. Recomenda-se o acompanhamento rigoroso para massas menores, à procura de qualquer mudança de tamanho.

3. A biópsia por AAF consegue diferenciar massas suprarrenais das não suprarrenais, mas não o tecido suprarrenal benigno do maligno. Por conseguinte, é mais útil para a avaliação de doença metastática em pacientes com câncer diagnosticado ou suspeito não localizado nas glândulas suprarrenais.

► **Leitura sugerida**

Khan F, Sachs H, Pechet L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc.; 2008.

Lacroix A. Clinical presentation and evaluation of adrenocortical tumors. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

Young WF, Jr, Kaplan NM. The adrenal incidentaloma. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

■ **Síndrome de Cushing**

► **Definição**

A síndrome de Cushing consiste em hipercortisolismo de qualquer etiologia, enquanto a doença de Cushing é o hipercortisolismo devido a um adenoma hipofisário produtor de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

► **Considerações gerais**

A incidência da doença de Cushing é de 5 a 25 casos por 1.000.000 de pessoas por ano. As outras causas de síndrome de Cushing são muito menos comuns.

► **Causas comuns**

A síndrome de Cushing pode ser dependente ou não de ACTH.

I. Síndrome de Cushing dependente de ACTH

A. A doença de Cushing é a causa mais comum da síndrome de Cushing, respondendo por 65 a 70% dos casos. Quase todos os pacientes com doença de Cushing apresentam adenoma hipofisário. Os adenomas são, com frequência, pequenos, e até mesmo a ressonância magnética (RM) de alta resolução com gadolínio da sela turca identifica apenas 50% deles. As células do adenoma hipofisário exibem um ponto de ajuste mais alto do que o normal para inibição do cortisol por retroalimentação. Essa característica é clinicamente importante, visto que possibilita o uso de supressão com dexametasona para diferenciar a secreção de ACTH hipofisária e ectópica; esta última é habitualmente muito resistente à retroalimentação negativa dos glicocorticoides

B. A secreção de ACTH ectópico por tumores não hipofisários é responsável por 10 a 15% dos casos de síndrome de Cushing. Uma ampla gama de tumores, habitualmente carcinomas, mais do que sarcomas ou linfomas, tem sido associada à secreção de ACTH ectópica. As causas mais comuns são carcinomas de pulmão de pequenas células, tumores carcinoides brônquicos ou pulmonares, tumores de células das ilhotas pancreáticas e tumores de timo. A secreção ectópica de ACTH provoca hiperplasia e hipofunção adrenocorticais bilaterais

C. A síndrome do hormônio liberador da corticotropina (CRH) ectópico representa < 1% dos casos de síndrome de Cushing. A secreção de CRH por tumores não hipotalâmicos provoca hiperplasia hipofisária, hipersecreção de ACTH e hiperplasia suprarrenal bilateral.

II. Síndrome de Cushing independente de ACTH

A. Os tumores suprarrenais são responsáveis por 18 a 20% dos casos de síndrome de Cushing. É importante estar seguro do diagnóstico bioquímico antes de realizar qualquer exame de imagem das suprarrenais, visto que 4% dos pacientes apresentam incidentaloma suprarrenal

B. A síndrome de Cushing iatrogênica ou factícia é habitualmente causada pelo uso de prednisona ou de glicocorticoides potentes, inalados, injetados ou tópicos, como beclometasona e fluocinolona. Os glicocorticoides exógenos inibem a secreção de CRH e de ACTH, resultando em atrofia adrenocortical bilateral. O ACTH plasmático, o nível sérico de cortisol e a excreção urinária de cortisol estão baixos.

► **Quando suspeitar**

Os sinais e sintomas da síndrome de Cushing incluem hipertensão arterial, DM do tipo 2, distúrbios menstruais e transtornos psiquiátricos. Os achados no exame físico incluem obesidade central, fraqueza muscular proximal, estrias arroxeadas largas, equimoses espontâneas e pletora facial (face de lua cheia).

► **Achados laboratoriais**

I. O diagnóstico de síndrome de Cushing envolve três etapas (Figura 7.11). A primeira etapa consiste em suspeitar da síndrome de Cushing com base nos sinais e sintomas. A segunda etapa demanda a confirmação dos níveis excessivos de cortisol por testes bioquímicos. A terceira etapa consiste em determinar se o hipercortisolismo é dependente de ACTH, e, se este for o caso, estabelecer a fonte de ACTH.

II. Os testes usados para estabelecer o diagnóstico de síndrome de Cushing estão listados na Tabela 7.6. Atualmente, o cortisol urinário, o teste noturno do cortisol salivar e o teste de supressão com dexametasona em baixa dose são recomendados como teste de primeira linha. Pelo menos dois desses testes de primeira linha devem estar flagrantemente anormais para estabelecer o diagnóstico de síndrome de Cushing. As medidas do cortisol urinário e cortisol salivar devem ser obtidas pelo menos duas vezes.

A. A excreção de cortisol na urina de 24 h fornece um índice prático, direto e confiável da secreção de cortisol. Trata-se de uma medida integrada do cortisol livre no plasma; à medida que a secreção de cortisol aumenta, a capacidade de ligação da globulina de ligação do cortisol é ultrapassada e resulta em elevação desproporcional do cortisol livre urinário. Os dois fatores mais importantes para a obtenção de um resultado válido são a coleta de uma amostra completa de urina de 24 h e um laboratório de referência confiável

B. Pode-se usar também a concentração de cortisol salivar à noite ou à meia-noite. A saliva é facilmente coletada, e o cortisol na saliva permanece estável por vários dias, mesmo em temperatura ambiente. Os critérios usados para interpretar os resultados do cortisol salivar variam entre diferentes estudos. O cortisol salivar à meia-noite é um teste diagnóstico acurado. Um valor de cortisol > 2,0 ng/mL tem sensibilidade de 100% e especificidade de 96% para o diagnóstico da síndrome de Cushing

C. Os testes de supressão com dexametasona em baixas doses incluem um teste noturno de 1 mg e o teste padrão de 2 dias. Em pacientes normais, a administração do glicocorticoide resulta em supressão da secreção do ACTH e do cortisol. Por outro lado, na síndrome de Cushing de qualquer etiologia, essa supressão não ocorre e a concentração de cortisol permanece elevada

D. A determinação do nível sérico de cortisol à meia-noite baseia-se no fato de que o valor mínimo normal à tarde ou à noite é preservado em pacientes obesos e deprimidos (pseudossíndrome de Cushing), mas não naqueles com síndrome de Cushing. O teste precisa ser repetido em pelo menos 2 noites. A acurácia do cortisol à meia-noite exige um cateter de demora e evidentemente não é conveniente no paciente ambulatorial.

III. Testes utilizados para localizar a fonte do excesso de hormônio. Uma vez confirmado o diagnóstico de síndrome de Cushing, a próxima etapa é distinguir as três causas mais comuns: tumor hipofisário, secreção de ACTH ectópico e tumor suprarrenal. Para estabelecer se o cortisol elevado é dependente de ACTH (devido a um tumor secretor de ACTH) ou independente de ACTH (devido a um distúrbio primário das glândulas suprarrenais), determina-se principalmente o nível plasmático de ACTH.

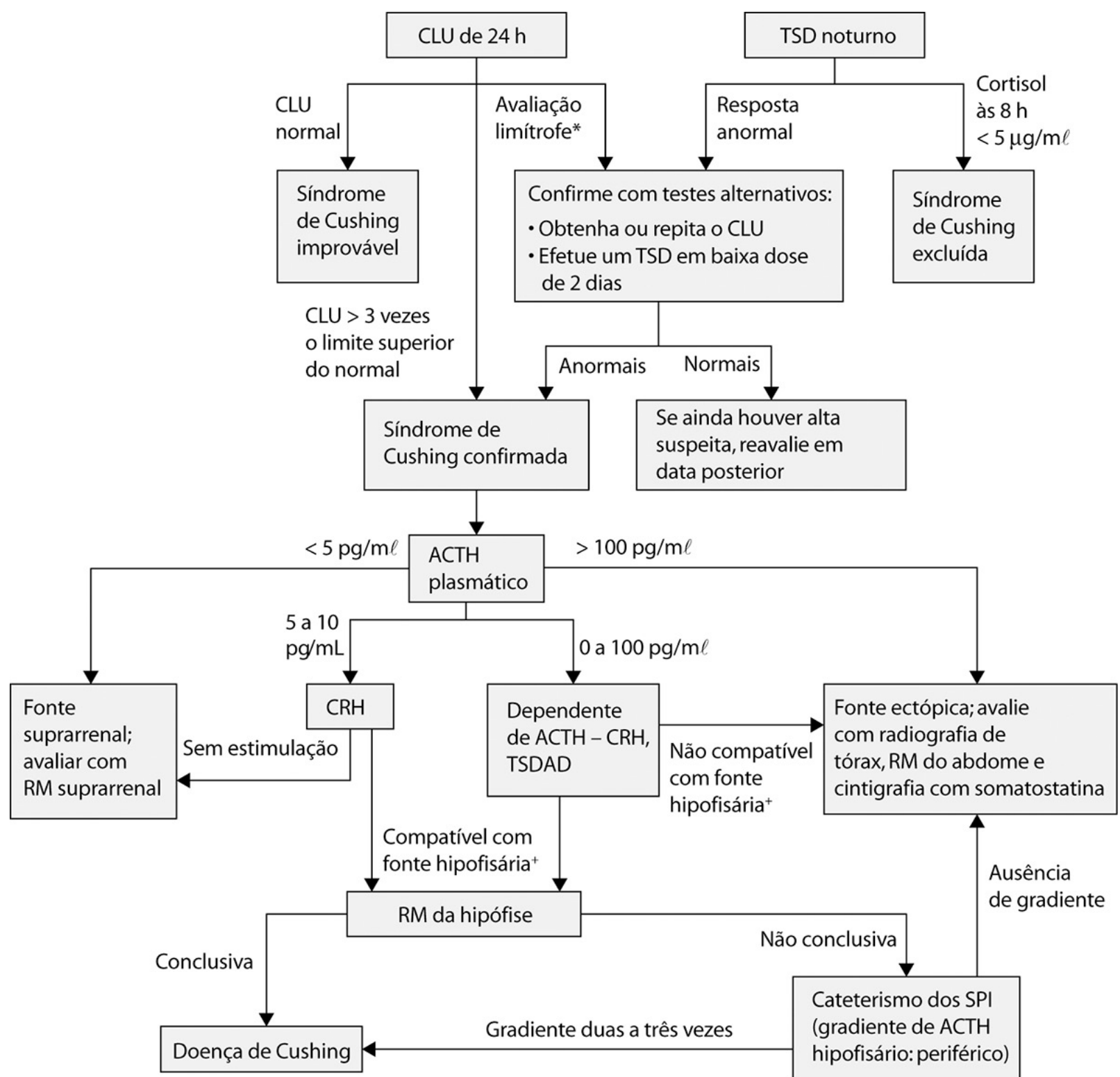


Figura 7.11 Algoritmo para a avaliação da síndrome de Cushing. * Pacientes com alcoolismo ou depressão podem apresentar pseudossíndrome de Cushing e exigem um teste do CRH para avaliação mais detalhada. + No caso de uma fonte hipofisária, o ACTH deve aumentar com a administração de CRH, e a produção de cortisol deve diminuir com o TSDAD. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; CRH, hormônio liberador de corticotropina; TSD, teste de supressão com dexametasona; TSDAD, teste de supressão com altas doses de dexametasona; RM, ressonância magnética; SPI, cateterismo dos seios petrosos inferiores; CLU, cortisol livre urinário.

Tabela 7.6		Testes comuns usados para o estabelecimento do diagnóstico da síndrome de Cushing.
Teste	Resultados Normais	Diagnósticos
Cortisol livre urinário (CLU) na urina de 24 h	<math>< 90 \mu\text{g}</math> de cortisol por período de 24 h	> 3 vezes o LSN
Teste de supressão com dexametasona (TSD) noturno de 1 mg, administrado das 23 h à meia-noite	Cortisol plasmático <math>< 5 \mu\text{g/dL}</math> às 8 h da manhã	Síndrome de Cushing improvável se houver supressão normal do cortisol
TSD em baixa dose (administração de 0,5 mg de dexametasona a cada 6 h, durante 2 dias)	CLU <math>< 10 \mu\text{g}</math> e 17-OHS <math>< 2,5 \text{ mg}</math> em urina de 24 h no segundo dia	CLU > 36 $\mu\text{g}/\text{dia}$ 17-OHS > 4 mg/dia
Cortisol à meia-noite	<math>< 5 \mu\text{g/dL}</math>	> 7,5 $\mu\text{g/dL}$
Cortisol salivar à meia-noite	<math>< 2,0 \text{ ng/dL}</math>	> 2,0 ng/dL

17-OHS, 17-hidroxicorticosteroide; LSN, limite superior da normalidade.

► Exames de imagem (Figura 7.11)

- O exame de imagem das glândulas suprarrenais está indicado quando os níveis plasmáticos de ACTH são <math>< 5 \text{ pg/mL}</math>. A etapa seguinte consiste em TC ou RM de cortes finos para avaliação das suprarrenais. Hiperplasia suprarrenal bilateral é encontrada na doença dependente de ACTH.
- Cintigrafia com somatostatina. É muito difícil identificar fontes ectópicas de ACTH. Como muitos desses tumores são carcinóides e têm receptores de somatostatina, a cintigrafia com o análogo da somatostatina, o índio-111-pentretotida, consegue algumas vezes localizar tumores não detectados pelas técnicas convencionais.
- Como os tumores incidentais tanto hipofisários como suprarrenais são comuns, a avaliação bioquímica deve ser concluída antes de qualquer exame de imagem.

► Outros exames

O cateterismo dos seios petrosos é utilizado quando a localização anatômica não consegue identificar uma lesão inequívoca sugerida pelos exames bioquímicos. Esse teste possibilita a confirmação da fonte hipofisária de ACTH e identifica o lado da lesão secretora de ACTH. O ACTH é medido simultaneamente em amostras obtidas por cateteres colocados nos seios petrosos inferiores direito e esquerdo e comparado com os níveis periféricos. Um gradiente de duas a três vezes é compatível com uma fonte hipofisária de ACTH. O CRH também pode ser administrado durante o procedimento para aumentar sua acurácia.

► Leitura sugerida

- Khan F, Sachs H, Pechet L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
 Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc.; 2008.
 Nieman LK. Causes and pathophysiology of Cushing's syndrome. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
 Nieman LK. Clinical manifestations of Cushing's syndrome. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
 Nieman LK. Establishing the cause of Cushing's syndrome. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
 Nieman LK. Establishing the diagnosis of Cushing's syndrome. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

► DISTÚRBIOS DAS GÔNADAS

► Definição

A galactorreia consiste em secreção persistente de leite ou secreção leitosa pelas mamas na ausência de gestação ou mais de 6 meses após o parto em uma mulher que não está amamentando.

► Considerações gerais

A galactorreia precisa ser diferenciada de outros tipos de secreção dos mamilos. Em geral, a galactorreia manifesta-se como secreção leitosa bilateral dos mamilos, envolvendo múltiplos ductos. A secreção de líquido esverdeado, amarelado, sanguinolento ou multicolorido deve levar o médico a procurar outras causas de secreção dos mamilos. Quando o exame macroscópico não permitir a identificação da secreção mamilar, o exame microscópico pode ser útil. O líquido é rico em lipídios, de modo que uma coloração para gordura é extremamente sensível na confirmação do diagnóstico de galactorreia.

► Causas comuns (Tabela 7.7)

I. Causas fisiológicas

- Galactorreia de perpetuação ou reativação da lactação. Representa a grande maioria dos casos de galactorreia. Em geral, os níveis de prolactina, a menstruação e a fertilidade são normais. Pode ocorrer reativação da lactação relacionada com a gravidez após aborto espontâneo no primeiro trimestre, aborto terapêutico ou gravidez ectópica
- Distúrbios da parede torácica. Apesar de sua raridade, a lesão da parede torácica por cirurgia como mastectomia, traumatismo, tumores infiltrantes e erupções do herpes-zóster pode provocar galactorreia. Pode ou não haver hiperprolactinemia. O mecanismo dessa formação de leite não está bem esclarecido, mas pode resultar de estimulação neuronal crônica da mama para o hipotálamo. Outras causas precisam ser excluídas antes de atribuir-se a galactorreia a essa causa.

II. Causas patológicas

- Tumores hipofisários. O mais importante em uma paciente com galactorreia é aventar a possibilidade de tumor hipofisário
- Galactorreia idiopática com amenorreia. Em geral, os pacientes incluídos nesse grupo apresentam níveis elevados de prolactina e exames de imagem normais. Os possíveis mecanismos envolvidos nesse distúrbio incluem interferência do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH), liberação no hipotálamo pela prolactina, alternância na sensibilidade hipofisária ao LHRH ou interferência na ação esteroidogênica das gonadotropinas ao nível do ovário
- Síndromes anovulatórias
 - Síndrome de Chiari-Frommel. Caracteriza-se por galactorreia e amenorreia, ocorrendo mais de 6 meses após o parto, na ausência de aleitamento e de tumor hipofisário. Cerca de 50% dessas mulheres voltam a ter menstruações normais nos próximos meses. Uma pequena minoria apresenta microadenomas ocultos na hipófise que se tornam clinicamente aparentes com o passar do tempo
 - Síndrome dos ovários policísticos (SOPC). Caracteriza-se por obesidade, oligomenorreia, infertilidade e hirsutismo. Essa síndrome pode ser acompanhada por níveis elevados de prolactina, levando, portanto, à galactorreia.
- Endocrinopatias
 - O hipotireoidismo é uma causa rara de galactorreia. Os níveis de prolactina podem estar normais ou discretamente elevados. A galactorreia é corrigida com a restauração do eutireoidismo
 - A galactorreia é uma manifestação frequente em mulheres com tireotoxicose. O nível sérico de prolactina apresenta-se normal, e o mecanismo da galactorreia não é conhecido
 - A síndrome de Cushing e a acromegalia podem estar associadas à galactorreia. A pesquisa dessas condições só deve ser efetuada se existirem sinais e sintomas específicos.
- Produção de prolactina ectópica. Trata-se de uma causa muito rara de galactorreia, e outras causas devem ser inicialmente excluídas. Os tumores que têm sido associados à produção de prolactina ectópica incluem o carcinoma de células renais e o carcinoma broncogênico.

III. Causas farmacológicas

- Galactorreia associada a níveis elevados de prolactina. Os agentes farmacológicos que causam liberação de prolactina bloqueiam, em sua maioria, os receptores de dopamina (p. ex., neurolépticos) ou provocam depleção da dopamina nos neurônios tuberoinfundibulares (p. ex., bloqueadores alfa de ação central). Todos os tipos de antidepressivos podem causar galactorreia, porém os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) o fazem mais comumente do que outros antidepressivos
- Galactorreia associada a contraceptivos orais (CO). Tanto o uso quanto a interrupção dos CO podem causar galactorreia. Os mecanismos exatos não são conhecidos. A interrupção abrupta de estrogênio e progesterona simula a suspensão por ocasião do parto e pode desencadear a produção de leite. O estrogênio administrado em doses de reposição pós-menopausa não está associado a galactorreia.

Tabela 7.7

Causas de galactorreia.

Causas fisiológicas

- Estimulação excessiva das mamas ou roupas apertadas
- Perpetuação ou reativação da lactação pós-parto
- Estresse, cirurgia, punção venosa
- Coito
- Pseudociese

Causas patológicas

Distúrbios hipofisários

- Prolactinomas
- Angiossarcoma hipofisário
- Acromegalia
- Doença de Cushing
- Síndrome da sela vazia
- Transecção ou compressão do pedículo hipofisário (pós-cirúrgica, traumatismo cranioencefálico, tumor)

Distúrbio do SNC e hipotalâmicos

- Craniofaringioma
- Cisto da bolsa de Rathke
- Pinealomas ectópicos
- Encefalite
- Pseudotumor cerebral
- Processos hipotalâmicos infiltrativos (p. ex., glioma, histiocitose, sarcoidose, tuberculose)
- Irradiação

Distúrbios metabólicos e endocrinológicos

- Hiperplasia ou carcinoma suprarrenal
- Hipertireoidismo ou hipotireoidismo
- Doença hepática
- Insuficiência renal crônica
- Síndrome de Sheehan
- Distúrbios anovulatórios (doença dos ovários policísticos, síndrome de Chiari-Frommel)
- Galactorreia ou amenorreia idiopáticas

Lesões da parede torácica

Produção de prolactina ectópica

- Carcinoma broncogênico
- Carcinoma de células renais
- Causas farmacológicas
- Antidepressivos (p. ex., tricíclicos, inibidores da monoamina oxidase, inibidores seletivos da recaptção de serotonina)
- Neurolépticos (p. ex., fenotiazinas e butirofenonas)
- Opiáceos e narcóticos
- Bloqueadores H2 (p. ex., cimetidina)
- Contraceptivos orais
- Bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex., verapamil)
- Benzaminas (p. ex., metoclopramida)
- Bloqueadores dos receptores α (p. ex., reserpina, metildopa)
- Cocaína
- Anfetaminas

Funcional/Idiopática

► **Quando suspeitar**

O diagnóstico diferencial da galactorreia é amplo. A meta é identificar a pequena porcentagem de mulheres com adenoma hipofisário ou outras lesões expansivas como causa de galactorreia.

I. Histórico:

- História menstrual e reprodutiva. Galactorreia pode ser observada durante a gravidez, incluindo a gravidez ectópica, bem como no período pós-parto imediato. A hiperprolactinemia pode levar à hipoestrogenemia, amenorreia e infertilidade. Os níveis mais elevados de prolactina estão associados a distúrbios menstruais mais significativos. Nos homens, a galactorreia sugere um processo patológico, e deve-se efetuar sempre uma investigação diagnóstica agressiva à procura de adenoma hipofisário e hipogonadismo
- História medicamentosa
- História pregressa de cirurgia da parede torácica, traumatismo ou erupção cutânea de herpes-zóster.

II. Exame físico (Figura 7.12)

- Exame oftalmológico. Verifique a acuidade visual e os campos visuais e examine os nervos cranianos. Avalie se existem sintomas de doença hipofisária, como neuropatias cranianas (nervos cranianos III, IV ou V), déficits dos campos visuais (hemianopsia bitemporal, quiasma óptico ou compressão do nervo óptico) ou cefaleia
- Exame das mamas e da parede torácica. Confirme a galactorreia; palpe à procura de massas, cicatrizes e erupção. Exames laboratoriais endócrinos devem ser solicitados sem exame de mama ou estimulação dos mamilos
- Exame da pele. Observe se o paciente apresenta textura anormal da pele (p. ex., mixedema), estrias, pigmentação ou hirsutismo
- Exame endócrino. Pesquise disfunção da tireoide, estigmas da síndrome de Cushing (estrias, giba de búfalo e obesidade central) e acromegalia. Anormalidades na regulação da temperatura, sede e apetite sugerem uma doença hipotalâmica
- Verifique o tamanho dos ovários e do útero à procura de causas de amenorreia e anovulação.

► **Achados laboratoriais**

- Nível sérico de prolactina. As concentrações se elevam discretamente durante o sono, a prática de exercício físico vigoroso, ocasionalmente com estresse emocional ou físico, estimulação intensa das mamas e refeições hiperproteicas. Por conseguinte, um valor discretamente elevado deve ser confirmado antes que se faça o diagnóstico de hiperprolactinemia. O achado de níveis discretamente elevados da prolactina deve levar a investigação de tumor, mesmo se não for identificada outra causa bem definida para a hiperprolactinemia, ou se houver sinais e sintomas de processos hipofisários e do sistema nervoso central (SNC). Podem ser necessárias diluições das amostras em pacientes com forte suspeita de hiperprolactinemia, porém com níveis plasmáticos normais ou baixos de prolactina.
- Nível de beta-HCG. Deve ser obtido para excluir a possibilidade de gravidez.
- Nível sérico de TSH. Investigação de hipertireoidismo ou hipotireoidismo.
- Considere investigação de endocrinopatias menos comuns, como síndrome de Cushing e acromegalia, após a exclusão das etiologias mais comuns, e somente se o histórico e os achados físicos levantarem alguma suspeita clínica.

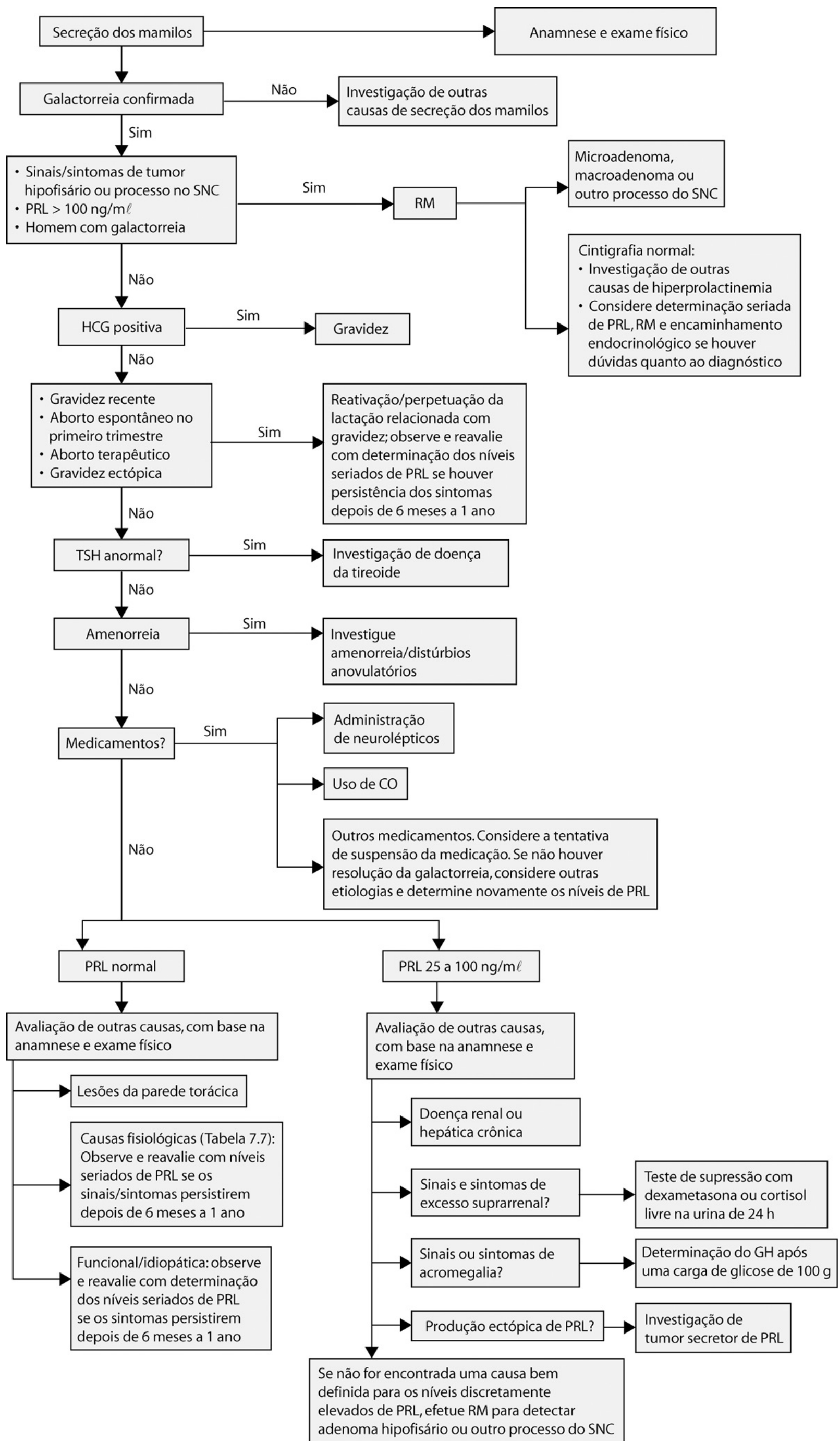


Figura 7.12 Algoritmo para investigação diagnóstica de galactorreia. SNC, sistema nervoso central; HCG, gonadotropina coriônica humana; RM, ressonância magnética; CO, contraceptivo oral; PRL, prolactina; TSH, hormônio tireoestimulante.

► Exames de imagem

A TC ou a RM de alta resolução mostram-se úteis para a localização de tumores hipofisários.

► Leitura sugerida

- Golshan M, Iglehart D. Nipple discharge. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
- Khan F, Sachs H, Pechet L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- Snyder PJ. Causes of hyperprolactinemia. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
- Snyder PJ. Clinical manifestations and diagnosis of hyperprolactinemia. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

► Definição

A ginecomastia é definida como desenvolvimento excessivo do tecido mamário masculino.

► Considerações gerais

A ginecomastia é comum na lactância, adolescência e em homens de meia-idade a idosos. Pode ser uni ou bilateral. A ginecomastia tem muitas causas. O mecanismo comum da ginecomastia consiste em desequilíbrio entre os efeitos estimulantes dos estrogênios (estradiol, estrona) e os efeitos inibitórios dos androgênios (testosterona, androstenediona). Qualquer condição capaz de alterar esse equilíbrio, incluindo produção aumentada de estrogênio, produção diminuída de androgênio ou maior disponibilidade de precursores estrogênicos para conversão periférica em estrogênio, pode levar à proliferação do tecido mamário.

► Causas comuns

A ginecomastia fisiológica pode ocorrer em recém-nascidos e em adolescentes e, em geral, regride espontaneamente na maioria dos casos. Na prática clínica, as causas mais comuns em pacientes adultos são ginecomastia idiopática (cerca de 25%), pós-puberal persistente (cerca de 25%), uso de fármacos e drogas ilícitas (cerca de 10 a 25%), cirrose ou desnutrição (cerca de 8%), hipogonadismo masculino (cerca de 10%), tumores testiculares (cerca de 3%), hipertireoidismo (cerca de 1,5%) e insuficiência renal crônica (cerca de 1%).

1. Idiopática. Aproximadamente 25% dos pacientes não apresentam anormalidade detectável. A ginecomastia pode ocorrer devido à idade avançada.
2. Ginecomastia pós-puberal persistente. Durante a puberdade, as concentrações séricas de estradiol aumentam até os níveis do adulto antes da concentração de testosterona. Em geral, a ginecomastia puberal regride espontaneamente 6 meses a 2 anos após o seu início; todavia, em alguns casos, persiste, resultando em ginecomastia pós-puberal. É provavelmente causada por um desequilíbrio entre estrogênio e androgênio
3. Fármacos e substâncias
 - a. Antagonistas e inibidores dos androgênios. Por exemplo, espironolactona, cimetidina, maconha, flutamida, leuprolida, cetoconazol, finasterida, diazepam, antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas, álcool etílico, agentes quimioterápicos
 - b. Efeitos estrogênicos. Por exemplo, digitálicos, dietilestilbestrol, maconha, heroína, isoniazida e álcool etílico
 - c. Maior disponibilidade de substrato ou atividade de aromatase. Por exemplo, administração exógena de gonadotropinas, testosterona ou fenitoína
 - d. Mecanismos desconhecidos. Por exemplo, metildopa, agentes anti-hipertensivos (inibidores da ECA, bloqueadores dos canais de cálcio), narcóticos, metronidazol, amiodarona, omeprazol.
4. Cirrose ou desnutrição
 - a. Pode ocorrer ginecomastia em até 67% dos pacientes cirróticos. Existem dois mecanismos envolvidos. Em primeiro lugar, os hepatócitos lesionados não conseguem depurar a androstenediona, que fica então disponível para a atividade de aromatase periférica e conversão subsequente em estrogênios. O segundo mecanismo envolve a indução da globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG, do inglês, *sex hormone-binding globulin*). Como a SHBG liga-se à testosterona com maior afinidade do que ao estrogênio, qualquer condição passível de aumentar a SHBG modifica a razão estrogênio:androgênio a favor do estrogênio
 - b. Desnutrição. Durante a inanição, pode ocorrer ginecomastia devido aos níveis diminuídos de gonadotropinas e testosterona e produção normal dos estrogênios a partir dos precursores suprarrenais. A realimentação está associada a elevação das gonadotropinas, resultando em secreção aumentada de testosterona e produção acentuadamente elevada de estrogênio. Por esse motivo, os pacientes podem apresentar ginecomastia durante a realimentação.
5. Hipogonadismo masculino. Ocorre ginecomastia devido à deficiência de androgênio
 - a. Hipogonadismo primário. Representa aproximadamente 8% dos casos de ginecomastia. Pode ser devido a uma anormalidade congênita, como síndrome de Klinefelter, defeitos na síntese de testosterona ou defeitos testiculares (traumatismo, torção ou infecção)
 - b. Hipogonadismo secundário. Representa cerca de 2% dos casos de ginecomastia. Em geral, é decorrente de anormalidade hipotalâmica ou hipofisária. A anormalidade hipofisária inclui infarto e adenoma. Homens com hiperprolactinemia apresentam disfunção erétil e perda da libido, mas também podem apresentar galactorreia e ginecomastia. Níveis de prolactina > 200 ng/mL quase sempre indicam tumor hipofisário. O mecanismo principal envolve os efeitos indiretos da prolactina sobre a redução da secreção das gonadotropinas, resultando, assim, em um desvio do equilíbrio estrogênio-testosterona a favor do estrogênio.
6. Neoplasias testiculares. O mecanismo está relacionado com a elevação dos níveis de estrogênio pela produção direta das células tumorais ou por estimulação das células intersticiais pela beta-HCG. Cerca de 20% dos tumores de células de Leydig e 33% dos tumores de células de Sertoli estão associados à ginecomastia. Esses tumores de células não germinativas causam ginecomastia por meio da produção aumentada de estrogênio pelas células tumorais. Por outro lado, os tumores de células germinativas sob a influência da betagonadotropina coriônica humana (HCG) provocam aumento desproporcional da produção de testosterona em relação à da testosterona.
7. Hipertireoidismo. Foi relatada a ocorrência de ginecomastia em 10 a 40% dos homens com a doença de Graves.
8. Insuficiência renal crônica. Ocorre ginecomastia em aproximadamente 50% dos pacientes tratados com hemodiálise de manutenção. O mecanismo da ginecomastia na insuficiência renal é multifatorial
 - a. A insuficiência renal está associada a aumento dos níveis de hormônio luteinizante (LH), o que estimula a produção de estradiol pelas células de Leydig
 - b. Outras etiologias incluem baixos níveis de testosterona (relacionados com disfunção testicular primária) e hiperprolactinemia associada à diminuição da depuração
 - c. Os níveis aumentados de prolactina, associados ao hipertireoidismo secundário, também podem contribuir.
9. Outras causas raras incluem tumores adrenocorticais feminilizantes, produção ectópica de HCG por tumores de pulmão, fígado e trato gastrointestinal, hermafroditismo verdadeiro, síndromes de insensibilidade ao androgênio e síndrome de excesso da aromatase.

► Quando suspeitar

A combinação de anamnese cuidadosa e exame físico, com alguns exames complementares, resulta na identificação da etiologia da ginecomastia na maioria dos pacientes.

I. Anamnese:

- A. Dor. A ginecomastia tende a se manifestar com desconforto, ao contrário do câncer de mama, que é mais tipicamente indolor
- B. Simetria. A ginecomastia é frequentemente bilateral, ainda que assimétrica, enquanto o câncer de mama é, com frequência, unilateral
- C. História medicamentosa
- D. Avaliação de outros aspectos da história familiar de câncer, início rápido, idade avançada e secreção das mamas (que sugere câncer de mama)
- E. Investigue se o paciente apresenta perda de libido e disfunção erétil (sugerindo hipogonadismo)
- F. Investigue se existe história pregressa de doença hepática ou fatores de risco associados a doença hepática, insuficiência renal crônica, massa hipofisária, disfunção da tireoide ou síndrome de Cushing
- G. Procure sinais/sintomas de neoplasia maligna subjacente, focalizando especificamente fontes testiculares, pulmonares e gastrintestinais
- H. Avalie mudanças de peso e realimentação.

II. Exame físico:

1. Exame das mamas
 - a. O câncer de mama manifesta-se habitualmente como nódulo de consistência dura, fixado ao tecido mole subjacente. Outras características incluem lesão unilateral, secreção mamilar, posicionamento excêntrico, ulceração na pele e adenopatia axilar
 - b. A ginecomastia caracteriza-se, habitualmente, por massas bem definidas, de consistência firme e elástica, de formato discoide, móveis, concêntricas com origem abaixo do mamilo ou na região areolar, frequentemente bilaterais e dolorosas à palpação. A ginecomastia unilateral pode ser um estágio no desenvolvimento da ginecomastia bilateral. A assimetria é um achado frequente em pacientes com ginecomastia.
2. Exame testicular. Procure por sinais de hipogonadismo ou neoplasia.
3. Exame neurológico. Avalie os campos visuais e nervos cranianos.
4. Palpe a glândula tireoide quanto ao tamanho e à nodularidade.
5. Avalie se existem estigmas da síndrome de Cushing (força, estrias, distribuição dos coxins adiposos, hirsutismo).

► Achados laboratoriais (Figura 7.13)

1. A avaliação inicial deve incluir:

- A. Nível de beta-HCG, obtido para avaliação de produção ectópica
 - B. Concentrações séricas de testosterona total e livre, LH, hormônio foliculoestimulante (FSH) e estradiol
 - C. A radiografia de tórax pode ser usada para excluir uma neoplasia maligna pulmonar.
2. Efetua-se uma avaliação hormonal suplementar com base no julgamento clínico
- A. Devem-se obter os níveis de prolactina em todo paciente com suspeita de lesão expansiva ou com disfunção erétil ou quando se identifica hipogonadismo secundário (*i. e.*, baixos níveis de testosterona ou níveis baixos anormais de LH)
 - B. O sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS) avalia a existência de tumor adrenocortical em condições de estradiol elevado
 - C. TSH e teste de supressão noturna com dexametasona (ou cortisol livre na urina de 24 h).

► **Exames de imagem (Figura 7.13)**

A neuroimagem deve ser reservada para quando há suspeita de lesão expansiva (p. ex., cefaleia, defeitos do campo visual, paralisia dos nervos cranianos) ou quando a avaliação hormonal leva à suspeita de tumor hipofisário (*i. e.*, níveis elevados de prolactina ou doença de Cushing).

► **Leitura sugerida**

Braunstein GD. Causes and evaluation of gynecomastia. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
 Braunstein GD. Epidemiology and pathogenesis of gynecomastia. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
 Khan F, Sachs H, Pechet L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

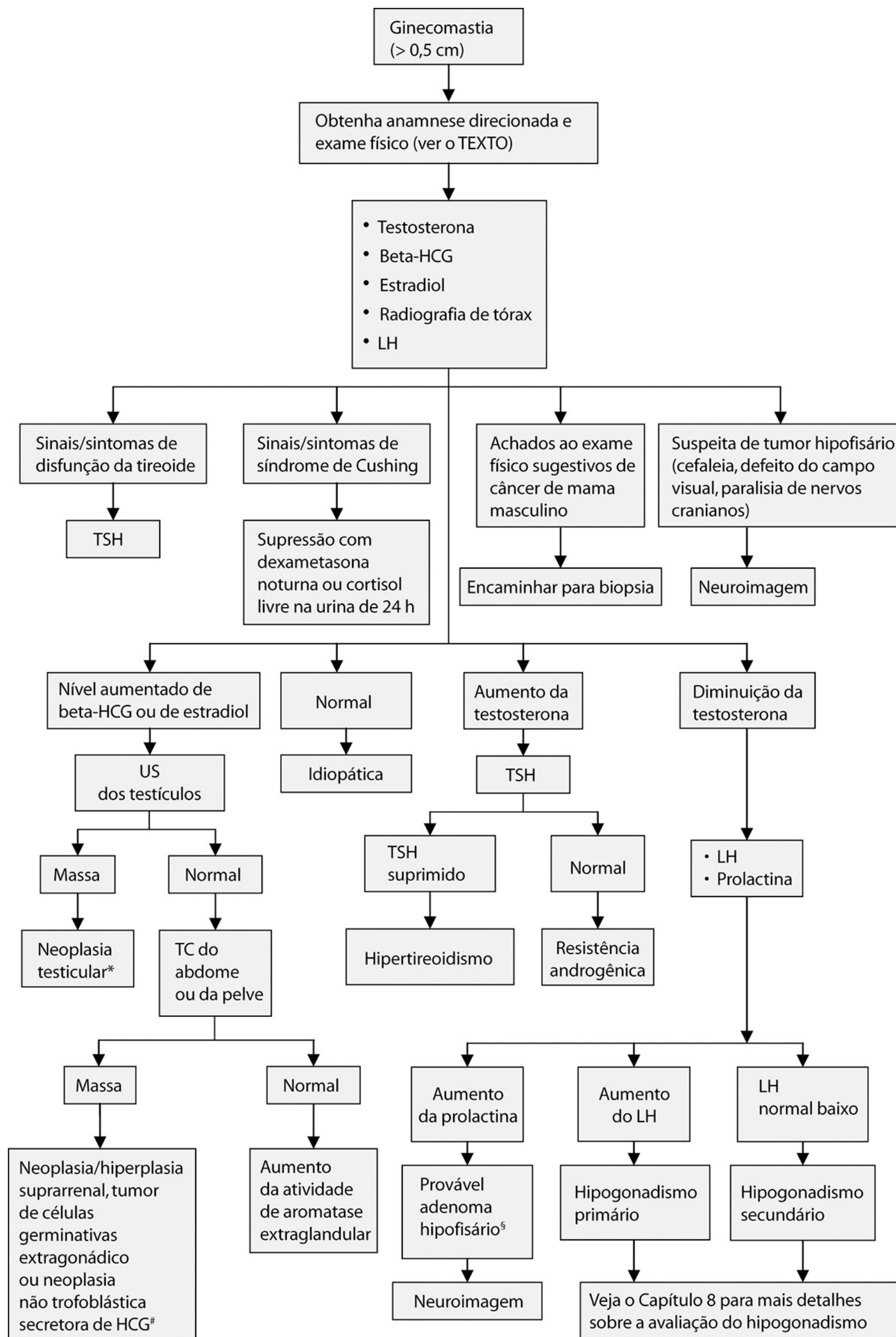


Figura 7.13 Algoritmo de investigação diagnóstica de ginecomastia. TC, tomografia computadorizada; HCG, gonadotropina coriônica humana; LH, hormônio luteinizante; TSH, hormônio tireoestimulante; US, ultrassonografia. *A neoplasia é, provavelmente, um tumor de células germinativas se a HCG estiver elevada, ou um tumor de células não germinativas se o estradiol estiver elevado. + São obtidos exames de imagem do abdome e da pele para identificar um tumor de células germinativas extragonádicos ou uma neoplasia não trofoblástica secretora de HCG. Deve-se procurar lesão expansiva ou hiperplasia suprarrenal se o estradiol estiver elevado. #As neoplasias não trofoblásticas comuns

incluem fontes pulmonares e gastrintestinais. §O nível elevado de prolactina pode ser secundário a hipotireoidismo, em decorrência de níveis elevados de TSH. Diversos medicamentos podem elevar o nível de prolactina. Antes de solicitar neuroimagem, assegure a exclusão dessas possibilidades. Um nível de prolactina > 200 ng/mL indica habitualmente adenoma.

Hirsutismo

► Definição

O hirsutismo consiste em excesso de pelos terminais em áreas dependentes de androgênio nas mulheres, incluindo face, tórax, aréola, linha alba, região lombar, nádegas, parte interna das coxas e genitália externa.

► Considerações gerais

O hirsutismo ocorre em 5 a 10% das mulheres em idade fértil. Existem duas condições caracterizadas por crescimento generalizado de pelos, que não representam hirsutismo verdadeiro.

1. Hipertricose. Hipertricose é o excesso de pelos terminais em todo o corpo. Trata-se de uma condição rara habitualmente causada por fármaco, como fenitoína, penicilamina, diazóxido, minoxidil ou ciclosporina. Pode ocorrer também em pacientes com doenças sistêmicas, como hipotireoidismo, anorexia nervosa, desnutrição, porfiria e dermatomiosite.
2. Aumento do velo. Refere-se a pelos macios e não pigmentados que recobrem todo o corpo e que não dependem de androgênios.

► Causas comuns

O hirsutismo resulta da interação entre níveis séricos circulantes de androgênios e a sensibilidade do folículo piloso a esses hormônios. As causas mais comuns de hirsutismo incluem síndrome dos ovários policísticos e hirsutismo idiopático (Tabela 7.8).

Tabela 7.8 Diagnóstico diferencial das condições acompanhadas de hirsutismo e suas características específicas.	
Diagnóstico diferencial	Fatores específicos
Hirsutismo idiopático	Hirsutismo não acompanhado de outras anormalidades clínicas ou bioquímicas
Síndrome dos ovários policísticos (SOPC)	Início de hirsutismo aproximadamente na época da puberdade, aumento gradual do crescimento dos pelos, irregularidade menstrual, obesidade, intolerância à glicose
Hiperprolactinemia	Podem ocorrer galactorreia e/ou amenorreia
Fármacos	Danazol, progestinas androgênicas, fenotiazinas, fenitoína, diazóxido, minoxidil; a ciclosporina pode causar hipertricose
Hiperplasia suprarrenal congênita de início tardio	Habitualmente manifesta-se ao nascimento ou na lactância; entretanto, a forma não clássica de deficiência de 21α-hidroxilase pode se manifestar no período pré-puberal; nível de 17α-hidroxiprogesterona > 1.000 ng/dL após a administração de ACTH; menos comumente é decorrente de deficiência de 11β-hidroxilase
Hipertecose	Produção ovariana aumentada de testosterona por células tecais do estroma luteinizadas
Tumores ovarianos	Em geral, ocorrem posteriormente na vida; nível sérico de testosterona habitualmente > 150 a 200 ng/dL
Tumores suprarrenais	Mais frequentemente carcinomas, com ou sem evidências de síndrome de Cushing, nível de DHEAS habitualmente de 800 µg/dL
Síndromes de resistência à insulina	Frequentemente associadas à acantose <i>nigricans</i>
Menopausa	Secundária à alteração da razão estrogênio:androgênio

DHEAS, sulfato de desidroepiandrosterona.

► Quando suspeitar

A abordagem clínica da paciente com hirsutismo inclui o grau de excesso de androgênio e a sua causa. A meta é identificar a pequena porcentagem de mulheres que apresentam distúrbios potencialmente graves, como tumores secretores de androgênios ou mulheres com a síndrome dos ovários policísticos.

I. Histórico:

- A. História menstrual. É improvável que mulheres com ciclos menstruais consistentemente regulares e sintomas de ovulação apresentem hiperandrogenemia grave
- B. Evolução temporal dos sinais/sintomas. O hirsutismo que ocorre em uma idade mais tardia, com início rápido, associado à cessação abrupta das menstruações ou à existência de outras características de virilização, está mais frequentemente associado a distúrbios potencialmente graves, como tumores suprarrenais ou ovarianos
- C. História de peso corporal
- D. História medicamentosa
- E. História familiar
- F. A ocorrência isolada de hirsutismo é, habitualmente, uma condição benigna.

II. Exame físico:

- A. Procure e quantifique o aumento dos pelos nas regiões dependentes de androgênios
- B. Investigue se existem evidências de virilização, como aumento do clitóris, voz mais grossa, calvície frontal, aumento da musculatura e perda do contorno corporal feminino
- C. Procure evidências de síndrome de Cushing, como estrias cutâneas, pele fina ou equimoses
- D. Constituição corporal. Devem-se obter a altura, o peso e o cálculo do índice de massa corporal (IMC). Muitas mulheres com a síndrome dos ovários policísticos são obesas
- E. Galactorreia. Qualquer secreção mamária é sugestiva de hiperprolactinemia, e deve-se determinar o nível sérico de prolactina
- F. Exame abdominal e pélvico. Esses exames podem revelar lesões expansivas produtoras de androgênio.

► Achados laboratoriais (Figura 7.14)

1. Androgênios séricos. Quase todas as mulheres com hirsutismo apresentam aumento da produção de androgênios, habitualmente de testosterona. O nível sérico total de testosterona mostra-se adequado para excluir os tumores secretores de testosterona, mas pode ser necessário determinar a testosterona livre para identificar aumentos menores da testosterona, particularmente tendo em vista de que a proteína transportadora da testosterona, a globulina de ligação dos hormônios sexuais, é suprimida por hiperandrogenismo e hiperinsulinemia (em pacientes com a síndrome dos ovários policísticos). O nível de testosterona livre pode estar elevado, mesmo com níveis normais de testosterona total, devido à diminuição da ligação sérica. Deve-se obter o nível sérico de DHEAS se houver suspeita de tumor suprarrenal secretor de androgênios.
2. Nível sérico de prolactina. Se a paciente também apresentar menstruações irregulares, é conveniente medir o nível sérico de prolactina para avaliar a possibilidade de hiperprolactinemia.
3. Nível sérico de LH. As mulheres com a síndrome dos ovários policísticos tendem a apresentar concentrações séricas elevadas de LH e níveis séricos normais ou baixos de FSH.

4. 17α -hidroxiprogesterona (17α -OHP). Deve-se considerar a realização de teste para a deficiência de 21-hidroxilase não clássica em mulheres com início precoce de hirsutismo, hiperpotassemia ou história familiar de hiperplasia suprarrenal congênita. As concentrações séricas basais de 17α -hidroxiprogesterona podem estar apenas discretamente elevadas, especialmente no final do dia. Os níveis de 17α -hidroxiprogesterona variam de acordo com o ciclo menstrual e aumentam com a ovulação. Um valor $> 300 \text{ ng/mL}$ pela manhã no início da fase folicular sugere fortemente o diagnóstico de deficiência de 21-hidroxilase, que pode ser confirmado por um teste de estimulação com ACTH. A resposta ao ACTH é habitualmente exagerada.
5. Supressão com dexametasona. A testosterona circulante deriva de fontes e precursores tanto ovarianos quanto suprarrenais (androstenediona, DHEA, DHEAS). A administração de dexametasona suprime a produção de androgênios suprarrenais em maior grau do que a produção de androgênios ovarianos. A supressão normal das glândulas suprarrenais indica a produção suprarrenal de androgênios, como na hiperplasia suprarrenal congênita (HSRC). A incapacidade de supressão dos níveis de DHEAS é muito sugestiva de tumor suprarrenal secretor de androgênio.

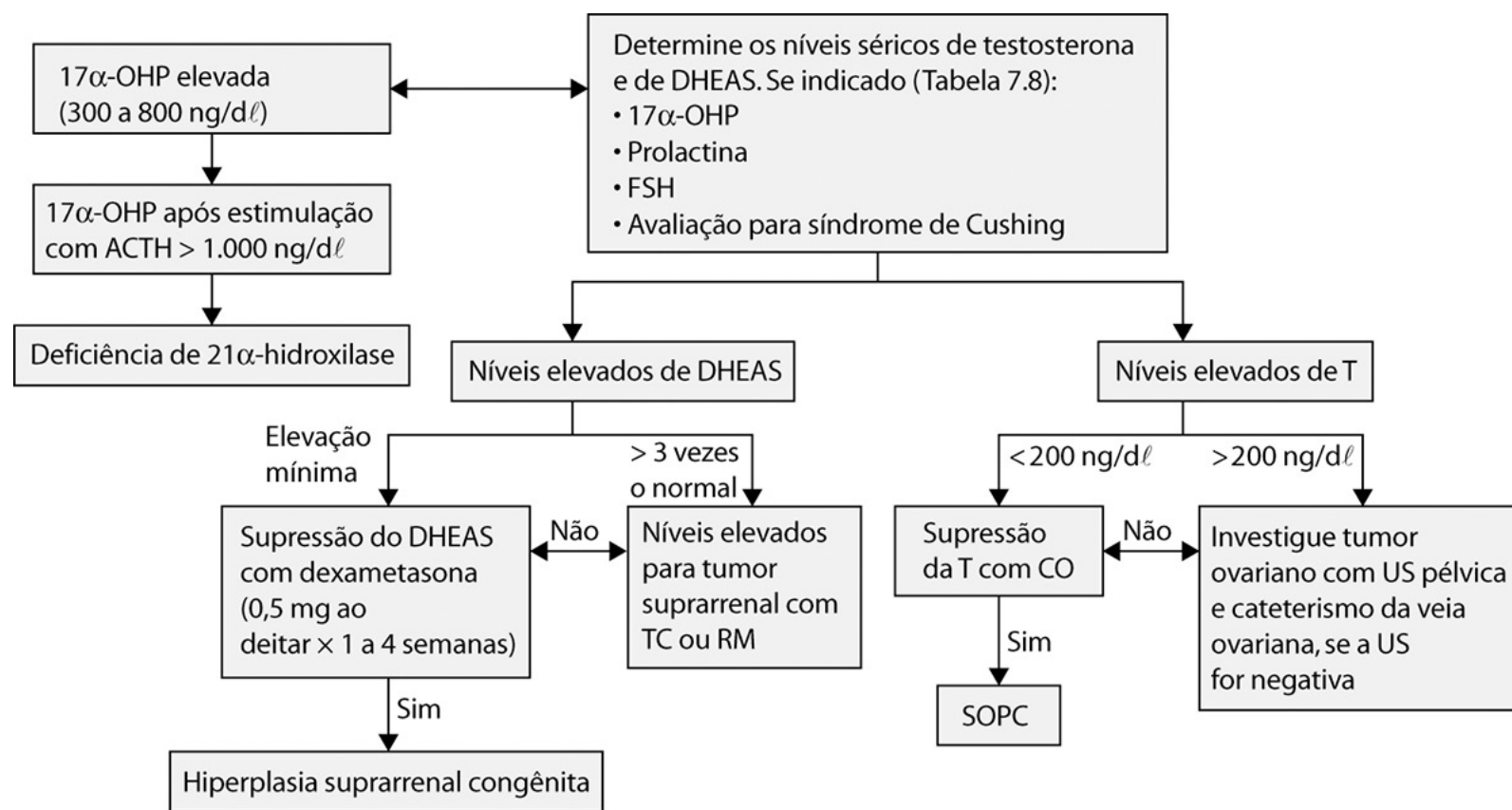


Figura 7.14 Algoritmo diagnóstico para hirsutismo. 17α -OHP = 17α -hidroxiprogesterona; ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; TC, tomografia computadorizada; DHEAS, sulfato de desidroepiandrosterona; FSH, hormônio foliculoestimulante; RM, ressonância magnética; CO, contraceptivo oral; SOPC, síndrome do ovário policístico; T, testosterona; US, ultrassonografia.

► Exames de imagem (Figura 7.14)

Recomenda-se uma TC das glândulas suprarrenais para investigar tumor suprarrenal secretor de androgênios quando os níveis séricos de DHEAS estão acentuadamente elevados. A ultrassonografia pélvica com sonda transvaginal constitui um meio efetivo de investigar ovário policístico ou tumores ovarianos secretores de androgênios.

► Leitura sugerida

Barbieri RL, Ehrmann DA. Evaluation of women with hirsutism. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
 Barbieri RL, Ehrmann DA. Pathogenesis and cause of hirsutism. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
 Khan F, Sachs H, Pechet L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

► DISTÚRBIOS DA HIPÓFISE

Hipopituitarismo

► Definição

O hipopituitarismo é a deficiência de um ou mais hormônios hipofisários, em consequência de disfunção hipofisária ou hipotalâmica. O termo pan-hipopituitarismo é utilizado quando todos os hormônios adeno-hipofisários estão ausentes. Quando existe também uma doença hipotalâmica pode ocorrer deficiência de vasopressina.

► Considerações gerais

A prevalência do hipopituitarismo é de 46 casos por 100.000 indivíduos. A incidência é de, aproximadamente, 4 casos por 100.000 por ano.

► Causas

Os tumores hipofisários e outros processos neoplásicos são as causas mais comuns de hipopituitarismo adquirido.

I. Doenças hipofisárias

1. Lesões expansivas. Incluem: adenomas hipofisários, cistos, hipofisite linfocítica, cânceres metastáticos e outras lesões
2. Após tratamento cirúrgico ou radioterapia da hipófise
3. Doenças infiltrativas
 - a. A hemocromatose hereditária na hipófise caracteriza-se pelo depósito de íons nas células hipofisárias, resultando em deficiências hormonais
 - b. A hipofisite linfocítica está frequentemente associada à gravidez e ocorre no período pós-parto. Caracteriza-se, inicialmente, por infiltração linfocítica e aumento da hipófise e, posteriormente, é seguida por destruição das células hipofisárias. Tipicamente, os pacientes acometidos apresentam cefaleia, cuja intensidade é desproporcional ao tamanho da lesão e ao hipopituitarismo.
4. Infarto hipofisário (síndrome de Sheehan). Tipicamente, as pacientes apresentam um histórico de hemorragia pós-parto intensa, que provoca hipotensão e exige transfusões sanguíneas. O hipopituitarismo grave pode ser reconhecido durante os primeiros dias ou semanas após o parto, devido ao desenvolvimento de letargia, anorexia, perda de peso e incapacidade de amamentar
5. Apoplexia hipofisária. A hemorragia súbita dentro da hipófise é denominada apoplexia hipofisária. Com frequência a hemorragia ocorre dentro de um adenoma hipofisário. Manifesta-se como cefaleia de instalação abrupta, defeitos de nervos cranianos, defeitos visuais e hipopituitarismo
6. Síndrome da sela vazia. Consiste no aumento da sela turca, que não está totalmente preenchida por tecido hipofisário
 - a. O tipo primário é devido a um defeito congênito do diafragma selar
 - b. O tipo secundário é causado por cirurgia, radioterapia ou infarto de tumor.
7. Defeitos genéticos. Foram identificadas mutações nos genes que codificam fatores de transcrição necessários para a diferenciação das selas da adeno-hipófise, levando à deficiência congênita de um ou mais hormônios hipofisários.

II. Doenças hipotalâmicas

- A. Lesões expansivas. Incluem tumores benignos primários como craniofaringiomas, e tumores malignos metastáticos, como carcinomas de pulmão e de mama
- B. Irradiação do hipotálamo. Frequentemente associada à radioterapia para tumores cerebrais e carcinomas nasofaríngeos
- C. Doenças infiltrativas. A sarcoidose e a histiocitose de células de Langerhans podem causar deficiência dos hormônios da adeno-hipófise
- D. Infecções. A etiologia mais comum é a meningite tuberculosa
- E. Fratura de base do crânio ou traumatismo crânioencefálico (TCE).

► Quando suspeitar

Deve-se suspeitar de hipotireoidismo em todo paciente com defeitos na linha média ou com massas hipofisárias e/ou hipotalâmicas. Os sinais/sintomas são principalmente secundários à disfunção das glândulas-alvo (*i. e.*, tireoide, suprarrenais, gônadas), devido à deficiência de TSH, ACTH, hormônio do crescimento ou gonadotropinas, mas também podem ser secundários a massa expansiva (p. ex., cefaleia, distúrbios visuais). Na apoplexia hipofisária, os sinais/sintomas podem ser notáveis.

► Achados laboratoriais

I. ACTH e cortisol

1. Secreção basal de ACTH. O nível sérico de cortisol deve ser medido entre 8 e 9 h. A obtenção de um nível sérico de cortisol $\leq 3 \mu\text{g/dL}$ é fortemente sugestiva de deficiência de cortisol, e em um paciente com doença hipofisária ou hipotalâmica, indica deficiência de ACTH. Valores de cortisol $\geq 18 \mu\text{g/dL}$ indicam secreção basal suficiente de ACTH. Valores entre 3 e $18 \mu\text{g/dL}$ que persistem com determinações repetidas são indicação da necessidade de avaliar a reserva de ACTH
2. Reserva de ACTH
 - a. Teste da metirapona. A metirapona bloqueia a conversão do 11-desoxicortisol em cortisol pela CYP11B1 (11 β -hidroxilase, P450c11), a última etapa na síntese do cortisol, e induz rápida queda do cortisol e elevação de 11-desoxicortisol no soro. Pode ser realizado como teste noturno de dose única ou como teste de 2 ou 3 dias. O cortisol e o 11-desoxicortisol devem ser determinados às 8 h. Uma resposta normal consiste em uma concentração sérica de 11-desoxicortisol de 7 a $22 \mu\text{g/dL}$ às 8 h da manhã. Concentração sérica de cortisol $< 5 \mu\text{g/dL}$ às 8 h confirma bloqueio adequado pela metirapona e, portanto, documenta adesão e metabolismo normal da metirapona. Concentrações séricas de 11-desoxicortisol $< 7 \mu\text{g/dL}$ com valores concomitantemente suprimidos de cortisol indicam insuficiência suprarrenal
 - b. Teste de tolerância à insulina (teste de hipoglicemia induzida por insulina). Administra-se insulina regular (0,1 U/kg IV) e efetua-se a dosagem da glicose e do cortisol 15, 30, 60, 90 e 120 min após a injeção. Se o nível de glicose cair para 35 a 40mg/dL , o cortisol deve aumentar para $> 18 \mu\text{g/dL}$. Níveis diminuídos de cortisol indicam deficiência adrenocortical secundária ao hipopituitarismo. O teste exige rigorosa observação quanto à ocorrência de hipoglicemia e é perigoso em pacientes com disfunção cardíaca ou neurológica
 - c. Teste de estimulação com ACTH. A cosintropina é o ACTH sintético e apresenta a mesma potência biológica do ACTH nativo. Trata-se de um rápido estimulador da secreção de cortisol e de aldosterona. A resposta ao ACTH varia de acordo com o distúrbio subjacente. Se o paciente tiver hipopituitarismo com secreção deficiente de ACTH e insuficiência suprarrenal secundária, as glândulas suprarrenais intrinsecamente normais devem responder a concentrações de estimulação máxima de ACTH exógeno quando administrado por um período de tempo suficiente. A resposta pode ser menor do que nos indivíduos normais e inicialmente mais lenta, devido à atrofia das glândulas suprarrenais em decorrência da estimulação cronicamente baixa pelo ACTH endógeno. Por outro lado, se o paciente tiver insuficiência suprarrenal primária, a secreção de ACTH endógeno já está elevada, e deve-se observar pouca ou nenhuma resposta das glândulas suprarrenais à administração de ACTH exógeno.

II. TSH

- A. Função basal. Baixos valores de IPL ou de T_4 livre, na ausência de níveis apropriadamente elevados de TSH, são sugestivos de hipotireoidismo secundário. É preciso excluir o uso de medicamentos capazes de diminuir a ligação dos hormônios tireoidianos, como fenitoína, salsalato ou altas doses de ácido acetilsalicílico. Deve-se suspender também o tratamento com glicocorticoides
- B. Teste com TRH. Administra-se TRH por via intravenosa (200 a 500 μg). São coletadas três amostras de sangue para determinação dos níveis séricos de TSH; a primeira imediatamente antes da injeção de TRH, e a segunda e a terceira, 15 e 30 min após a injeção de TRH. É normal a ocorrência de uma elevação significativa dos níveis séricos de TSH a partir de seu valor basal de 2 a $3 \mu\text{U/mL}$. No hipotireoidismo secundário (hipofisário) não há elevação dos níveis diminuídos de TSH. Um pico tardio é mais sugestivo de disfunção hipotalâmica do que hipofisária, porém é relativamente inespecífico.

III. Gonadotropinas

- A. O achado de baixos níveis de FSH e de LH em mulheres após a menopausa ou em homens com baixos níveis de testosterona é sugestivo de gonadotropinas
- B. Teste com o hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH). Administra-se GnRH (100 μg IV) e determinam-se os níveis de LH e de FSH com 0, 30 e 60 min. Deve ocorrer um aumento do LH de 10 UI/L e de FSH de 2 UI/L.

IV. Hormônio do crescimento (GH)

- A. Os níveis de GH e de fator de crescimento insulino-símil I (IGF-I) em condições basais são inespecíficos
- B. Os testes provocativos com insulina, L-arginina, vasopressina, glucagon ou L-dopa não devem ser usados. O nível máximo de GH deve ser > 5 a 10ng/mL .

V. Vasopressina

- A. Níveis séricos basais de sódio, osmolalidade sérica e osmolalidade da urina. Urina hipotônica em um paciente que apresenta valores aumentados do sódio sérico e da osmolalidade sérica sugere diabetes insípido (DI). Deve-se solicitar coleta de urina de 24 h para medição do volume e densidade específica
- B. Teste de privação de água. A incapacidade de concentrar a urina com uma resposta à vasopressina exógena confirma o diagnóstico de diabetes insípido central.

► Exames de imagem

- A. A RM (T_1 , $T_2 \pm$ gadolínio) constitui a primeira opção para avaliar a hipófise, o hipotálamo e o pedículo hipofisário.
- B. A TC de alta resolução com cortes finos através da fossa hipofisária é uma alternativa razoável.

► Leitura sugerida

Khan F, Sachs H, Pechet L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Snyder PJ. Causes of hypopituitarism. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

Snyder PJ. Clinical manifestations of hypopituitarism. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

Snyder PJ. Diagnosis of hypopituitarism. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

Tumores hipofisários

► Definição

Os tumores hipofisários compreendem qualquer neoplasia da hipófise, independentemente do tamanho ou dos sinais/sintomas.

► Considerações gerais

Os adenomas hipofisários são a causa mais comum de massas selares. Os tumores são considerados, em sua maioria, de natureza benigna.

► Classificação

1. Tumores hormonalmente ativos
 - A. Tumores secretores do hormônio do crescimento
 - B. Tumores secretores de prolactina
 - C. Tumores secretores de ACTH
2. Tumores hormonalmente inativos
 - A. Adenomas hipofisários não secretores
 - B. Tumores metastáticos (a mama e os pulmões constituem os locais primários mais comuns)
 - C. Outros tumores cerebrais como craniofaringioma, meningioma e glioma.

► Quando suspeitar

Os tumores hipofisários podem manifestar-se por sinais/sintomas neurológicos, anormalidades relacionadas com a secreção deficiente ou excessiva de hormônios da hipótese, ou como achado incidental em um exame radiológico realizado por outro motivo.

I. Sintomas

- A. Os tumores hormonalmente ativos podem estar associados a sinais/sintomas de secreção ou deficiência.

- a. Os tumores secretores do hormônio de crescimento provocam acromegalia
 - b. Os tumores secretores de prolactina manifestam-se com galactorreia
 - c. Os tumores secretores de ACTH provocam sinais e sintomas de síndrome de Cushing.
- B. Os tumores não secretores só se tornam sintomáticos quando o seu tamanho é suficiente para causar insuficiência de hormônios hipofisários (p. ex., disfunção gonádica, hipotireoidismo secundário, insuficiência suprarrenal, deficiência de crescimento, puberdade tardia em crianças).
- C. Sintomas neurológicos
- a. Defeitos visuais. O comprometimento da visão é a manifestação que mais frequentemente leva um paciente com adenoma não funcionante a procurar assistência médica. O comprometimento visual é causado pela extensão supraselar do adenoma, resultando em compressão do quiasma óptico. A queixa mais comum consiste em diminuição da visão nos campos temporais (hemianopsia bitemporal)
 - b. Cefaleias
 - c. Diplopia.
- II. Sinais
- A. Apoplexia hipofisária. A hemorragia súbita dentro do adenoma pode causar cefaleia excruciante e diplopia. Em geral, ocorre de modo espontâneo; todavia, ocasionalmente é precipitada pela administração de um anticoagulante
- B. Incidentaloma hipofisário. As massas hipofisárias descobertas de modo incidental em exames de imagem são ainda avaliadas com base no seu tamanho. Microadenomas incidentais são massas com < 10 mm de diâmetro. Pacientes com microadenomas devem ser avaliados clinicamente quanto à hipersecreção hormonal, bem como bioquimicamente à procura de hipersecreção clinicamente suspeita. O nível sérico de prolactina deve ser determinado se não houver suspeita clínica de hipersecreção hormonal. No caso de um macroadenoma (≥ 10 mm de diâmetro), devem-se obter evidências de excesso hormonal, e é necessário proceder à avaliação da função global da hipófise e campimetria visual.

► **Achados laboratoriais (Figura 7.15)**

1. A obtenção de um nível sérico de prolactina > 200 ng/ml quase sempre indica a existência de prolactinoma, embora outras causas também devam ser consideradas, como gravidez, lactação, estresse, uso de antagonistas dos receptores de dopamina (p. ex., neurolépticos, metoclopramida), hipotireoidismo primário e insuficiência renal. Concentrações entre 20 e 200 ng/ml podem ser causadas por um adenoma de células lactotróficas ou por qualquer outra massa selar. O achado de um grande tumor com elevação apenas mínima dos níveis de prolactina indica que o tumor não é um prolactinoma, mas que está comprimindo o pedículo hipofisário e causando perda da inibição da secreção de prolactina pela dopamina.
2. A determinação do IGF-I é a melhor opção para o diagnóstico de acromegalia e tumores secretores de hormônio do crescimento. Os níveis de IGF-I precisam ser corrigidos para a idade e o sexo. Quando os pacientes apresentam valores que geram dúvidas, pode-se obter a secreção do hormônio do crescimento (GH) no soro após a administração de glicose. As dosagens aleatórias do GH não são confiáveis, visto que este hormônio é secretado de modo episódico e pode ocorrer elevação de seus níveis com ansiedade, exercícios físicos, doença aguda, insuficiência renal crônica e diabetes melito.
3. Níveis de cortisol livre na urina de 24 h ou teste do cortisol salivar à meia-noite para a doença de Cushing.
4. Determinação dos níveis de LH, FSH com testosterona nos homens ou estradiol nas mulheres.
5. Determinação dos níveis de TSH e T_4 livre para avaliação da função da tireoide.

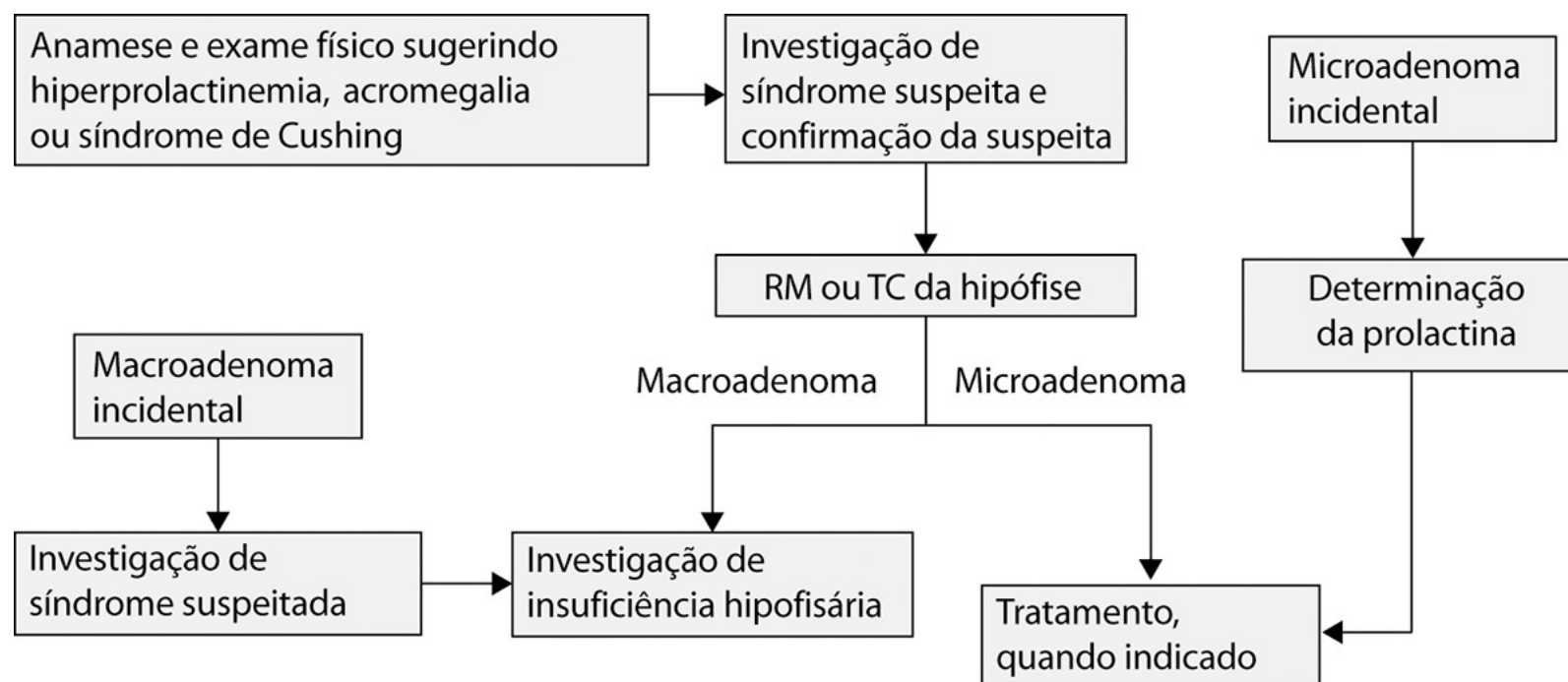


Figura 7.15 Algoritmo para tumores hipofisários. TC, tomografia computadorizada; RM, ressonância magnética.

► **Leitura sugerida**

- Khan F, Sachs H, Pechet L, Snyder LM. *Guide to Diagnostic Testing*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc.; 2008.
- Snyder PJ. Causes, presentation and evaluation of sellar masses. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
- Snyder PJ. Clinical manifestations and diagnosis of gonadotroph and other clinically nonfunctioning adenomas. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.
- Snyder PJ. Pituitary incidentaloma. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

Doenças Renais e do Sistema Urinário

Liberto Pechet e Charles Kiefer

► DOENÇAS RENAIS, 619

- Doenças renais não infecciosas, 619
 - Acidose tubular renal, 619
 - Azotemia pré-renal, 621
 - Diálise para doença renal em estágio terminal, exames laboratoriais para manejo, 621
 - Distúrbios renais na gota, 622
 - Doença por lesão mínima, 622
 - Doença renal associada à amiloidose, 622
 - Esclerodermia (esclerose sistêmica progressiva), doença renal, 623
 - Estenose da artéria renal, 623
 - Glomerulonefrite, 624
 - Hipercalcúria idiopática, 631
 - Infarto renal, 632
 - Insuficiência renal, 632
 - Necrose tubular aguda, 635
 - Nefrite do lúpus eritematoso sistêmico, 635
 - Nefrite intersticial, 636
 - Nefrite por radiação, 637
 - Nefropatia da membrana basal fina (hematúria familiar benigna), 638
 - Nefropatia diabética, 638
 - Nefropatia falciforme, 640
 - Nefropatia hipercalcêmica, 640
 - Nefropatia por ácido úrico, 641
 - Nefropatia por IgA, 641
 - Nefrosclerose, 642
 - Pielonefrite aguda, 642
 - Poliarterite nodosa (PAN), 646
 - Púrpura de Henoch-Schönlein, 646
 - Rim do mieloma, 647
 - Síndrome hepatorenal, 647
 - Síndrome nefrítica, 648
 - Síndrome nefrótica, 648
 - Transplante renal, 650
 - Trombose da artéria renal, 651
 - Trombose da veia renal, 651

► DOENÇA RENAL INFECCIOSA, 652

- Abscesso bacteriano, 652
- Tuberculose renal, 652

► DOENÇAS CONGÊNITAS DO RIM, 653

- Doenças renais policísticas, 653
- Nefrite hereditária, 654
- Rins em ferradura, 654

► DOENÇAS DO SISTEMA URINÁRIO, 654

- Cálculos, 654
- Carcinoma da pelve renal e do ureter, leucoplaquia, 656
- Epididimite, 657
- Fibrose retroperitoneal, 657
- Hematúria, 658
- Hemoglobinúria, 660
- Leucoplaquia da pelve renal, 661
- Oxalose, 661

► DOENÇAS DO SISTEMA URINÁRIO E DA PRÓSTATA, 661

- Distúrbios de bexiga, 661
 - Câncer de bexiga, 661
- Distúrbios de próstata, 662
 - Câncer de próstata, 662
 - Estado pós-vasectomia, 663
 - Hiperplasia prostática benigna (HPB), 664
 - Priapismo, 665
 - Prostatite, 665

► TUMORES DO RIM, 666

- Carcinoma de células renais, 666
- Tumor de Wilms, 667
- Tumores produtores de renina, 668

sistema urinário e da próstata. As doenças renais foram divididas em não infecciosas, congênicas, infecciosas e tumores. Os distúrbios do sistema urinário, inclusive os da próstata, também são discutidos. Cada condição é acompanhada por uma definição sucinta e informações sobre a apresentação clínica, os achados laboratoriais e as limitações dos exames complementares, quando apropriado.

► DOENÇAS RENAIAS⁴⁵

■ Doenças renais não infecciosas

Acidose tubular renal

- A acidose tubular renal (ATR) envolve os defeitos não urêmicos da acidificação da urina devido à perda renal de bicarbonato. Resulta em acidose metabólica hiperclorêmica.

► Distal (tipo 1)

- Ductos coletores que não secretam H⁺ suficiente para formar amônio ou que apresentam fluxo retrógrado do H⁺ secretado fora do lúmen do túbulo coletor; ocorre predominantemente em mulheres (70%)
- Acidose hiperclorêmica, baixa concentração plasmática de bicarbonato; deve-se suspeitar sempre que um paciente apresentar acidose metabólica, com hiato aniônico normal e pH urinário inapropriadamente alto (> 5,3 em adultos, > 5,6 em crianças)
- Deve-se suspeitar de ATR do tipo 1 incompleta se esse paciente apresentar concentração plasmática normal de bicarbonato, com pH urinário persistentemente > 5,3 e doença com cálculos de cálcio ou história familiar positiva
- Urina alcalina (pH de 6,5 a 7,0), que persiste em qualquer nível de bicarbonato plasmático
- O teste de carga de amônio (0,1 g de NH₄Cl/kg) revela incapacidade de acidificação da urina abaixo de um pH de 6,5 e taxas diminuídas de excreção de ácido titulável e amônio
- Nenhum outro defeito tubular
- Apresenta-se frequentemente com complicações (p. ex., nefrocalcinose, nefrite intersticial, cálculos renais, raquitismo e osteomalacia), bem como retardo do crescimento
- Mais comumente causada por distúrbio autoimune (p. ex., síndrome de Sjögren) ou hipercalciúria em adultos e forma hereditária em crianças.

Tipo hipopotassêmico ou normopotassêmico

- Primário (incapacidade das células tubulares de secretar H⁺ suficiente)
- Secundário
 - Níveis séricos aumentados de globulinas (particularmente gamaglobulina) (p. ex., LES, síndrome de Sjögren, doença de Hodgkin, sarcoidose, hepatite crônica ativa, crioglobulinemia)
 - Pielonefrite
 - Rim esponjoso medular
 - Ureterossigmoidostomia
 - Insensibilidade hereditária ao HAD (vasopressina)
 - Diversas doenças renais (p. ex., hipercalcemia, distúrbios com perda de potássio, doença cística medular, poliarterite nodosa, amiloidose, síndrome de Sjögren)
 - Vários distúrbios geneticamente transmitidos (p. ex., síndrome de Ehlers-Danlos, doença de Fabry, eliptocitose hereditária)
 - Inanição, desnutrição
 - Hipertireoidismo, hiperparatireoidismo
 - Intoxicação por vitamina D.

Tipo hiperpotassêmico (devido ao comprometimento da reabsorção de sódio nos túbulos coletores corticais)

- Hipoaldosteronismo
- Nefropatia obstrutiva
- LES
- Nefropatia falciforme
- Toxicidade da ciclosporina.

► Proximal (tipo 2)

- Resulta da reabsorção deficiente de bicarbonato no túbulo proximal
 - Baixa concentração plasmática de bicarbonato com acidose hiperclorêmica
 - Urina alcalina que se torna ácida se o nível de bicarbonato extracelular estiver diminuído abaixo do limite máximo de reabsorção do paciente
- pH urinário normal na ausência de bicarbonato na urina
- NaHCO₃ administrado por via IV ($\leq 1,0$ mEq/kg/h) provoca rápida elevação do pH urinário; embora o nível plasmático de HCO₃⁻ tenha aumentado, ainda está abaixo do normal (24 a 26 mEq/ℓ)
- A ATR proximal é diagnosticada pela excreção fracionada de bicarbonato > 15%, quando o nível plasmático de bicarbonato é > 20 mEq/ℓ
- Mais comumente devido à excreção aumentada de cadeias leves de imunoglobulinas monoclonais no mieloma múltiplo, ou inibidor da anidrase carbônica (p. ex., acetazolamida para glaucoma) em adultos e cistinose ou causa idiopática em criança.

Primária (defeito na reabsorção de bicarbonato)

- Ocorre habitualmente em homens
- A única manifestação clínica consiste em retardo do crescimento; não há complicações renais nem metabólicas
- O prognóstico é satisfatório com resposta clínica à terapia com álcali, que, em geral, não é permanentemente necessária.

Secundária

- Síndrome de Fanconi idiopática ou secundária (cistinose, síndrome de Lowe [distúrbio recessivo ligado ao X com catarata congênita, comprometimento neurológico], tirosinemia, doença de armazenamento do glicogênio, doença de Wilson, intolerância hereditária à frutose, intoxicação por metais pesados, efeitos tóxicos de fármacos, como tetraciclina fora do prazo de validade)
- Raquitismo por deficiência de vitamina D
- Doença cística medular

- Após transplante renal
- Síndrome nefrótica, mieloma múltiplo, amiloidose renal.

► Incompleta ou mista (tipo 3)

- Pode ser observada na uropatia obstrutiva e na intolerância hereditária à frutose.

► Hiperaldosteronismo (tipo 4)

- Consiste em várias condições caracterizadas por:
 - Comprometimento renal leve a moderado
 - Acidose hiperclorêmica
 - Hiperpotassemia
 - pH urinário ácido
 - Secreção reduzida de amônio
 - Frequentemente, tendência a perder sódio na urina
 - Secreção diminuída de mineralocorticoides em alguns pacientes, devido ao hipoaldosteronismo isolado; outros apresentam uma resposta tubular diminuída à aldosterona.

Azotemia pré-renal

- A azotemia pré-renal caracteriza-se por níveis sanguíneos anormalmente elevados de escórias nitrogenadas
- É um achado frequente na ICC e pode ocorrer em outras formas funcionais de diminuição da perfusão renal (p. ex., síndrome hepatorenal).

► Achados laboratoriais

- A creatinina sérica raramente é $> 4 \text{ mg/dL}$, mesmo quando a ureia sanguínea é $> 100 \text{ mg/dL}$ na azotemia pré-renal pura. A razão ureia/creatinina é > 20
- A urina é hipertônica (osmolalidade aumentada) com baixa concentração de sódio ($< 10 \text{ mEq/L}$)
- A excreção de proteína frequentemente está aumentada, mas raramente ultrapassa 2 g por 24 h
- No sedimento urinário são encontrados cilindros granulares ou hialinos, contudo é digna de nota a ausência de cilindros celulares ou pigmentados.

Diálise para doença renal em estágio terminal, exames laboratoriais para manejo

- Ver Tabela 8.1 e detalhes nas seções apropriadas.

► Avaliar rotineiramente

- Azotemia (creatinina e ureia; provas de função renal residual, incluindo volume de urina de 24 h)
- Equilíbrio eletrolítico e mineral (p. ex., níveis séricos de cálcio, potássio, cloreto, bicarbonato e fósforo)
- Provas de função hepática (níveis séricos de proteína total, albumina, LDH, ALP, AST); HBsAg (se soronegativo ou se houver anticorpos após vacinação contra HBV)
- Osteodistrofia renal (osteomalacia) (níveis séricos de cálcio e de fósforo e determinação trimestral dos níveis séricos de PTH para pesquisa de hiperparatireoidismo secundário)
- Anemia (hemograma completo)
- Distúrbios da coagulação (tempo da coagulação a cada sessão de diálise; TP semanalmente se o paciente estiver em uso de varfarina).

► Avaliação não rotineira

- Pesquisa de diáteses hemorrágicas ou distúrbios da coagulação
- Doença cardíaca (p. ex., pericardite urêmica, hipertensão arterial, hiperlipidemia)
- Doença óssea (doença óssea hiperparatireoideia devido a hiperfosfatemia e baixos níveis de $1,25 \text{ (OH)}_2$ vitamina D_3)
- Hepatite
- Problemas endócrinos sintomáticos
- Neuropatias urêmicas
- Complicações agudas associadas à diálise (p. ex., infecção do cateter, endocardite infecciosa, peritonite em caso de diálise peritoneal)
- Pesquisa de intoxicação por alumínio como causa de encefalopatia, osteodistrofia resistente à vitamina D, anemia resistente ao ferro. Coloração histoquímica da amostra de biopsia óssea (se o nível sérico $> 100 \text{ } \mu\text{g/L}$) ou absorção atômica do soro $> 200 \text{ } \mu\text{g/L}$ = tóxico; $> 100 \text{ } \mu\text{g/L}$ “visto com preocupação”; um nível de 60 a $100 \text{ } \mu\text{g/L}$ parece não causar problemas. Determinação dos níveis séricos a cada 6 a 12 meses ou a cada 3 meses, particularmente em pacientes pediátricos; o nível sérico não reflete o conteúdo tecidual
- Sobrecarga de ferro (em consequência de transfusões frequentes; atualmente substituídas por terapia com eritropoetina)
- Exames especiais para condições específicas (p. ex., doença cística renal adquirida causando carcinoma de células renais, controle do DM).

Tabela 8.1	Principais causas de insuficiência crônica em pacientes que precisam de diálise.
Glomerulonefrite	44%
Nefropatia diabética	15%
Nefrosclerose e doença vascular renal	12%
Doença congênita ou hereditária (incluindo rim policístico)	10%
Pielonefrite crônica	6%
Outras e causas desconhecidas	15%

Distúrbios renais na gota

- Ver Pseudogota no Capítulo 12. Ocorrem cálculos renais em 25% dos pacientes com gota; podem ocorrer na ausência de artrite
- Os distúrbios predisõem a infecções geniturinárias

- As características incluem obstrução tubular e depósito intersticial de cristais, com formação de tofos
- Nefrosclerose arteriolar e pielonefrite estão habitualmente associadas
- A lesão renal precoce é indicada por diminuição da capacidade de concentração renal, proteinúria leve e excreção diminuída de PSP
- A lesão renal tardia é indicada por azotemia lentamente progressiva, com albuminúria discreta e anormalidades leves ou inexistentes do sedimento urinário
- A doença renal provoca morte em $\leq 50\%$ dos pacientes com gota
- Já foi sugerido que a nefropatia aguda por ácido úrico pode ser diferenciada de outros tipos de insuficiência renal aguda se a razão urato urinário-creatinina urinária for $> 1,0$ no adulto (muitas crianças com menos de 10 anos de idade apresentam razão $> 1,0$).

Doença por lesão mínima

- Essa condição era denominada *nefroze linfoide*
- Pode estar associada à doença de Hodgkin e ao linfoma não Hodgkin
- Trata-se da causa mais comum de síndrome nefrótica em crianças e ocorre em $\leq 30\%$ dos casos em adultos.

► Achados laboratoriais

- Ocorre hematúria microscópica em menos de um terço dos pacientes
- O exame à microscopia óptica é normal
- Os podócitos epiteliais fundidos são visíveis à ME; ausência de depósitos imunes no teste do AFD.

Doença renal associada à amiloidose

► Definição

- Essa condição envolve depósitos amiloides nos rins, uma das complicações mais frequentes de amiloide A (AA), amiloide L (AL) e várias amiloidoses hereditárias.

► Quando suspeitar

- Os candidatos à investigação diagnóstica incluem pacientes com amiloidose sistêmica diagnosticada que desenvolvem proteinúria ou, na ausência desse diagnóstico, indivíduos com proteinúria de início recente ou síndrome nefrótica (ver p. 648) de etiologia desconhecida.

► Achados laboratoriais (ver também Amiloidose Primária, no Capítulo 10)

- **Exame de urina:** proteinúria persistente, que varia de leve, com ou sem hematúria, a maciça, com taxas de excreção urinária de proteína de até 20 a 30 g por dia. A albumina urinária é composta principalmente por albumina
 - Hipoalbuminemia e outros achados secundários à síndrome nefrótica ou doença renal em estágio terminal (DRET) nos casos avançados
 - Redução da TFG
 - O diabetes insípido (DI) nefrogênico pode resultar de depósitos amiloides no tecido em torno dos ductos coletores.

► Leitura sugerida

Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:3458–3471.

Esclerodermia (esclerose sistêmica progressiva), doença renal

- Ocorre comprometimento renal em dois terços dos pacientes; um terço morre de insuficiência renal
- Ver Capítulo 12, Doenças Imunes e Autoimunes
- Causa clínica de insuficiência renal lentamente progressiva com proteinúria moderada frequentemente < 2 g/dia e hipertensão arterial ou, menos comumente, IRA, que pode estar associada a hipertensão maligna, ICC, anemia hemolítica microangiopática e elevação pronunciada da ARP.

Estenose da artéria renal

► Definição

- Estreitamento da artéria renal secundário à aterosclerose, levando frequentemente a insuficiência renal crônica e DRET. Ver Figura 8.1.

Creatinina sérica, potássio, glicose, colesterol, ureia, sódio e potássio na urina de 24 h, microalbuminúria

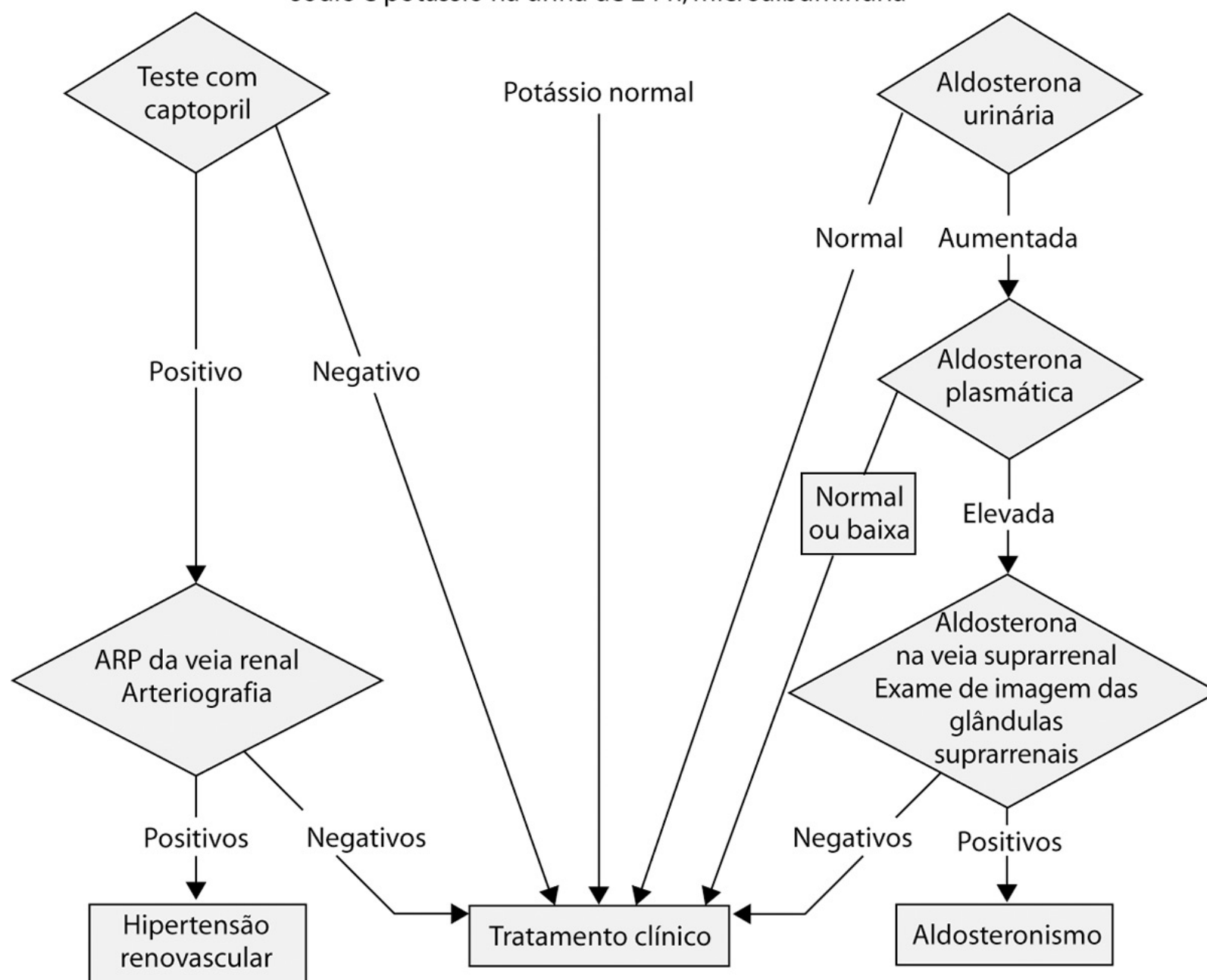


Figura 8.1 Algoritmo para o diagnóstico de suspeita de hipertensão renovascular (ARP, atividade da renina plasmática).

► Achados laboratoriais

- Com frequência, ocorre proteinúria leve
- A ureia e a creatinina apresentam aumento recente
- A ARP na veia periférica está aumentada e pode causar alcalose metabólica hipopotassêmica
- A concentração urinária de sódio pode estar baixa
- Pode haver assimetria na função renal ou no tamanho dos rins (p. ex., cintigrafia, ultrassonografia, urografia excretora). A urografia excretora, a arteriografia, a RM ou a ultrassonografia com Doppler das artérias renais confirmam o diagnóstico
- Início tardio (> 55 anos de idade) ou precoce (< 20 anos); a hipertensão arterial é frequentemente grave; a estenose constitui a causa em 70%
- Pode ocorrer nefropatia isquêmica com lesão parenquimatosa irreversível.

Glomerulonefrite

► Definição e classificação

- A glomerulonefrite (GN) é uma doença renal caracterizada pela inflamação dos glomérulos e/ou pequenos vasos sanguíneos dos rins. É definida como o início abrupto de hematuria, frequentemente com diminuição da TFG, proteinúria, edema, hipertensão arterial e, algumas vezes, oligúria
- Ver as Tabelas 8.2 e 8.3, bem como a Figura 8.2
- A GN pode ser considerada como uma doença imune mediada por anticorpos ou por células, infecciosa ou não infecciosa, ou hipocomplementêmica ou normocomplementêmica.

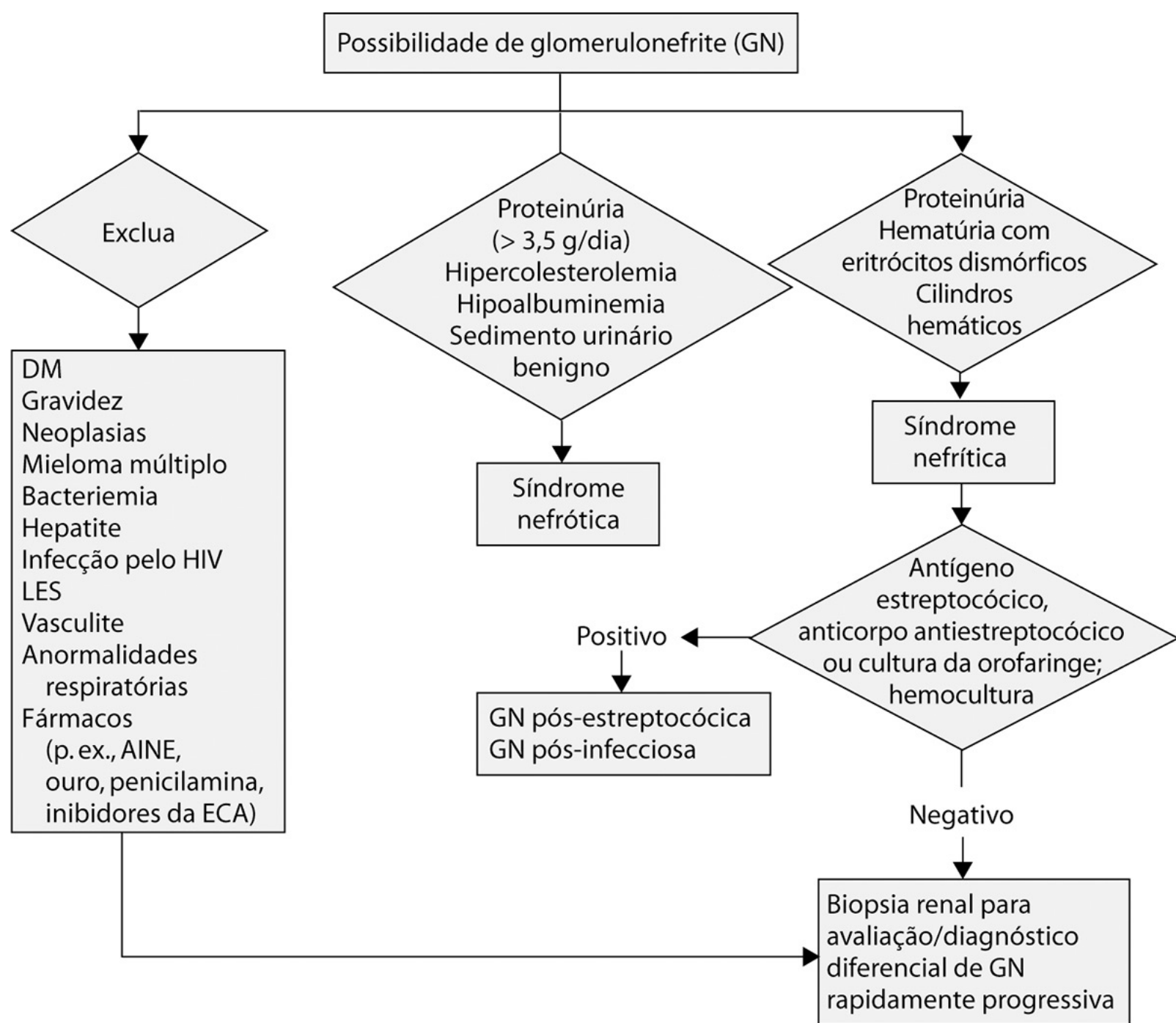


Figura 8.2 Algoritmo para a avaliação da glomerulonefrite (GN).

Tabela 8.2 Classificação da glomerulonefrite.		Hematuria (% de casos)		Proteinúria (% de casos)		Diminuição da função renal	Comentários
Distúrbio glomerular	Situações nas quais pode ser encontrado	Micro-hematuria	Cilindros hemáticos	1 a 3 g	> 3 g		
Nefropatia por IgA (doença de Berger)	GN proliferativa focal	100	50	75	25	25% ou SN; N em 75%	
Nefropatia mesangial por IgM		50	Rara	50	50	> 75% ou SN	
GN aguda secundária a infecção (GN focal)	EBS, pneumonia bacteriana, infecções virais, infecção de dispositivos implantados	100	50	75	25	100%	
GN crescêntica (rapidamente progressiva)							
Por anticorpo anti-MBG	Síndrome de Goodpasture em dois terços dos pacientes	100	50	50	50	100%	90% apresentam antígeno HLA-DR2
Por imunocomplexos	LES, crioglobulinemia mista, púrpura de Henoch-Schönlein	100	50	50	50	100%	
Não por imunocomplexos	Granulomatose de Wegener, poliarterite						Ver Capítulo 15
GN e vasculite	Granulomatose de Wegener, púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia mista; pode ocorrer síndrome de Goodpasture	100	50	50	50	100%	
LES							
Mesangial		15		10		N	Tipo mais frequente no LES
Proliferativa focal		50		25		N ou D	
Membranosa		50			85	N ou D	
Proliferativa difusa (< 25% dos pacientes com LES)		75			75	Habitualmente D; uremia ocorre em 50 a 75% dos casos	
Doença por lesão mínima	Nefrose lipídica, doença nula	20			100	N	85% respondem ao tratamento com esteroides Causa mais comum de SN em crianças
Esclerose focal		75		25	75	Habitualmente D	Causa frequente de SN
Nefropatia membranosa	Habitualmente idiopática; em certas ocasiões, devido à intoxicação por metais pesados (p. ex., ouro, mercúrio), hepatite B persistente, outros vírus (p. ex., sarampo, varicela, Coxsackie), outras infecções (p. ex., malária, sífilis, hanseníase, esquistossomose), neoplasias (p. ex., carcinoma de cólon, linfoma, leucemia), sarcoidose, LES, outros	50		25	75	N inicialmente; D tardiamente	Causa frequente de SN Associação significativa com HLA-DR3. Remissão espontânea em 25 a 50%. Proteinúria persistente sem evolução em 25%. Esclerose glomerular progressiva provocando insuficiência renal em 50%. Comum em adultos; rara em crianças
GN membranoproliferativa							

Tipo I (idiopática)	EBS, crioglobulinemia essencial, púrpura de Henoch-Schönlein, LES, doença falciforme, hepatite e cirrose, deficiência de C2, deficiência de alfa 1-antitripsina, <i>shunts</i> infectados (<i>Staphylococcus</i> , <i>Corynebacterium</i>)	75	25	50	50	Habitualmente D; SN no início em 75% dos casos	Insuficiência renal em 5 anos nos adultos, mas pode demorar 10 a 20 anos. Proteinúria acentuada e persistente é um sinal de mau prognóstico. Pode ocorrer trombose da veia renal
Tipo II (idiopática)	Infecção por estreptococos, pneumococos, <i>Candida</i> , lipodistrofia						

D, diminuição; MBG membrana basal glomerular; N, normal; SN síndrome nefrótica; EBS, endocardite bacteriana subaguda.
A síndrome de Goodpasture ocorre em < 5% dos casos de GN.
Fonte: WA Border, RJ Glassock. Progress in treating glomerulonephritis. *Drug Therapy*. 1981; (Apr): 97; TR Miller *et al*. Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study. *Ann Intern Med*. 1978;89:47; DE Oken. On the differential diagnosis of acute renal failure. *Am J Med*. 1981;71 (Dec): 916.

Tabela 8.3		Complemento sérico na nefrite aguda.
Distúrbio	Porcentagem aproximada de casos	
Níveis séricos diminuídos de C3 ou complemento hemolítico		
Doença sistêmica		
LES (focal)	75	
LES (difuso)	90	
Endocardite bacteriana subaguda	90	
Nefrite do <i>shunt</i>	90	
Crioglobulinemia	85	
Doença renal		
GN pós-estreptocócica aguda	90	
GN membranoproliferativa		
Tipo I	50 a 80	
Tipo II	80 a 90	
Nível sérico normal de complemento		
Doença sistêmica		
Poliarterite nodosa		
Granulomatose de Wegener		
Vasculite por hipersensibilidade		
Púrpura de Henoch-Schönlein		
Síndrome de Goodpasture		
Abscesso visceral		
Doença renal		
Nefropatia por IgG-IgA		
GN rapidamente progressiva idiopática		
Doença por anticorpos antimembrana basal glomerular		
Doença por imunocomplexos		
Achados de imunofluorescência negativos		

Mediada por anticorpos

- Doenças por anticorpos antimembrana basal glomerular (MBG): GN por anticorpos anti-MBG, incluindo síndrome de Alport, após transplante renal
- Doenças mediadas por imunocomplexos (que tipicamente exibem hipocomplementemia): nefropatia por IgA, púrpura de Henoch-Schönlein, LES, GN pós-infecciosa aguda, GN membranoproliferativa (GNMP), GN membranosa, GN fibrilar.

Mediada por células

- Granulomatose de Wegener, poliarterite, síndrome de Churg-Strauss, GN ANCA-positiva, esclerodermia.

Infeciosa

- Pós-estreptocócica aguda (GN por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A)
- Não pós-estreptocócica: bacteriana (p. ex., associada à endocardite infecciosa, bacteriemias), viral (p. ex., HBV, HCV, CMV), parasitária (p. ex., triquinose, toxoplasmose, malária por *Plasmodium falciparum*) e fúngica.

Não infecciosa

- Multissistêmica (p. ex., LES, púrpura de Henoch-Schönlein, síndrome de Goodpasture, síndrome de Alport)
- Doença glomerular primária (p. ex., nefropatia por IgA, GNMP, GN proliferativa mesangial).

Hipocomplementêmica

- Doenças renais intrínsecas (particularmente GN pós-infecciosa e GNMP)
- Sistêmica (p. ex., LES, endocardite bacteriana, crioglobulinemia, doença do soro).

Normocomplementêmica (Tabela 8.4)

Glomerulonefrite crônica

- A síndrome de GN crônica caracteriza-se por proteinúria (que pode ser < 3,5 g/1,73 m²/dia), anormalidades variáveis do sedimento urinário, hipertensão arterial e TFG diminuída, levando a doença renal em estágio terminal (DRET) irreversível
- Desenvolve-se no decorrer de anos ou décadas.

► Causas

- GN pós-estreptocócicas: 1 a 2% dos casos evoluem para GN crônica
- GN rapidamente progressiva: 90% dos casos evoluem para GN crônica
- GN membranosa: 50% dos casos evoluem para GN crônica

- Glomerulosclerose focal: 50 a 80% dos casos evoluem para GN crônica
- GNMP: 50% dos casos evoluem para GN crônica
- Nefropatia por IgA: 30 a 50% dos casos evoluem para GN crônica.

► Vários tipos de evolução clínica

- Morte prematura após proteinúria acentuada, hematúria, oligúria, uremia crescente e progressiva e anemia
- Proteinúria intermitente ou contínua ou incidental, hematúria com azotemia discreta ou ausente e provas de função renal normais (pode evoluir para a insuficiência renal tardia ou pode regredir)
- Exacerbação da nefrite crônica (com acentuação da proteinúria, hematúria e diminuição da função renal) pouco depois da IRA estreptocócica
- Síndrome nefrótica.

► Achados laboratoriais

- Quando comparada com a pielonefrite, a GN crônica apresenta:
 - Gotículas de lipídios e cilindros epiteliais e hemáticos na urina
 - Proteinúria mais pronunciada (> 2 a 3 g/dia)
 - Prognóstico mais reservado se também apresentar azotemia comparável.

Glomerulonefrite membranoproliferativa

- Os tipos I, II e III de GNMP distinguem-se pela sua morfologia e imunofluorescência. A evolução clínica pode ser clinicamente ativa, ou pode haver períodos de remissão; 50% dos pacientes apresentam insuficiência renal crônica em 10 anos.

► Achados laboratoriais

- Proteinúria acentuada e síndrome nefrótica são detectadas em cerca de 70% dos pacientes
- C4 sérico normal; entretanto, observa-se depressão prolongada ou permanente de C3 em 60 a 80% dos pacientes; a evolução clínica não está relacionada com os níveis séricos de complemento
- Achados na biopsia renal e anticorpos imunofluorescentes
- TFG < 80 mL/min/1,73 m² em dois terços dos pacientes
- Associada a doenças sistêmicas, neoplasias, infecções (particularmente HCV com crioglobulinemia).

Tabela 8.4	Comparação das doenças renais primárias que se manifestam como GN aguda.			
	GNPE	Nefropatia por IgA (doença de Berger)	GNMP	GMRP idiopática (crescêntica)
Nefrite aguda	90%	50%	90%	99%
Hematúria	Macroscópica ou apenas microscópica	50%	Rara	Rara
Síndrome nefrótica	10 a 20%	Rara	70% dos pacientes	10 a 20%
Insuficiência renal aguda	50% (habitualmente transitória)	Muito rara	50%	60%
Achados laboratoriais	↑ ASO em 80%, estreptozima positiva (95%) ↓ C3-C9; C1, C4 normais	↑ IgA no soro em ≤ 50% dos casos Complemento normal	↓ C3; C4 normal Anticorpo anti-MPG positivo ASO 20%	ANCA-positiva Complemento normal
Patologia renal	Proliferação difusa	Proliferação focal IgA, IgG, C3 mesangiais difusos; IgA nos capilares dérmicos	Proliferação focal, difusa	GN crescêntica
Imunofluorescência	IgG granular, depósitos de C3		IgG, C3 lineares	
Microscopia eletrônica	Corcovas subepiteliais	Depósitos mesangiais	Ausência de depósitos	Ausência de depósitos
Evolução	Regressão espontânea em 95% dos casos; 5% apresentam GMRP ou evoluem lentamente	Evolução lenta em ≤ 50% dos casos em 5 a 25 anos	Estabilização ou melhora com tratamento precoce em 75% dos casos 50% dos pacientes não tratados apresentam insuficiência renal em 10 anos	Estabilização ou melhora com tratamento precoce em 75% dos casos
Hipertensão	70%	30 a 50%	Rara	25%

GNPE, GN pós-estreptocócica; GNMP, GN membranoproliferativa; GMRP, GN rapidamente progressiva; ASO, anticorpo antiestreptolisina O. ↓, diminuição, ↑, aumento.

Glomerulonefrite membranosa

- Esse tipo de GN é mediado por anticorpos, em que os imunocomplexos se localizam entre a face externa da membrana basal e as células epiteliais. Estes complexos são *in situ* ou estão circulando e se ligam a antígenos glomerulares intrínsecos ou a antígenos exógenos na parede capilar
- Ocorre habitualmente em adultos, nos quais é responsável por ≤ 50% dos casos de síndrome nefrótica
- Pode ser primária (em ≤ 75%) dos casos ou secundária. A GN membranosa secundária pode ser devido a doenças do tecido conjuntivo (p. ex., LES), infecções (p. ex., sífilis, malária, esquistossomose, hanseníase), fármacos (p. ex., AINE, penicilamina, ouro) ou neoplasias (linfoma não Hodgkin, leucemia, carcinomas, melanoma).

► Achados laboratoriais

- Biopsia renal mostrando achados diagnósticos na microscopia óptica, anticorpos imunofluorescentes (IgG e C3) e ME
- Ocorre proteinúria pronunciada com síndrome nefrótica em muitos pacientes; pode existir hematúria microscópica
- ≤ 25% dos pacientes evoluem para DRET em 25 a 30 anos.

Glomerulonefrite pós-infecciosa

- A GN pós-infecciosa é causada por depósitos de imunocomplexos na MBG
- Ver Tabela 8.2.

► Achados laboratoriais

- Evidências de infecção, particularmente por *Streptococcus* beta-hemolíticos do grupo A na cultura de amostras de orofaringe
- Achados sorológicos indicando infecção recente (p. ex., ASO). O uso combinado de testes sorológicos estabelece uma infecção estreptocócica recente em praticamente todos os casos
- Urina
 - Hematúria – macroscópica ou apenas microscópica. A hematúria microscópica pode ocorrer durante a IRA febril inicial e, em seguida, pode reaparecer com a nefrite em 1 a 2 semanas. Permanece por 2 a 12 meses; a duração habitual é de 2 meses
 - Os cilindros hemáticos e os eritrócitos dismórficos revelam a origem glomerular da hematúria
 - Os cilindros leucocitários e os leucócitos mostram a natureza inflamatória da lesão
 - Presença de cilindros granulares e de células epiteliais
 - Ocorrem cilindros graxos e gotículas lipídicas dentro de várias semanas; não estão relacionados com hiperlipemia
 - A proteinúria é habitualmente < 2 g/dia (mas pode ser ≤ 6 a 8 g/dia); pode desaparecer, enquanto ainda existem cilindros hemáticos e eritrócitos
 - Ocorre diminuição da aldosterona urinária na presença de edema
 - A oligúria é frequente
- A TFG geralmente exibe maior diminuição do que o fluxo sanguíneo renal; por conseguinte, o fator de filtração está diminuído
- A excreção PSP de apresenta-se normal nos casos de gravidade leve a moderada; aumenta com a evolução da doença
- Sangue
 - Ocorre azotemia em cerca de 50% dos pacientes
 - Leucocitose com aumento dos PMN; aumento da VHS
 - Ocorre anemia leve, particularmente na presença de edema (pode ser causada por hemodiluição, depressão da medula óssea ou destruição aumentada dos eritrócitos)
 - As proteínas séricas estão normais ou observa-se a ocorrência de diminuição inespecífica da albumina e elevação da alfa-2-globulina e, por vezes, das beta e gamaglobulinas
 - Os níveis séricos de C3 e o complemento hemolítico total caem 24 h antes do aparecimento da hematúria e normalizam-se dentro de cerca de 8 semanas quando há regressão da hematúria. Se o C3 permanecer baixo por > 8 semanas, deve-se considerar possibilidade de nefrite do lúpus ou GNMP
 - Presença de anticorpos antirrenais humanos no soro de 50% dos pacientes
 - O nível sérico de colesterol pode estar aumentado
- A biópsia renal revela achados característicos com a ME e imunofluorescência
- Insuficiência renal crônica é relatada em $\leq 20\%$ dos pacientes
- A azotemia com densidade urinária alta e excreção normal de PSP indica habitualmente GN aguda.

Glomerulonefrite rapidamente progressiva (crescêntica)

► Definição

- Esse tipo de GN é uma doença glomerular com rápida perda progressiva da função renal, oligúria grave e insuficiência renal, que se desenvolve no decorrer de período de algumas semanas. Pode ser precedida de doença multissistêmica
- O termo histopatológico *crescêntica* refere-se à formação de crescentes, uma resposta inespecífica à lesão grave da parede capilar glomerular. Os pacientes podem apresentar GN rapidamente progressiva em associação à síndrome de Goodpasture, vasculite de pequenos vasos e ANCA, LES (ver Capítulo 12) ou crioglobulinemia.

► Quando suspeitar

- Os candidatos incluem pacientes com oligúria ou anúria de rápido desenvolvimento, particularmente na presença de doença sistêmica subjacente imunologicamente mediada, ou após infecção ou administração de certos fármacos (alopurinol, hidralazina, rifampicina, D-penicilamina).

► Achados laboratoriais

A pesquisa laboratorial é urgente para iniciar a terapia, visto que os pacientes não tratados evoluem rapidamente para a DRET. Os achados de biópsia renal e anticorpos imunofluorescentes estabelecem o diagnóstico e o prognóstico

- Exame de urina
 - Oligúria, com volume urinário frequentemente < 400 mL/dia
 - Hematúria macroscópica: eritrócitos, leucócitos e cilindros
 - Aparecimento de proteinúria nos 3 dias após a lesão; pode não ser pronunciada devido à acentuada redução da filtração glomerular
- Elevação progressiva rápida da creatinina e da ureia sanguínea
- Exames laboratoriais para determinar a etiologia subjacente (ANCA, anticorpos anti-MBG, ANA)
- Sorologia para infecção, incluindo HIV e hepatites B e C.

Hipercalcúria idiopática

► Definição

- A hipercalcúria idiopática é geralmente definida como excreção urinária de cálcio > 300 mg por 24 h nos homens e > 250 mg por 24 h nas mulheres
- Ocorre excreção aumentada de cálcio urinário (> 350 mg por 24 h) com dieta contendo 600 a 800 mg/dia: > 4 mg/kg (em ambos os sexos). A excreção de mais de 140 mg/kg de creatinina urinária constitui um critério mais útil para pacientes de baixa estatura ou obesos (em ambos os sexos)
- O diagnóstico exige a exclusão de todas as outras causas de hipercalcúria; pode ser familiar. Ocorre em cerca de 40% dos pacientes que formam cálculos renais de cálcio – em 5 a 10% da população geral
- Tipos de hipercalcúria (coleta de urina de 2 h após jejum)
 - Renal: razão cálcio:creatinina $> 0,15$. A hipercalcúria persiste, apesar da ausência de cálcio dietético no intestino após o jejum; consequente a anormalidade da absorção tubular renal. O tipo absoritivo é 10 vezes mais comum que o tipo renal
 - Absortiva: < 20 mg de cálcio ou razão cálcio:creatinina $< 0,15$; o nível na urina de 24 h cai para < 200 mg por 24 h após uma dieta pobre em cálcio (400 mg/dia) durante 3 a 4 dias. É quase sempre consequente a aumento primário da absorção intestinal de cálcio; provavelmente autossômica dominante. Trata-se

do tipo mais comum

- Reabsortiva (não absorviva): > 30 mg de cálcio ou razão cálcio:creatinina $> 0,15$; consequente a hiperparatireoidismo primário
- Indeterminada: 20 a 30 mg de cálcio na urina de 2 h.

► Achados laboratoriais

- Níveis sanguíneos normais de cálcio
- Os níveis séricos de 1,25-di-hidrovitamina D3 estão habitualmente elevados.

Infarto renal

► Causas

- Embolia da artéria renal (p. ex., fibrilação atrial, ateroembolos, após infarto do miocárdio, mixoma, embolia paradoxal)
- Aneurisma dissecante da aorta ou da artéria renal
- Vasculite da artéria renal (p. ex., poliarterite nodosa)
- Trombose da artéria renal (p. ex., aterosclerose, hipercoagulabilidade, angioplastia ou cateterismo, traumatismo).

► Achados laboratoriais

- Hematúria micro ou macroscópica
- A urina pode não apresentar proteína ou sedimento anormal, a não ser que os êmbolos alcancem os glomérulos
- Podem ocorrer proteinúria ($\leq 4+$) e piúria
- O nível sérico de LDH está acentuadamente aumentado (> 400 U/dℓ); trata-se da anormalidade laboratorial mais sensível, com pico no terceiro dia e normalização até o 10º dia. A LDH urinária também está muito aumentada
- Elevações das transaminases séricas; a contagem de leucócitos, a proteína C reativa e a VHS também estão aumentadas se a área do infarto for grande; as alterações laboratoriais assemelham-se às encontradas no infarto do miocárdio
- Ocorre aumento do nível sérico de ALP (do endotélio vascular) em cerca de um terço dos casos, constituindo a anormalidade enzimática menos discriminadora
- A ureia sanguínea pode aumentar, porém o nível de creatinina está normal, a não ser que exista outra doença renal
- A atividade da renina plasmática (ARP) pode aumentar no segundo dia, atinge seu máximo em torno do 11º dia, e permanece elevada por mais de 1 mês
- Achados laboratoriais devido a infarto de outros órgãos (p. ex., cérebro, coração, retina, mesentério)
- Os êmbolos ateromatosos causam eosinofilia (> 350 eosinófilos/ $\mu\ell$) e eosinofílica, que são características, ocorrendo em 70 a 80% dos casos; aumento da VHS. A biópsia renal é específica para este diagnóstico
- Confirmado por angiografia renal se a cirurgia ou fibrinólise forem planejadas ou por TC.

► Leitura sugerida

Hazanov N, et al. Acute renal embolism: forty-four cases of renal infarction in patients with atrial fibrillation. *Medicine*. 2004;83:292.

Insuficiência renal

Insuficiência renal aguda

► Definição

- A insuficiência renal aguda (IRA) consiste no rápido declínio da função, que limita a capacidade do rim de manter a homeostasia e eliminar escórias nitrogenadas. A distinção entre insuficiência renal aguda e crônica nem sempre é clara. Reflete-se por elevação dos níveis plasmáticos de creatinina (ver Capítulo 2), anormalidade no exame urina (ver Capítulo 2) ou anormalidades dos eletrólitos e do equilíbrio acidobásico, que se desenvolvem no decorrer de algumas horas a alguns dias
- As causas de IRA podem ser divididas em três categorias: as que resultam do comprometimento da perfusão dos rins (azotemia pré-renal), as que resultam de lesão dos próprios néfrons (intrínseca), e aquelas que decorrem da obstrução do fluxo renal (pós-renal).

► Quando suspeitar

Os pacientes com IRA apresentam-se de diversas maneiras:

- Pacientes com sinais e sintomas sugestivos de uremia (O termo *uremia* descreve a síndrome clínica associada à retenção dos produtos finais do metabolismo do nitrogênio que ocorre com redução significativa da função renal. Pode ser uma consequência de insuficiência renal aguda ou crônica.)
- Pacientes com *oligúria* (fluxo de urina < 500 mL/dia) ou *anúria* (débito urinário < 100 mL/dia)
- Pacientes com níveis séricos elevados de creatinina
- Pacientes hospitalizados com perda substancial de líquido extracelular, uso de agentes nefrotóxicos, sepse ou após a administração de meios de contraste radiológicos e sintomas ou achados anteriormente descritos.

► Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais são essenciais. Pacientes com doença pós-renal são diagnosticados pela apresentação clínica e exames de imagem.

- O exame de urina é o exame não invasivo mais importante para o diagnóstico da IRA e sua etiologia. O exame microscópico é normal na maioria dos casos de doença pré-renal (para anormalidades da doença renal intrínseca, ver a seguir). O achado de cilindros hemáticos indica doença glomerular, enquanto restos celulares ou cilindros granulares sugerem IRA isquêmica ou nefrotóxica
 - O sódio urinário está baixo na doença pré-renal e elevado na lesão renal aguda. O cálculo da FE_{Na} (ver Capítulo 2), que se refere ao sódio urinário e plasmático, bem como à creatinina urinária e plasmática, é um método acurado para diferenciar a IRA pré-renal da renal. Distingue a NTA (valor elevado) da azotemia pré-renal (diminuição para $< 1\%$)
 - Osmolalidade urinária. Se elevada, sugere doença pré-renal; se baixa, é um marcador de NTA. A osmolalidade e a densidade da urina têm valor limitado no estabelecimento da etiologia da IRA
 - O volume urinário está baixo na doença pré-renal; também pode estar baixo ou normal em pacientes com NTA
 - Os níveis plasmáticos ou séricos de creatinina estão elevados por ocasião do diagnóstico e continuam aumentando. A velocidade de elevação pode ser útil no diagnóstico das diferentes etiologias da IRA
 - A TFG (ver Capítulo 2) fornece uma estimativa aproximada do número de néfrons funcionais. A estimativa da TFG tem utilidade mais prognóstica do que diagnóstica no que concerne ao tipo de IRA
 - A razão ureia sanguínea:creatinina plasmática apresenta-se normal na doença renal intrínseca (10 a 15:1), porém está elevada ($> 20:1$) na doença pré-renal
 - Razão creatinina urinária:creatinina plasmática está elevada nos pacientes com doença pré-renal, porém baixa nas causas renais de IRA

- Novos biomarcadores para o diagnóstico de doença renal parenquimatosa estão em fase de pesquisa
- Outros exames laboratoriais detectam etiologias específicas
 - A anemia é observada com mais frequência na insuficiência renal crônica. Quando grave e de início recente, sugere hemólise, discrasia plasmocitária ou PTT/SHU
 - Anormalidades no equilíbrio acidobásico refletem a gravidade do desequilíbrio eletrolítico
 - Hiperfosfatemia sempre acaba ocorrendo na IRA
 - A combinação de hiperpotassemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e elevação do ácido úrico e da CPK (isoenzima MM) sugere rabdomiólise
 - Hiperuricemia em associação a hiperpotassemia, hiperfosfatemia e níveis aumentados de LDH é sugestiva de nefropatia aguda de urato e síndrome de lise tumoral
 - Um hiato aniônico e osmolal largo indica a ingestão de metanol ou etilenoglicol.

► Limitações

- Em pacientes com doença renal preexistente, não são encontrados critérios laboratoriais para o diagnóstico de doença pré-renal
- A FE_{Na} fornece informações errôneas em certas condições clínicas: obstrução das vias urinárias, doença glomerular aguda na qual a excreção urinária de sódio está baixa, administração prévia de diuréticos e doença renal preexistente.

► Leitura sugerida

Post TW, Rose BD. Diagnostic approach to the patient with acute or chronic kidney disease. UptoDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UptoDate, Inc.; 2009.

Insuficiência renal crônica

► Definição

- Ocorre insuficiência renal crônica (IRC) quando há redução progressiva e irreversível do número de néfrons, que se reflete por aumento gradual da ureia e creatinina e/ou albuminúria. Diz-se que a insuficiência renal é crônica quando a doença renal existe há > 3 meses. A IRC torna-se mais prevalente com o avanço da idade. A distinção entre doença renal aguda, subaguda e crônica nem sempre é evidente, porém é importante, visto que a IRA (ver anteriormente) é reversível, o que não ocorre na IRC. A fase crônica é indicada por redução do tamanho dos rins (demonstrada por ultrassonografia). A doença renal é dividida em cinco estágios com base na sua gravidade. O estágio 5, que é o mais avançado, é denominado *doença renal em estágio terminal* (DRET)
- A maioria dos casos de IRC deve-se a:
 - Doença glomerular (p. ex., síndrome nefrítica, doença vascular renal, nefrosclerose benigna, ND, estenose da artéria renal e doença aterotrombótica por colesterol) ou após GN ou pielonefrite
 - Doença tubular e intersticial
 - Uropatia obstrutiva de longa duração.

► Quando suspeitar

- Pacientes que tiveram lesão renal aguda ou GN ou aqueles que apresentam diabetes melito ou hipertensão arterial não controlada
- Pacientes cujos sinais e sintomas evoluem de modo insidioso, sugerindo uremia (fatigabilidade fácil [em consequência de anemia crônica progressiva], anorexia, vômitos, alterações do estado mental, crises convulsivas) ou edema generalizado
- Pacientes nos quais são detectadas incidentalmente anormalidades da função renal ou no exame de urina; as alterações podem ser lentamente progressivas
- Pacientes com história familiar de IRC, que podem apresentar alguma anormalidade renal congênita.

► Achados laboratoriais

Os exames laboratoriais estão indicados quando há suspeita de doença renal. Convém assinalar que, enquanto a insuficiência renal não for grave, a adaptação da função tubular possibilita a excreção relativamente normal de água e de sódio

- Ocorre aumento paralelo dos níveis séricos (ou plasmáticos) de creatinina e ureia
- A depuração da creatinina (ver Capítulo 2), estabelecida por fórmulas bem aceitas, é usada para calcular a TFG. Esse parâmetro mostra-se útil em pacientes estáveis para avaliar o grau de comprometimento da função renal; não tem valor para diagnóstico etiológico. Determinações repetidas, juntamente com os valores de creatinina, estabelecem se o paciente apresenta doença estável ou progressiva
- Exame de urina (ver Capítulo 2)
 - O exame microscópico é a ferramenta mais importante para definir a etiologia da IRC. Em geral, são encontrados leucócitos, eritrócitos e cilindros
 - O exame com fitas reagentes para albumina, glicose, pH e sangue contribui para determinar a etiologia da IRC (culturas bacterianas e pigmentos livres [Hb, mioglobina])
- pH do sangue: a acidose é uma complicação frequente da IRC avançada
- Fosfato sérico (hiperfosfatemia)
- Potássio sérico (hipopotassemia, incomum), suplantada por hiperpotassemia
- Sódio sérico (hiponatremia)
- Cálcio sérico (hipocalcemia)
- Magnésio sérico (hipermagnesemia)
- O ácido úrico sérico está aumentado
- A amilase sérica está frequentemente elevada
- Proteína sérica (hipoalbuminemia é comum na síndrome nefrótica [ver adiante]). Hipergamaglobulinemia com gamopatia monoclonal sugere o rim do mieloma como etiologia da IRC
- Lipídios séricos: é comum haver aumento dos níveis de triglicerídios, colesterol e VLDL; a síndrome nefrótica é acompanhada por hiperlipidemia grave (ver adiante)
- Acidose metabólica
- Anemia ocorre com a redução da função renal para 30 a 50% do normal; é causada pela diminuição na síntese de eritropoetina
- O coagulograma é afetado pelos subprodutos urêmicos, tais como ácido guanidinossuccínico, e pela produção exuberante de óxido nítrico pelos vasos urêmicos, resultando em função plaquetária anormal.

► Leitura sugerida

Levey ASW, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137–147.

Necrose tubular aguda

► Definição

- O termo *necrose tubular aguda* (NTA) descreve a disfunção renal aguda que se desenvolve no contexto de isquemia renal ou exposição a nefrotoxinas associadas à lesão das células epiteliais tubulares renais. A NTA é a causa mais comum de lesão renal aguda adquirida em hospital
- A insuficiência renal aguda pré-renal (ver adiante) e a NTA isquêmica fazem parte de um espectro de doenças renais por hipoperfusão.

► Quando suspeitar

- Os candidatos a investigação incluem pacientes (na maioria dos casos hospitalizados) expostos à nefrotoxina (terapia com aminoglicosídeos ou anfotericina B, meios de contrastes radiológicos, metais pesados, cisplatina ou pigmentos do heme) ou vítimas de traumatismo importante, hemorragia, cirurgia ou sepse e início recente de oligúria ou anúria.

► Achados laboratoriais

- Os achados típicos durante as fases agudas consistem em:
 - Exame de urina (ver Capítulo 2)
 - Cilindros granulares e epiteliais marrons (na insuficiência renal aguda pré-renal são encontrados apenas cilindros hialinos)
 - Células epiteliais tubulares renais descamadas e cilindros epiteliais
 - O volume urinário é tipicamente, mas nem sempre, baixo
 - Osmolalidade urinária que se aproxima daquela do plasma (devido à concentração urinária diminuída); na fase oligúrica, é < 400 mOsm/kg de H₂O
 - O sódio urinário é habitualmente < 40 mEq/ℓ
 - Excreção fracionada elevada de sódio (FE_{Na}) (> 2%) (ver Capítulo 2)
 - Elevação súbita da ureia sanguínea e da creatinina (> 0,3 a 0,5 mg/dℓ por dia). A razão ureia/creatinina é de 10 a 15:1
- Os achados laboratoriais dependem da fase (início, progressão, manutenção ou recuperação) da NTA quando os exames são realizados.

Nefrite do lúpus eritematoso sistêmico

- Ver Tabela 8.5 [faça uma referência cruzada com o LES na seção Autoimune].

► Quando suspeitar

- Ocorre comprometimento renal em dois terços dos pacientes com LES
- Pode ocorrer nefrite do LES como GN aguda, latente ou crônica, nefrose, ou albuminúria ou hematúria assintomáticas.

Tabela 8.5	Comparação dos tipos clínicos e morfológicos de nefrite do lúpus eritematoso sistêmico.			
	Alterações mesangiais (% de pacientes)	GN proliferativa focal (% de pacientes)	GN proliferativa difusa (% de pacientes)	GN membranosa (% de pacientes)
% dos pacientes totais	39	27	16	18
Hematúria, piúria	13	53	78	50
Proteinúria	36	67	89	100
Síndrome nefrótica	0	27	56	90
Azotemia	13	20	22	10
Diminuição do complemento	54	77	100	75
Aumento do anti-DNA	45	75	80	33
Diminuição do complemento e aumento do anti-DNA	36	63	80	33
Hipertensão arterial	22	40	56	50
Prognóstico	Melhor	Pior	Pior	Melhor

Fonte: Appel GB. The course of management of lupus nephritis. *Intern Med.* 1981;2:82.

► Achados laboratoriais

- Os achados urinários são iguais aos da GN ativa crônica. Azotemia ou proteinúria acentuada indicam habitualmente morte do paciente dentro de 1 a 3 anos
- Os achados laboratoriais de LES podem desaparecer durante a nefrite ativa, a nefrose ou uremia. O exame da amostra de biópsia por agulha deve sempre incluir microscopia imunofluorescente e eletrônica, bem como microscopia óptica. Pode revelar um quadro normal ou doença mínima, lesões mesangiais, GN proliferativa focal ou difusa ou GN membranosa
- Achados laboratoriais devido à terapia farmacológica:
 - Prednisona
 - Agentes citotóxicos (p. ex., azatioprina, ciclofosfamida): leucopenia – a contagem mínima de leucócitos é mantida em 1.500 a 4.000/μℓ, infecção (p. ex., herpes-zóster, microrganismos oportunistas), toxicidade gonádica, cistite hemorrágica, neoplasia.

Nefrite intersticial

Aguda

- Tipicamente caracterizada pela tríade clínica de febre, erupção cutânea e eosinofilia em pacientes com insuficiência renal aguda.

► Causas

- Exposição recente a um fármaco ou substância psicoativa (em ≤ 45% dos casos), especialmente antibióticos, diuréticos, AINE, anticonvulsivantes, diversos (p. ex., alopurinol, drogas ilícitas)
- Infecções, particularmente por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, difteria, brucelose, leptospirose, mononucleose infecciosa, toxoplasmose, febre maculosa das Montanhas Rochosas, sarampo
- Metabólicas (p. ex., cálcio, oxalato, ácido úrico)
- Infiltrativas (p. ex., sarcóide, linfoma, leucemia)
- Idiopática.

► Achados laboratoriais

- Sangue
 - Eosinofilia (em 60 a 100% dos pacientes) com nível sanguíneo elevado de IgE
 - Aumento da contagem de leucócitos, neutrófilos e bastões
 - Anemia com hemoglobina baixa, de apenas 6,5 g/dℓ; nenhuma evidência de hemólise ou deficiência de ferro; teste de Coombs indireto negativo; medula óssea normal. A anemia regride quando a função normal torna-se normal
 - Aumento da VHS
 - O nível sérico de IgG está habitualmente aumentado; o comprimento sérico está normal
 - Graus variáveis de insuficiência renal com aumento da ureia sanguínea e creatinina, hiponatremia, acidose metabólica hiperclorêmica e diminuição da albumina sérica
- Urina
 - A nefrite intersticial pode ser oligúrica ou não oligúrica
 - Os índices urinários assemelham-se aos observados na NTA
 - Eosinofilúria relatada em ≤ 100% dos pacientes
 - Hematúria microscópica
 - A proteinúria é habitualmente leve a moderada, < 1,0 g/m² por 24 h, a não ser que exista síndrome nefrótica
 - Piúria estéril mínima ou ausente
 - Não é comum o achado de cilindros
 - Osmolalidade e densidade baixas
 - Pode ocorrer glicosúria sem hiperglicemia
- Rins aumentados e disfuncionais podem ser demonstrados por urografia excretora, ultrassonografia ou cintigrafia renal
- Pode ocorrer síndrome nefrótica
- A biopsia renal confirma o diagnóstico e a lesão é habitualmente mais grave do que a indicada pelo exame de urina e provas renais.

Crônica

- Causas
 - Infecções, como pielonefrite
 - Não causada por infecções
 - Uso abusivo de analgésicos
 - DM (ver Nefropatia diabética)
 - Fármacos: resposta alérgica (p. ex., antibióticos, diuréticos, fenitoína, cimetidina, AINE); efeitos tóxicos (p. ex., ciclosporina, lítio, cisplatina, anfotericina B)
 - Substâncias tóxicas
 - Exógenas (p. ex., chumbo, mercúrio, cádmio)
 - Endógenas ([ver Distúrbios renais na gota], nefropatia hipercalcêmica [ver adiante])
 - Oxalato
 - Nefrite por radiação
 - Sarcoidose
 - Outras
- O diagnóstico é habitualmente por exclusão. A biopsia renal é útil nos casos não diagnosticados
- Está associada a acidose metabólica e hiperpotassemia desproporcionais ao grau de insuficiência renal, capacidade de concentração da urina diminuída e perda renal de sal.

Nefrite por radiação

- Esse tipo de nefrite envolve exposição (de um ou de ambos os rins) a > 2.000 rads durante 2 a 5 semanas. A lesão está relacionada com a dose total e a duração da exposição
- O período latente é > 6 a 12 meses.

► **Aguda**

- Achados laboratoriais: início abrupto de hematúria; proteinúria; hipertensão arterial grave; anemia normocítica normocrômica grave (pode ser desproporcional)
- Depois de > 10 anos, a maioria dos indivíduos acometidos evolui para nefrite crônica, com declínio da função renal e hipertensão arterial grave.

► **Crônica**

- Proteinúria isolada estável, hipertensão arterial leve a moderada, evolução lenta para insuficiência renal
- Achados laboratoriais devido a outras complicações da radiação (p. ex., fibrose retroperitoneal causando obstrução dos ureteres, neuropatia por radiação causando bexiga neurogênica).

Nefropatia da membrana basal fina (hematúria familiar benigna)

- Esse distúrbio familiar relativamente comum manifesta-se por hematúria assintomática (ver Hematúria, anteriormente) sem proteinúria. O defeito genético assemelha-se àquele da nefrite hereditária (síndrome de Alport), porém os pacientes não apresentam perda da audição, anormalidades oculares, nem insuficiência renal. Os pacientes com nefropatia da membrana basal fina podem ser considerados portadores da síndrome de Alport autossômica recessiva
- A hematúria desaparece espontaneamente com o passar do tempo
- Os possíveis candidatos incluem pacientes com história familiar de hematúria (observada em 30 a 50% dos pacientes) e hematúria macroscópica associada à dor no flanco, porém sem evidência de doença renal
- O diagnóstico laboratorial é direcionado para excluir outros distúrbios glomerulares passíveis de causar hematúria isolada, como nefropatia IgA e síndrome de Alport
- Não há necessidade de biopsia renal na maioria dos casos, particularmente na ausência de proteinúria.

► **Leitura sugerida**

Nefropatia diabética

► Definição

- A nefropatia diabética (ND) caracteriza-se por proteinúria persistente (encontrada em pelo menos duas de três coletas de urina no decorrer de um período de 3 a 6 meses), na ausência de outra doença renal. Cerca de 40% dos pacientes com DM do tipo 1 ou 2 desenvolvem ND. O termo *Kimmelstiel-Wilson* (ou glomerulosclerose nodular) refere-se a um subtipo de ND com esclerose glomerular, caracterizado por nódulos glomerulares eosinofílicos PAS (ácido periódico de Schiff)-positivos, conforme demonstrado por biópsia renal. Existe uma correlação significativa entre esses nódulos e o desenvolvimento de retinopatia diabética
- A ND é reconhecida depois de vários anos de DM. Em certas ocasiões, a ND está associada apenas ao pré-diabetes. A incidência de DRET é de quase 30% no DM do tipo 1 e de 4 a 20% no DM do tipo 2
- A proteinúria pode ser a primeira evidência de ND e pode ser pronunciada, levando, em alguns casos, a síndrome nefrótica franca. A microalbuminúria (ver Capítulo 2) é um sinal precoce de ND e apresenta especificidade muito alta e VPP para ND subsequente. Surge 5 a 10 anos após o início do diabetes melito. É também muito preditiva de eventos e morte cardiovasculares em diabéticos do tipo 1.

► Quando suspeitar

- O diabetes melito (DM) e a ND são mais prevalentes em afro-americanos, indígenas norte-americanos, polinésios e Maoris. Além disso, os fatores de risco incluem diabetes melito inadequadamente controlado, história familiar sugestiva de certos polimorfismos gênicos e hipertensão arterial não controlada
- Em todos os pacientes que apresentam insuficiência renal progressiva, deve-se investigar DM. Por outro lado, todos os pacientes diabéticos devem efetuar periodicamente exame de urina e provas de função renal.

► Achados laboratoriais

- Proteinúria persistente (encontrada em pelo menos duas de três coletas de urina no decorrer de 3 a 6 meses), na ausência de outra doença renal. A proteinúria pode constituir o indício clínico mais precoce e pode ser pronunciada (frequentemente > 5 g/dia). Os pacientes podem apresentar síndrome nefrótica associada. A pesquisa periódica de proteína na urina deve ser parte do manejo de rotina de todos os diabéticos; as tiras reagentes detectam níveis > 200 a 300 mg/dℓ. Proteinúria é encontrada em cerca de 25% dos pacientes com DM do tipo 1 e em 36% daqueles com DM do tipo 2 com testes com tiras reagentes negativos. No DM do tipo 1, a microalbuminúria apresenta S/E de 82%/96% e VPP de 75% para desenvolvimento subsequente de nefropatia crônica. No DM do tipo 2 os valores são mais baixos
- A microalbuminúria está associada a maior duração do DM, controle mais precário da glicemia, pressão arterial mais alta, retinopatia e neuropatia mais avançadas e nefropatia franca e insuficiência renal subsequente, lesão vascular aumentada e risco de doença cardiovascular
- Na urina são encontrados numerosos cilindros hialinos e granulares e corpúsculos de gordura refráteis duplos. Os cilindros hemáticos não são consistentes com esse diagnóstico; quando presentes, é preciso excluir a possibilidade de infecção por HIV, hepatite ou outros distúrbios por meio de sorologia, eletroforese das proteínas séricas e urinárias, anticorpos ANA ou, conforme indicado, pelos sinais e sintomas associados. Hematúria é um achado incomum
- Os níveis séricos de proteína estão diminuídos
- Ocorre elevação gradual da ureia sanguínea e da creatinina sérica. A azotemia desenvolve-se gradualmente depois de vários anos de proteinúria
- Ver Tabela 8.6
- A biópsia do rim é diagnóstica
- A DN inclui lesões de Kimmelstiel-Wilson, infecção urinária (incluindo necrose papilar) e lesões vasculares renais (principalmente arteriosclerose).

► Evolução (Tabela 8.7)

- Tipo I
 - Início: hiperfiltração com aumento da TFG
 - 2 a 5 anos: alterações na membrana basal e no mesângio
 - 5 a 10 anos: microalbuminúria, frequentemente com hipertensão arterial
 - > 20 anos: proteinúria franca, declínio da TFG e, em seguida, aumento da creatinina; 50% dos pacientes necessitam de diálise ou transplante renal no decorrer de 10 anos
- Tipo II
 - Por ocasião do diagnóstico: microalbuminúria em ≤ 20% dos casos, proteinúria franca em ≤ 5%; a TFG pode declinar quando existe microalbuminúria
 - Nefropatia franca ocorre 5 anos antes do tipo I; 10 a 35% dos casos com proteinúria franca desenvolvem DRET.

Tabela 8.6		Evolução da doença renal no diabetes melito insulino dependente (DMID).		
Estágio	Momento de início	Achados laboratoriais*	Achados morfológicos	% de casos que evoluem
Inicial	Por ocasião do diagnóstico	↑ TFG	Tamanho dos rins ↑	100
Lesões renais, ausência de sinais clínicos	2 a 3 anos após o diagnóstico	↑ TFG; não se consegue detectar albuminúria	↑ Espessura da membrana basal glomerular e capilar tubular; glomerulosclerose	35 a 40
Nefropatia incipiente	7 a 15 anos após o diagnóstico	Albuminúria 0,03 a 0,3 g/dia. TFG N ou pouco ↑; começa a declinar	Progressão da glomerulosclerose	80 a 100
Nefropatia diabética clínica	10 a 30 anos após o diagnóstico	Albuminúria > 0,3 g/dia. TFG N ou pouco ^D ; queda uniforme	Glomerulosclerose disseminada	> 75
Doença renal em estágio terminal	20 a 40 anos após o diagnóstico	TFG < 10 mL/min; creatinina sérica ≥ 10 mg/dℓ		

D, diminuição; TFG, taxa de filtração glomerular; ↑, aumentado; N, normal.

*Quando a albuminúria é de 0,075 a 0,1 g/dia no DMID, existe doença renal significativa e a albuminúria irá evoluir para nefropatia clínica. A TFG declina 10 mL/min/ano após o estabelecimento da nefropatia.

Fonte: JV Selby, Fitz-Simmons SC, Newman M *et al.* The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy. *JAMA.* 1990;263: 1954-1960.

Tabela 8.7		Estágios da nefropatia diabética.
Estágio	Características	
I	Assintomática	

	Hiperfiltração com aumento da TFG
	Microalbuminúria reversível
II	Microalbuminúria duradoura, que constitui um fator de risco para nefropatia progressiva e complicações cardiovasculares
III	TFG aproximando-se do normal
	Proteinúria franca
	Hipertensão arterial
IV	Declínio da TFG
	Proteinúria crescente
	Diminuição da função renal
V	Declínio progressivo da função renal com proteinúria crescente
	Edema
	Hipertensão arterial de controle difícil
	Distúrbios metabólicos da insuficiência renal crônica (p. ex., hiperparatireoidismo secundário, acidose metabólica, anemia)
	Diálise ou transplante renal
TFG, Taxa de filtração glomerular.	

Nefropatia falciforme

- As anormalidades da função renal são muito comuns
- Ocorre albuminúria (macro e micro) em $\leq 68\%$ dos pacientes: habitualmente 1 a 2 g/dia
- A hematúria macroscópica é relativamente comum
- A diminuição precoce da capacidade renal de concentração é evidente nos heterozigotos, bem como nos homozigotos; mais pronunciada na HbSS e HbSC. Ocorre diminuição progressiva com a idade. A diminuição é temporariamente revertida em crianças por meio de transfusão, mas não em adultos
- Mesmo com valores normais da ureia, TFG e fluxo plasmático renal, pode ocorrer nefropatia falciforme em pessoas com traço falciforme
- A deficiência renal crônica só ocorre nas doenças da HbSC (4,2%) ou HbSC (2,4%)
- Ocorre necrose papilar em 39% dos pacientes com HbSS
- A ATR pode provocar hipopotassemia grave.

Nefropatia hipercalcêmica

- A nefropatia hipercalcêmica é causada por aumento prolongado dos níveis séricos e urinários do cálcio (consequente a hiperparatireoidismo, sarcoidose, intoxicação por vitamina D, mieloma múltiplo, carcinomatose, síndrome leite-álcali).

► Achados laboratoriais

- Os achados precoces consistem em diminuição da capacidade renal de concentração, manifestada por poliúria e polidipsia, porém sem perda da capacidade de diluição da urina; diminuição da osmolalidade urinária
- Urina normal ou contendo eritrócitos, leucócitos, cilindros leucocitários; proteinúria habitualmente discreta ou ausente
- Os achados tardios incluem diminuição da TFG, fluxo sanguíneo renal diminuído, azotemia
- A insuficiência renal é insidiosa e lentamente progressiva; algumas vezes pode ser revertida pela correção da hipercalcemia
- Os achados laboratoriais são devidos a distúrbios subjacentes (p. ex., hipercalcúria) e sequelas (p. ex., cálculos).

Nefropatia por ácido úrico

► Definição

- A hiperuricemia provoca vários problemas renais em decorrência da deposição renal de ácido úrico, todos definidos como nefropatias por ácido úrico. Os achados laboratoriais dependem do tipo de nefropatia por ácido úrico
- A nefropatia crônica por urato, algumas vezes designada como nefrose por urato, é uma forma rara de insuficiência renal causada pelos cristais de urato no interstício medular e pirâmides renais
- A nefropatia aguda por ácido úrico é uma causa reversível de insuficiência renal, em consequência do depósito de grandes quantidades de cristais de ácido úrico nos ductos coletores renais, na pelve renal e nos ureteres. Caracteriza-se por oligúria grave ou anúria
- A nefrolitíase por ácido úrico pode desenvolver-se em consequência da hiperuricemia.

► Quando suspeitar

- Pacientes com insuficiência renal crônica e hiperuricemia grave
- Pacientes com oligúria ou anúria de início agudo, sobretudo após quimioterapia ou radioterapia (síndrome de lise tumoral) para neoplasia maligna hematológica ou, menos comumente, quimioterapia intensiva para tumor não hematológico; pacientes com síndrome de Lesch-Nyhan e aqueles com síndrome semelhante à de Fanconi, com reabsorção diminuída de ácido úrico nos túbulos proximais
- Pacientes com gota e crise de cólica renal. São indivíduos expostos a desidratação em climas de altas temperaturas ou com diarreia crônica, pacientes diabéticos com síndrome metabólica; e pacientes com neoplasias mieloproliferativas agressivas e hiperuricemia.

► Achados laboratoriais

- Na nefrolitíase por ácido úrico, o exame químico de um cálculo eliminado revela ácido úrico ou nicho de ácido úrico circundado por oxalato de cálcio ou fosfato de cálcio
- A coleta de urina de 24 h (quando disponível) pode revelar hiperuricemia. Na nefropatia aguda por ácido úrico, a razão entre ácido úrico e creatinina é $> 1,0$, ao passo que, na maioria dos tipos de IRA com diminuição do débito urinário, a razão é < 1 . Os cristais de ácido úrico podem ser visualizados no sedimento urinário. Nos demais aspectos, o sedimento é relativamente benigno nas nefropatias por ácido úrico
- O nível sérico do ácido úrico pode estar elevado (ver discussão da pseudogota, no Capítulo 12), alcançando valores desproporcionais ao grau de insuficiência renal; está acentuadamente elevado na síndrome de lise tumoral
- Hiperpotassemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia podem acompanhar a nefropatia aguda por ácido úrico, sobretudo quando resulta de destruição tecidual grave, como na síndrome de lise tumoral.

► Leitura sugerida

Nefropatia por IgA

► Definição

- Esta GN proliferativa focal e imunomediada constitui o tipo mais comum de GN.

► Quando suspeitar

- As condições de apresentação podem incluir hematúria microscópica persistente ou intermitente com proteinúria variável, episódios de hematúria macroscópica indolor frequentemente associados (e não após) a 4 a 10 dias de infecção de qualquer tipo (habitualmente das vias respiratórias altas), síndrome nefrótica ou púrpura de Henoch-Schönlein.

► Achados laboratoriais

- O diagnóstico baseia-se na biopsia renal com imunofluorescência, mostrando predomínio da IgA mesangial; achado variável da IgG e C3
- A IgA plasmática está aumentada em $\leq 50\%$ dos pacientes
- O complemento sérico está normal
- Declínio progressivo da função renal em $\leq 40\%$ dos casos; metade evolui para DRET em 5 a 25 anos. Trinta por cento ou menos apresentam evolução benigna com hematúria microscópica persistente, proteinúria < 1 g/dia e nível sérico normal de creatinina
- Os depósitos de IgA podem estar associados a doença do sistema digestório (p. ex., doença celíaca), da pele (p. ex., dermatite herpetiforme) e do fígado (p. ex., cirrose); carcinomas (p. ex., de pulmão, pâncreas), doenças imunológicas (LES, AR) ou infecções (p. ex., HIV, hanseníase).

► Leitura sugerida

Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *New Engl J of Medicine*. 2002;347:738–748.

Nefrosclerose

- Placas ateroscleróticas nas pequenas artérias e arteríolas do rim secundárias à hipertensão arterial
- Nefrosclerose “benigna” (“hipertensão essencial”)
 - A urina contém pouca ou nenhuma proteína e não há anormalidades microscópicas
 - Em 10% dos pacientes ocorre insuficiência renal pronunciada
- Nefrosclerose “acelerada” (“hipertensão maligna”)
 - A síndrome pode ocorrer no curso de nefrosclerose “benigna”, GN, oclusão unilateral da artéria renal ou qualquer causa de hipertensão arterial
 - Uremia progressiva está associada a proteinúria e hematúria mínimas ou acentuadas.

Pielonefrite aguda

- Envolve o diagnóstico de infecção urinária e determinação da sensibilidade a antibióticos (antibiograma).

► Causas

- Obstrução do efluxo urinário com infecção ascendente (Tabela 8.8)
- Hematogênica (muito menos comum)
- Refluxo vesicoureteral
- Piúria e bacteriúria.

Tabela 8.8	Sensibilidade, especificidade e valores preditivos de testes na bacteriúria (105 colônias/ml).			
	Teste	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor preditivo (%) do
Teste positivo				Teste negativo
> 5 leucócitos/CGA	80	83	46	96
> 10 leucócitos/CGA	63	90	53	93
Nitritos	69	90	57	94
Esterase leucocitária	71	85	47	94
Nitrito + esterase leucocitária (qualquer um positivo)	86	86	54	97

► Limitações

- Quando se deixa a urina permanecer em temperatura ambiente, a contagem de bactérias duplica a cada 30 a 45 min
- Podem ser observadas contagens de colônias falsamente baixas quando o paciente apresenta fluxo urinário alto, baixa densidade urinária, pH urinário baixo, agentes antibacterianos ou técnicas de culturas inapropriadas (p. ex., *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma*, *Chlamydia trachomatis*, anaeróbios)
- A vitamina C em altas doses pode causar resultados falso-negativos para nitrito na fita reagente
- *Trichomonas* pode causar reação positiva da esterase leucocitária.

► Interpretação

- O teste com fita reagente para pesquisar piúria (detecção de leucócitos) apresenta sensibilidade de 100% para > 50 leucócitos por CGA; 90% para 21 a 50 leucócitos por CGA, 60% para 12 a 20 leucócitos por CGA e 44% para 6 a 12 leucócitos por CGA. Para a detecção de bactérias, a sensibilidade é de 73% para “grandes quantidades” e de 46% para quantidades “moderadas”
 - As fitas para esterase e nitrito combinadas positivas fornecem uma indicação suficiente para contagem de colônias na identificação de bacteriúria
 - O uso de fita reagente na urina de primeira coleta é uma maneira custo-efetiva de detectar uretrite assintomática (*Chlamydia*, *Neisseria*) nos homens
 - A esterase leucocitária dos grânulos de neutrófilos (intactos ou degenerados) não detecta os linfócitos. Ela tem um VPN $> 90\%$ e um VPP de 50% para infecção bacteriana. Reações falso-negativas podem ser causadas por glicosúria, altas doses de vitamina C e alguns fármacos. Reações falso-positivas podem ser produzidas por coleta contaminada, cateteres de demora, corpos estranhos, neoplasias, apendicite, entre outras causas
 - Os testes com corantes (redução bacteriana do nitrato dietético a nitrito; redução do tetrazólio) não detectam 10 a 50% das infecções. Reações falso-negativas podem ser causadas por algumas bactérias importantes que não reduzem o corante (gram-positivas) (p. ex., é mais provável que os coliformes sejam detectados

- do que os enterococos; as bactérias exibem acentuada variabilidade na sua taxa de redução de corantes), quando a urina não permaneceu na bexiga do paciente por ≥ 4 h e com o uso de doses altas de vitamina C. As reações falso-positivas podem ser produzidas por coleta contaminada e artefatos (p. ex., uratos amorfos e fosfatos)
- O exame com microscopia direta da urina não centrifugada, não corada ou corada pelo Gram, que revela um PMN ou um microrganismo por CGA, tem sensibilidade de 85% e especificidade de 60% para bacteriúria. Pode produzir $> 10\%$ de resultados falso-positivos
 - A urina não centrifugada que apresenta um microrganismo por campo de imersão em óleo (limiar de detecção para a microscopia) correlaciona-se com uma contagem ≥ 10.000 colônias/ $m\ell$
 - A coloração de Gram de uma amostra submetida à citocentrifugação (*cytospin*) apresenta sensibilidade $> 90\%$ e especificidade $> 80\%$ para $\geq 10^5/m\ell$. Em caso de piúria e bacteriúria, a coloração de Gram para diferenciar cocos gram-positivos (p. ex., enterococos ou *Staphylococcus aureus*) de bacilos gram-negativos indica a terapia inicial imediata apropriada
 - Menos de 50% dos pacientes com infecção urinária crônica e bacteriúria assintomática podem não apresentar contagens significativas de leucócitos ao exame microscópico da urina; entretanto, a piúria está associada à bacteriúria em cerca de 90% dos casos
 - O achado de bactérias e de leucócitos tem maior valor preditivo do que cada um deles isoladamente
 - Altas contagens de células epiteliais escamosas indicam que a amostra contém mais bactérias da vagina ou do períneo do que das vias urinárias
 - Uma elevada razão leucócitos:células epiteliais sugere infecção
 - A bacteriúria e a piúria frequentemente são intermitentes; no estado atrófico crônico da pielonefrite, frequentemente não são encontradas. Na pielonefrite aguda, há quase sempre piúria e bacteriúria acentuadas; hematúria e proteinúria também podem ser observadas durante os primeiros dias
 - Os cilindros leucocitários são muito sugestivos de pielonefrite. Podem ser observados leucócitos com movimento visível de seus grânulos citoplasmáticos (*glitter cells*). Deve-se efetuar uma contagem de colônias nas seguintes condições: uma amostra de jato médio da primeira urina da manhã coletada com técnica asséptica é colocada em recipiente esterilizado; a amostra é então refrigerada até a realização da contagem de colônias; a área periuretral precisa ser totalmente limpa com sabão. Os tubos de transporte têm efeito inibitório e devem ser usados. A aspiração suprapúbica com agulha estéril constitui a técnica mais confiável para obtenção da amostra, e o achado de qualquer microrganismo na cultura é praticamente diagnóstico de infecção urinária (sensibilidade de 97%); trata-se do único método aceitável em lactente, visto que as bolsas de coleta de urina têm uma taxa muito alta de resultados falso-positivos; em comparação com o cateterismo uretral de adultos, esse método é mais acurado, mais simples e menos traumático
 - Contagens > 100.000 bactérias/ $m\ell$ indicam infecção ativa (sensibilidade $> 85\%$)
 - Contagens $< 10.000/m\ell$ na ausência de terapia excluem, em grande parte, bacteriúria, porém os microrganismos patogênicos podem ser clinicamente relevantes
 - Uma contagem de 10.000 a 100.000/ $m\ell$ deve ser repetida, e deve-se efetuar uma cultura da amostra
 - Contagens $< 100.000/m\ell$ com achados clínicos de pielonefrite aguda, sem explicação óbvia, como uso recente de antibióticos, sugerem obstrução das vias urinárias ou abscesso perinéfrico
 - Deve-se efetuar uma cultura para a identificação do microrganismo e determinação da sensibilidade a antibióticos quando esses testes de triagem são positivos. Esse antibiograma mostra-se útil para a identificação subsequente do mesmo microrganismo em infecções recidivantes
 - Se a cultura revelar um saprófito gram-positivo comum, deve ser repetida, visto que a segunda cultura é frequentemente negativa
 - As bactérias causais são habitualmente bacilos gram-negativos (particularmente *Escherichia coli*); 5 a 20% são cocos gram-positivos
 - Uma única cultura positiva significativa ou um microrganismo predominante devem ser considerados positivos em pacientes sintomáticos (95% de confiabilidade), não havendo necessidade de repetir a cultura
 - O achado de três ou mais espécies sem que uma delas seja predominante (*i. e.*, $> 80\%$ do crescimento) quase sempre representa contaminação da amostra, e a cultura deve ser repetida; entretanto, podem ocorrer infecções mistas verdadeiras após instrumentação ou em caso de infecção crônica
 - O achado de *Pseudomonas* ou *Proteus* indica uma anormalidade anatômica no paciente. Se for encontrado outro microrganismo distinto de *E. coli*, o paciente provavelmente apresenta pielonefrite crônica, mesmo se for o primeiro episódio clínico de infecção
 - Nas mulheres, $> 80\%$ das infecções urinárias são causadas por *E. coli*; uma menor porcentagem é causada por *Staphylococcus saprophyticus*, e, com menor frequência, outros bacilos gram-negativos aeróbicos. Nos homens, os bacilos gram-negativos são responsáveis por cerca de 75% das infecções urinárias, porém *E. coli* causa apenas cerca de 25% das infecções nos homens e $< 50\%$ das infecções em meninos
 - Outros bacilos gram-negativos comuns são espécies de *Proteus* e *Providencia*. Os microrganismos gram-positivos (particularmente enterococos e estafilococos coagulase-negativos) causam cerca de 20% das infecções em homens e meninos, enquanto *S. saprophyticus* é raro. *Gardnerella vaginalis* é encontrada em $< 3\%$ dos homens com bacteriúria
 - Se forem isoladas espécies de *Candida*, deve-se excluir a possibilidade de amostra contaminada, diabetes melito, necrose papilar, cateter de demora, exposição a antibióticos de amplo espectro, quimioterapia imunossupressora, neoplasia maligna e desnutrição
 - A piúria “estéril” (*i. e.*, ausência de infecção piogênica) (≥ 10 leucócitos/CGA na urina centrifugada) e a ausência de bacilos (< 1 bacilo em múltiplos campos de imersão em óleo ou 20 a 40 bactérias/CGA em sedimento centrifugado) devem lançar dúvida sobre o diagnóstico de infecção urinária bacteriana não tratada e podem ocorrer na TB renal, inflamação química, inflamação mecânica (p. ex., cálculos, instrumentação). GN aguda precoce antes do aparecimento de hematúria ou proteinúria, doença renal policística, necrose papilar, prostatite crônica, cistite intersticial, rejeição de transplante, sarcoidose, neoplasia do trato GU, nefropatia por ácido úrico e hipercalecêmica, intoxicação por lítio e metais pesados, desidratação extrema, acidose renal hiperclorêmica, herpes genital, gastroenterite não bacteriana e infecções das vias respiratórias, bem como a administração da vacina contra poliomielite oral. Pode persistir por vários meses após prostatectomia transuretral
 - Quando as culturas de urina são persistentemente negativas mas existem outras evidências de pielonefrite, deve-se proceder à pesquisa específica para bacilos da tuberculose
 - No paciente com piúria e bacteriúria, um pH alcalino persistente pode indicar infecção por microrganismos que degradam ureia (p. ex., *Proteus* e, com menor frequência, *Pseudomonas* ou *Klebsiella*), sugerindo cálculos
 - Não devem ser mais encontradas bactérias na urina 48 h após o início da antibioticoterapia; a sua persistência indica necessidade de mudar o antibiótico ou pesquisar outra explicação
 - Ocorre bacteriúria assintomática em $\leq 15\%$ das gestantes. Faz-se um exame de urina de rotina na primeira visita pré-natal, visto que 20 a 40% das pacientes não tratadas com cultura positiva desenvolvem pielonefrite aguda durante a gravidez (ocorre em apenas 1% das mulheres com culturas negativas)
 - A infecção persistente ou recorrente pode ser causada por cálculos ou obstrução. O achado na cultura de mais de 10^5 colônias de um único microrganismo por $m\ell$ de urina (amostra do jato médio) indica bacteriúria significativa
 - A bacteriúria pode ser encontrada em:
 - $\leq 15\%$ das pacientes que estão grávidas
 - 15% dos pacientes com DM
 - 20% dos pacientes com cistocele
 - Cerca de 50% dos pacientes com disúria
 - 70% dos pacientes com obstrução prostática
 - $\leq 5\%$ dos pacientes durante a cateterização
 - 95% dos pacientes (não tratados) com cateter de demora há > 4 dias
 - A bacteriúria deve ser pesquisada em pacientes idosos com alteração do estado mental e em lactentes com retardo do crescimento, febre persistente ou letargia

- A bacteriúria, juntamente com teste com fita reagente positivo, identificada em amostras obtidas por aspiração suprapúbica, cistoscopia, nefrostomia e transplante renal, sugere infecção; entretanto, se o teste com fita reagente for negativo, sugere colonização
- A pielonefrite aguda apresenta duas contagens de colônias consecutivas ≥ 100.000 microrganismos/ $m\ell$ com ou sem sinais e sintomas do sistema GU superior (dor espontânea no flanco, febre, dor à percussão do ângulo costovertebral, febre, calafrios, náuseas, vômitos, leucocitose)
- A síndrome uretral aguda e a cistite aguda apresentam contagem de colônias ≥ 100 microrganismos/ $m\ell$ e sinais e sintomas referentes ao sistema GU inferior (disúria, polaciúria, urgência, dor suprapúbica). O teste com fita reagente para leucócitos (esterase leucocitária) detecta oito leucócitos por CGA. Raramente há piúria, a não ser que a contagem de bactérias seja $> 10.000/m\ell$
- Cateterismo por < 30 dias ou cateterismo intermitente – o critério para bacteriúria é de ≥ 100 microrganismos/ $m\ell$; $> 95\%$ dos pacientes progridem para > 100.000 microrganismos/ $m\ell$ em poucos dias; é comum o achado de múltiplos microrganismos
- Cateterismo por > 30 dias – infecções mistas > 100.000 microrganismos/ $m\ell$ em 75% dos casos; os microrganismos mudam constantemente, com aparecimento de novos microrganismos a cada 2 semanas
- A glicose diminuída na urina (< 2 mg/ $d\ell$) em amostra da primeira urina da manhã corretamente coletada (sem ingestão de alimento ou líquido após as 22 h, sem urinar durante a noite) correlaciona-se bem com a contagem de colônias
- Um teste positivo para bactérias recobertas por anticorpos (usando antiglobulina humana conjugada com fluoresceína) indica bactérias de origem renal e é 81% preditivo de infecção do sistema GU superior, porém negativo para bactérias de infecção do sistema GU inferior. Podem ocorrer resultados falso-positivos quando há proteinúria maciça, prostatite ou contaminação por bactérias vaginais ou retais. Resultados falso-negativos podem ser observados precocemente na infecção. O teste é menos confiável em crianças e adultos com bexiga neurogênica. Não é recomendado para uso rotineiro
- A albuminúria é habitualmente < 2 g por 24 h ($\leq 2+$ qualitativa) e, por conseguinte, ajuda a diferenciar a pielonefrite da doença glomerular, em que a albuminúria é, em geral, > 2 g por 24 h; não é detectável em uma urina muito diluída associada à densidade fixa
- A beta₂-microglobulina está aumentada na urina de 24 h na pielonefrite (devido à lesão tubular), mas não na cistite
- LDH-4 e LDH-5 estão aumentadas na urina quando existe lesão medular renal (pielonefrite); têm menos utilidade do que a beta₂-microglobulina para diferenciar a lesão urinária alta da baixa
- Ocorre acidose hiperclorêmica (devido ao comprometimento da excreção renal de ácido e reabsorção de bicarbonato) mais frequentemente na pielonefrite crônica do que na GN
- Ocorre diminuição da capacidade de concentração de modo relativamente precoce na infecção renal crônica, mas não nas infecções vesicais. A urina persistentemente diluída (baixa densidade específica ou osmolaridade) sugere infecção renal, mais do que vesical, se o paciente não estiver sob ingestão forçada de líquido. Trata-se de um teste insensível e inespecífico, devido à superposição de valores, embora isso seja mais acentuado na infecção bilateral do que unilateral e a capacidade de concentração aumente com a cura
- O fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular exibem redução proporcional à evolução da doença renal. A comparação da função dos rins direito e esquerdo revela mais disparidade na pielonefrite do que na doença renal difusa (p. ex., nefrosclerose, GN)
- A flutuação na insuficiência renal (p. ex., devido a infecção recorrente, desidratação) com recuperação considerável é mais pronunciada e frequente na pielonefrite do que em outras doenças renais
- A depuração de creatinina de 24 h diminui antes da ocorrência de elevação dos níveis sanguíneos de ureia e creatinina
- Achados laboratoriais de doenças associadas (p. ex., DM, obstrução das vias urinárias [p. ex., cálculos, tumor]), bexiga neurogênica. A infecção urinária em lactente (< 1 ano de idade) está associada a uma anomalia subjacente do sistema GU em 55% dos lactentes masculinos e em 35% dos lactentes do sexo feminino
- Achados laboratoriais associados a sequelas (p. ex., necrose papilar, bacteriemia)
- Os pacientes “curados” devem ser acompanhados com exame de urina rotineiro periódico e contagem de colônias durante pelo menos 2 anos, visto que é comum haver recidiva assintomática da bacteriúria.

Poliarterite nodosa (PAN)

► Definição

- Essa vasculite necrosante de artérias de médio ou pequeno calibre sem GN ou vasculite das arteríolas, capilares ou vênulas causa comprometimento renal em 75% dos pacientes
- Ver Capítulo 4, Distúrbios Cardiovasculares.

► Achados laboratoriais

- Frequentemente não há azotemia ou esta é apenas leve e lentamente progressiva
- Ocorre sempre albuminúria
- Hematúria (macro ou microscópica) é muito comum. Com frequência, são observados cilindros gordurosos no sedimento urinário
- Existem achados de GN aguda com remissão ou morte prematura por insuficiência renal
- Excluir sempre a possibilidade de poliarterite em qualquer caso de GN, insuficiência renal ou hipotensão apresentando eosinofilia inexplicada, leucocitose ou evidências laboratoriais de comprometimento de outros sistemas orgânicos.

Púrpura de Henoch-Schönlein

- Ver Vasculite, no Capítulo 4
- Essa condição envolve vasculite sistêmica por hipersensibilidade de pequenos vasos, com depósito de IgA. É designada como *púrpura de Henoch* quando predominam os sinais e sintomas abdominais, e como *púrpura de Schönlein* quando predominam os sinais e sintomas articulares. O quadro renal varia, incluindo anormalidades urinárias mínimas durante vários anos; ocorre DRET dentro de vários meses em $< 2\%$ dos casos
- O diagnóstico é clínico; não existem achados laboratoriais patognomônicos.

► Achados laboratoriais

- A biopsia renal confirma o diagnóstico; revela GN necrosante segmentar focal, que se torna mais difusa e crescêntica com o depósito de IgA e C3
- A urina contém hemácias, cilindros e pequena quantidade de proteína em 25 a 50% dos pacientes. Hematúria macroscópica e proteinúria são incomuns (Tabela 8.9)
- Na púrpura não trombocitopênica, os exames hematológicos são normais. O complemento sérico está habitualmente normal. A ureia sanguínea e a creatinina podem estar diminuídas.

► Leitura sugerida

Calviño MC, Llorca J, Garcia-Porrua C, et al. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain. *Medicine*. 2001;80:279–290.

Tabela 8.9

Achados na púrpura de Henoch-Schönlein.

Hematúria

Proteinúria

Função renal

Anormalidade urinária mínima	Microscópica, intermitentemente macroscópica	< 1 g/24 h	Normal
Doença renal ativa		> 1 g/24 h	Normal
Insuficiência renal			TFG < 60 mL/min/1,73 m ²

Rim do mieloma

- Ver Mieloma plasmocitário (Capítulo 10)

Achados laboratoriais

- A função renal está comprometida em $\leq 50\%$ dos pacientes; em geral, ocorrem perda da capacidade de concentração renal e azotemia
- A proteinúria é muito frequente (albumina e globulinas); a proteinúria de Bence Jones (BJ) é intermitente. Proteína de BJ é encontrada em < 50% dos pacientes com mieloma, porém é encontrada em quase todos os pacientes com insuficiência renal devido ao rim do mieloma
- Ocorre anemia grave desproporcional à azotemia
- Alterações ocasionais, conseqüentes à alteração da função tubular renal
 - Glicosúria renal, aminoacidúria, nível sérico diminuído de ácido úrico e perda renal de potássio
 - Perda renal de fosfato, com fósforo sérico diminuído e elevação da ALP
 - DI nefrogênico
 - Oligúria ou anúria com insuficiência renal aguda precipitada por desidratação
- A hiperclorêmia ou a hiperbicarbonatemia com níveis séricos normais ou baixos de sódio reduz o hiato aniônico e deve sugerir mieloma em um contexto clínico apropriado
- Ocorrem alterações devido a amiloidose ou hipercalcemia associadas.

Síndrome hepatorenal

Definição

- Essa insuficiência renal progressiva sem patologia renal demonstrável desenvolve-se em pacientes com cirrose hepática descompensada.

Quando suspeitar

- Pacientes com cirrose hepática e ascite, particularmente após perda de líquido (p. ex., hemorragia GI, diarreia ou diurese forçada) ou infecção intercorrente.

Achados laboratoriais

- Exame de urina
 - Oligúria: urina concentrada com densidade elevada e razão da osmolalidade urinária:osmolalidade plasmática > 1,0
 - pH ácido
 - Pequena quantidade de proteína
 - Sedimento urinário benigno, com poucos cilindros hialinos e granulares, poucas hemácias
 - Sódio urinário diminuído a ausente (< 10 mEq/ℓ)
- Elevação progressiva e gradativa da creatinina (> 1,5 mg/dℓ) e ureia sanguínea (tipo 1) ou elevação estável (tipo 2), uma situação menos grave
- TFG baixa (medida pela depuração da creatinina) precedendo a elevação da creatinina/ureia sanguínea
- Hiponatremia
- Hiperpotassemia
- Provas de função hepática acentuadamente anormais.

Leitura sugerida

Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology*. 2002;122:1658–1676.

Salerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007;56:1310–1318.

Síndrome nefrítica

- Esse distúrbio imune com hematúria de início agudo caracteriza-se pelo achado de hemácias dismórficas e cilindros hemáticos na urina, hipertensão arterial, oligúria e declínio da função renal (azotemia).

Causas

- Renais (p. ex., pós-infecciosas [por determinadas cepas nefritogênicas de estreptococos, estafilococos ou pneumococos; caxumba, sarampo, varicela, hepatites B e C]) ou GNMP, doença por anticorpos antimembrana glomerular
- Sistêmicas (p. ex., LES, vasculite, nefropatia por IgA, púrpura de Henoch-Schönlein).

Achados laboratoriais

- A biópsia renal estabelece o diagnóstico
- Diminuição do C3 do complemento
- Provas imunológicas (p. ex., anticorpos antimembrana basal glomerular, ASO)
- Certo grau de proteinúria, porém muito menor do que na síndrome nefrótica.

Síndrome nefrótica

- Essa síndrome caracteriza-se por proteinúria > 3,5 g/1,73 m²/24 h, hipoalbuminemia, hiperlipidemia, lipidúria e edema.

Causas

- Renal (95% dos casos em crianças, 60% em adultos)
- Doença glomerular primária (> 50% dos pacientes) (Tabela 8.10)
 - GN membranosa: cerca de 65% dos casos apresentam remissão parcial ou completa espontânea da proteinúria, enquanto cerca de 15% desenvolvem DRET
 - GNMP

- Outras GN proliferativas (p. ex., focal, nefropatia por IgA, mesangial pura): 10% em crianças, 23% em adultos
- GN rapidamente progressiva
- Doença por lesão mínima
- Glomerulosclerose segmentar e focal
- Sistêmicas (mais comuns)
 - Glomerulosclerose diabética (15% dos pacientes adultos): a causa mais comum de proteinúria nefrótica
 - LES (20% dos pacientes adultos)
 - Amiloidose (primária e secundária)
- Sistêmicas (menos comuns)
 - Púrpura de Henoch-Schönlein
 - Mieloma múltiplo
 - Síndrome de Goodpasture (rara)
 - Doença de Berger
 - Poliarterite (rara)
 - Síndrome de Takayasu
 - Sarcoidose
 - Síndrome de Schönlein
 - Granulomatose de Wegener (rara)
 - Dermatite herpetiforme
 - Crioglobulinemia
 - Mixedema
- Obstrução venosa
 - Obstrução da veia cava inferior (trombose, tumor)
 - Pericardite constrictiva
 - Estenose da valva tricúspide
 - ICC
- Infecções
 - Bacterianas (p. ex., GN pós-estreptocócica, endocardite bacteriana, sífilis, hanseníase)
 - Virais (HBV, HCV; bem como HIV, CMV, mononucleose infecciosa, varicela)
 - Protozoários (malária quartã)
 - Parasitárias (esquistossomose, filariase, toxoplasmose)
- Alérgicas (p. ex., pólen, hera e carvalho venenosos, picada de abelha, vacinas, antitoxinas)
- Associada a neoplasias em 10% dos adultos e em 15% dos indivíduos com mais de 60 anos (p. ex., doença de Hodgkin, carcinomas de cólon, pulmão, estômago e outros; linfomas e leucemia); paraproteinemia (mieloma múltiplo, nefropatia por cadeias leves). Em adultos com síndrome nefrótica por lesão mínima sem causa evidente, deve-se excluir inicialmente a doença de Hodgkin. Em caso de lesão membranosa, é mais provável um carcinoma
- Fármacos, substâncias e toxinas (p. ex., metais pesados, heroína, captopril, probenecida; AINE, penicilamina, mefenitoína, ampicilina, anticonvulsivantes, clorpropamida, lítio, rifampicina, interferona-alfa). A heroína pode causar glomerulosclerose segmentar e focal, bem como insuficiência renal progressiva
- Hereditárias/familiares (p. ex., síndrome de Alport, doença de Fabry, doença falciforme). Na síndrome nefrótica familiar atípica, a evolução é benigna; mais de um irmão é acometido
- Diversas: toxemia da gravidez, rejeição de aloenxerto crônica, estenose da artéria renal, nefrosclerose maligna, colite ulcerativa.

Tabela 8.10		Frequência relativa das doenças glomerulares primárias subjacentes à síndrome nefrótica.	
Doença glomerular primária	Crianças acometidas (%)	Adultos acometidos (%)	
		< 60 anos	> 60 anos
Doença por lesão mínima	76	20	20
Glomerulonefrite membranosa	7	40	39
Glomerulonefrite membranoproliferativa	4	7	0
Glomerulosclerose segmentar e focal	8	15	2
Outras doenças	55	18	39

► Achados laboratoriais

- Proteinúria pronunciada: > 3,5 g/1,73 m² de superfície corporal/dia – habitualmente > 4,5 g/dia
- Hiperlipidemia: aumento dos níveis séricos de colesterol livre e estéreis – habitualmente > 350 mg/dℓ (ocorrem níveis séricos ou normais de colesterol na nutrição deficiente, sugerindo um prognóstico reservado); aumento dos níveis séricos de triglicerídios, fosfolipídios, gorduras neutras, betalipoproteínas de baixa densidade e lipídios totais
- Diminuição dos níveis séricos de albumina (habitualmente < 2,5 g/dℓ) e proteínas totais
- Níveis séricos de alfa-2 e betaglobulinas estão acentuadamente elevados, a gamaglobulina está diminuída e a alfa-1-globulina está normal ou diminuída. Se a gamaglobulina estiver aumentada, deve-se excluir uma doença sistêmica (p. ex., LES)
- A microscopia de luz polarizada revela que a urina contém cilindros gordurosos birrefringentes; numerosos cilindros granulares e epiteliais
- Hematúria: encontrada em 50% dos pacientes; todavia, é habitualmente mínima e não constitui parte da síndrome
- Azotemia: pode ser encontrada, porém não faz parte da síndrome
- Alterações secundárias à proteinúria e à hipoalbuminemia (p. ex., diminuição do cálcio sérico, nível sérico diminuído de ceruloplasmina e aumento do fibrinogênio)
- O nível sérico do componente C3 do complemento está normal na nefrose lipóide (doença renal de lesão mínima) idiopática, porém está diminuído quando existe GN subjacente
- Achados laboratoriais devidos à:

- Doença primária
- Suscetibilidade aumentada à infecção (sobretudo peritonite pneumocócica) durante períodos de edema
- Hipercoagulabilidade com tromboembolia; já foram descritas anormalidades dos fatores da coagulação, dos inibidores da coagulação, do sistema fibrinolítico e da função plaquetária. Trombose associada da veia renal é descrita em cerca de 35% dos pacientes (dos quais $\leq 40\%$ apresentarão êmbolos pulmonares), particularmente quando devido à nefropatia membranosa, GNMP ou GN rapidamente progressiva
- A biopsia renal confirma o diagnóstico
- A imunoeletroforese da urina sempre deve ser realizada para excluir a possibilidade de mieloma e amiloidose primária (AL) renal.

Transplante renal

► Critérios laboratoriais para doação de rim

- Doador vivo
 - Três exames de urina e culturas sucessivos obrigatoriamente negativos
 - O indivíduo não apresenta evidências de HBV, HCV, HIV, CMV, neoplasia maligna, história de doença renal ou hipertensão arterial grave
- Doador morto
 - De modo semelhante, é essencial que não haja evidências de HBV, HCV, HIV, CMV, neoplasia maligna, história de doença renal ou hipertensão arterial grave
- Doador e receptor precisam apresentar:
 - Compatibilidade dos grupos sanguíneos ABO e Rh
 - Compatibilidade de leucoaglutinina e cultura linfocitária mista
 - Compatibilidade das aglutininas plaquetárias.

► Sinais de rejeição

- Diminuição do débito urinário total
- Aumento da proteinúria
- Aparecimento de cilindros celulares ou granulares
- Diminuição da osmolalidade urinária
- Aumento da ureia sanguínea e da creatinina sérica
- A acidose tubular renal hiperclorêmica é um sinal precoce de rejeição ou indica uma atividade de rejeição indolente
- Diminuição dos valores de depuração renal
- O renograma com iodo-hipurato de sódio I¹³¹ está alterado
- A biopsia renal revela um aspecto microscópico característico, possibilitando o diagnóstico definitivo
- A determinação sequencial de subgrupos de células T ativadas por citometria de fluxo tem utilidade no diagnóstico de rejeição e monitoramento da reversibilidade da rejeição
- O RNA mensageiro recuperado de células na urina, que codifica as proteínas citotóxicas perforina e granzima B, está aumentado por PCR na rejeição aguda
- Doenças recorrentes após rejeição
- GN, particularmente doença de depósito denso, doença por anticorpos anti-MBG, glomerulosclerose focal, nefropatia membranosa
- Glomerulosclerose intercapilar diabética (síndrome de Kimmelstiel-Wilson)
- Amiloidose.

► Leitura sugerida

Li B, Hartono C, Ding R, et al. Noninvasive diagnosis of renal-allograft rejection by measurement of messenger RNA for perforin and granzyme B in urine. *N Engl J Med.* 2001;344:947.

Trombose da artéria renal

► Definição

- Essa condição envolve o estreitamento de uma ou de ambas as artérias renais ou seus ramos. Comprometimento bilateral ocorre em metade dos casos
- A trombose da artéria renal é causada por aterosclerose e, com menos frequência, por displasia fibromuscular. A causa comum na meia-idade e no idoso consiste em uma placa ateromatosa na origem da artéria renal
- Quando não tratada, pode levar à insuficiência renal de estágio terminal.

► Quando suspeitar

- Pacientes com hipertensão arterial de início recente, rápidas flutuações da pressão arterial ou agravamento da hipertensão arterial diagnosticada, particularmente quando se torna refratária à terapia anti-hipertensiva
- A idade avançada, a existência de outras lesões ateroscleróticas e a doença renal crônica constituem fatores de risco.

► Achados laboratoriais

Os exames laboratoriais são, em geral, inespecíficos. O diagnóstico é estabelecido com base nos exames de imagem.

- Exame de urina: proteinúria leve; baixa concentração urinária de sódio
- A ureia e a creatinina podem exibir elevação recente.

► Leitura sugerida

Dworkin LD, Cooper CJ. Clinical practice: renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;2009;361:1972–1978.

Trombose da veia renal

► Definição

- Esse distúrbio vascular envolve a inclusão de uma ou de ambas as veias renais principais por um trombo
- Ocorre como evento secundário em várias situações: síndromes nefrítica ou nefrótica; compressão por tumores, sobretudo linfáticos; traumatismo; invasão por carcinoma; grave desidratação em lactente; CID; gravidez; e uso de contraceptivos orais quando a paciente apresenta trombofilia subjacente (ver Distúrbios trombóticos, no Capítulo 10). A própria síndrome nefrótica (ver anteriormente) é considerada um estado hipercoagulável.

► Quando suspeitar

- Lactentes com perda aguda da função renal
- Pacientes com deterioração subaguda ou crônica da função renal com hematuria e proteinúria no contexto apropriado, incluindo aqueles com trombofilia ou doença renal subjacente
- Frequentemente associada a trombose venosa profunda ou embolia pulmonar.

► Achados laboratoriais

- Exame de urina: hematuria, proteinúria (variável de um dia para outro), piúria microscópica
- Nível elevado de creatinina e depuração diminuída da creatinina
- Leucocitose e anemia
- Níveis elevados de produtos de degradação da fibrina e dímeros D
- Evidência de ATR
- Hipercolesterolemia
- Hiperosmolalidade
- Vários achados laboratoriais de acordo com a doença subjacente. O diagnóstico definitivo é estabelecido por exames de imagem.

► Leitura sugerida

Wysokinski WE, Gosk-Bierska I, Green EL, et al. Clinical characteristics and long-term follow-up of patients with renal vein thrombosis. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:224–232.

► DOENÇA RENAL INFECCIOSA⁴⁶

Abscesso bacteriano

► Definição

- Os abscessos renais e perinéricos constituem habitualmente uma complicação de infecção urinária, mas também podem ser causados por disseminação hematogênica por tecido renal necrótico ou gordura perinéfrica
- Anormalidades estruturais (p. ex., cistos), anormalidades funcionais (resultando em refluxo), traumatismo (incluindo cirurgia), corpos estranhos (incluindo cálculos) e DM predis põem a essas infecções. O abscesso perirrenal pode resultar de infecção, causada por diversos microrganismos, ou de um hematoma perirrenal (p. ex., devido a traumatismo, tumor, periarterite nodosa).

► Quando suspeitar

- Em geral, os pacientes apresentam febre, calafrios, dor no flanco, dor abdominal, náuseas e outros sinais e sintomas semelhantes aos da pielonefrite. Pode-se suspeitar de abscesso renal, devido a uma resposta tardia ao tratamento para a pielonefrite. O início pode ser sutil no idoso e em pacientes com distúrbios neurológicos crônicos
- A etiologia assemelha-se à da infecção urinária, e as causas mais comuns consistem em *E. coli* e outros uropatógenos. Observa-se uma frequência aumentada de abscessos polimicrobianos, particularmente aqueles associados a cálculos e condições neurológicas.

► Exames laboratoriais

- Urina: para os abscessos causados por pielonefrite complicada, o exame de urina geralmente revela anormalidades compatíveis com infecção urinária. A cultura de urina deve ser positiva quando não foi administrada terapia antimicrobiana efetiva. Os abscessos renais em decorrência de disseminação hematogênica localizam-se habitualmente no córtex renal e podem estar associados a exame de urina normal e cultura de urina estéril. Deve-se suspeitar de abscesso renal (frequentemente múltiplo) em consequência de disseminação hematogênica em pacientes com culturas de urina positivas para *S. aureus*
- Hemocultura: deve-se excluir infecção primária ou secundária da corrente sanguínea por meio de coleta de duas ou três amostras para hemocultura. A hemocultura pode representar a única forma de isolamento, com pesquisa subsequente de doenças infecciosas e teste de sensibilidade do patógeno etiológico
- Principais exames: com frequência, são observados sinais compatíveis com a infecção sistêmica, com leucocitose e desvio para a esquerda, elevação da VHS e proteína C reativa e outros sinais inespecíficos de inflamação. Existem achados laboratoriais da doença subjacente (p. ex., obstrução, cálculos, diabetes).

Tuberculose renal⁴⁷

- As manifestações clínicas da TB renal são variáveis; muitos pacientes exibem sinais e sintomas mínimos e podem ser identificados após uma pesquisa para piúria ou micro-hematuria, que são achados quase universais. A doença é causada por disseminação hematogênica do rim durante a micobacteriemia que pode ocorrer por ocasião da infecção primária ou disseminação miliar
- Deve-se suspeitar do diagnóstico em um paciente com história de risco aumentado de doença por micobactérias, sobretudo TB, e sinais (p. ex., micro-hematuria ou piúria) ou sintomas (p. ex., disúria) de infecção urinária. A cultura de urina de rotina é negativa, embora urina contaminada ou infecção urinária concomitante possam confundir o diagnóstico
- As micobactérias são eliminadas de modo intermitente, de maneira que devem ser coletadas quatro a seis amostras da primeira urina da manhã para cultura micobacteriana. Recomenda-se também a cultura micobacteriana de amostras de outros locais potencialmente infectados, bem como teste cutâneo (ou comparável) para TB
- Ver discussão da TB para achados gerais.

► DOENÇAS CONGÊNITAS DO RIM

Doenças renais policísticas

- A doença renal policística (DRP) é um distúrbio genético caracterizado pelo crescimento de numerosos cistos no rim.

► Forma autossômica dominante (DRPAD)

- Em geral, é lentamente progressiva e assintomática até o paciente chegar a > 50 anos de idade; responde por cerca de 10% dos casos de transplante ou diálise. A insuficiência renal é inevitável
- O tipo I representa ≤ 90% dos casos. O tipo II representa ≤ 15% dos casos, com sinais e sintomas de início mais tardio, evolução mais lenta para a insuficiência renal, e expectativa de vida mais longa
- Os achados laboratoriais na DRPAD são devidos a:
 - Cistos, que podem ocorrer no fígado, no ovário, no pâncreas, no baço e no SNC
 - Aneurismas intracranianos associados que causam hemorragia cerebral e morte em > 10% dos pacientes.

► Nefronoftise familiar (autossômica recessiva)

- Esse tipo é habitualmente mais grave e torna-se manifesto em uma fase mais precoce; poucos sobreviventes alcançam a idade adulta

- Ocorrem cistos na medula, na borda do córtex, com retração bilateral dos rins.

► Rim cístico medular

- Ocorre traço autossômico dominante com rins pequenos bilaterais
- Essa condição aparece pela primeira vez na idade adulta e é clinicamente mais leve do que a nefronoftise
- A insuficiência renal é inevitável.

► Rim esponjoso medular

- Os achados são devidos às complicações (p. ex., cálculos em $\leq 50\%$ dos casos; infecção; hematúria)
- A doença é assintomática, não progressiva, e a insuficiência renal é rara.

► Outras condições hereditárias (associadas a cistos renais)

- Doença de Von-Hippel-Lindau, esclerose tuberosa
- Forma adquirida: cistos simples devido ao processo de envelhecimento; podem ser observados múltiplos cistos devido a fármacos, hormônios, insuficiência renal crônica de qualquer etiologia e $\leq 90\%$ dos pacientes submetidos à diálise (por > 10 anos)
- Podem apresentar poliúria, perda de sal, insuficiência renal progressiva, hipertensão arterial, retardo do crescimento. A anemia da insuficiência renal é menos grave do que em outros tipos de doença renal. Pode ocorrer policitemia, visto que a produção de eritropoetina pode estar aumentada
- Poliúria é comum
- A hematúria pode ser macroscópica e episódica, ou pode ser um achado microscópico incidental
- A proteinúria, que é leve (< 1 g por 24 h), ocorre em cerca de um terço dos pacientes
- Pode haver cálculos renais associados ($\leq 30\%$ dos pacientes com DRPAD)
- É frequente a ocorrência de infecção urinária superposta (33% dos pacientes)
- Ocorre morte dentro de 5 anos, após a elevação da ureia para 50 mg/dℓ (33% dos pacientes)
- A morte ocorre habitualmente nos primeiros meses de vida ou na meia-idade, quando a nefrosclerose do envelhecimento ou a pielonefrite esgotaram as reservas renais
- Observa-se uma incidência aumentada de gota em pacientes com rins policísticos
- O diagnóstico pré-natal é possível com DNA obtido por amniocentese ou amostra das vilosidades coriônicas
- O diagnóstico é habitualmente estabelecido por ultrassonografia; a RM e a TC são exames mais sensíveis.

► Leitura sugerida

Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2004;350:151.

Nefrite hereditária

- Esse distúrbio é classificado em dois tipos:
 - Doença de Fabry
 - Síndrome de Alport: a doença do colágeno do tipo IV familiar ligada ao X associada a surdez nervosa e defeitos do cristalino é rara, estando o gene localizado no Xq13. Caracteriza-se por hematúria glomerular com complemento normal; ocorre síndrome nefrótica em 45% dos casos. A doença renal evolui para DRET
- Biopsia renal, mostrando alterações de ME nas MBG e imuno-histoquímica da biopsia cutânea
- O diagnóstico pré-natal e pré-sintomático baseia-se na análise de ligação e estudos gênicos diretos em famílias previamente testadas.

Rins em ferradura

- Essa condição envolve a fusão dos dois rins na linha média, habitualmente no polo inferior; habitualmente associada à má rotação e a outras anormalidades de desenvolvimento (p. ex., síndrome de Turner)
- Ocorrem achados laboratoriais devido a complicações da obstrução ureteral (p. ex., pielonefrite, cálculos renais).

► DOENÇAS DO SISTEMA URINÁRIO

Cálculos

► Definição

- As partículas cristalinas de consistência dura na urina são comumente denominadas cálculos renais
- O oxalato de cálcio isoladamente (urina ácida) ou com fosfato é componente dos cálculos renais em 85% dos homens e 70% das mulheres. Os cálculos de fosfato de cálcio se formam quando há hipercalcúria, hipocitratúria e urina alcalina (Figura 8.3)
- Hipercalcúria idiopática: cerca de 50% dos pacientes (Tabela 8.11)
- Cálculos de estruvita (cálculos coraliformes): 10 a 15% dos cálculos. Ocorrem apenas nas infecções urinárias causadas por bactérias que degradam ureia, como espécies de *Proteus* ($> 50\%$ dos casos; entretanto deve-se excluir a possibilidade de *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*), e em pacientes com urina persistentemente alcalina (Mg, NH_3 , Ca_3 , PO_4). Os cálculos coraliformes devem ser cultivados.

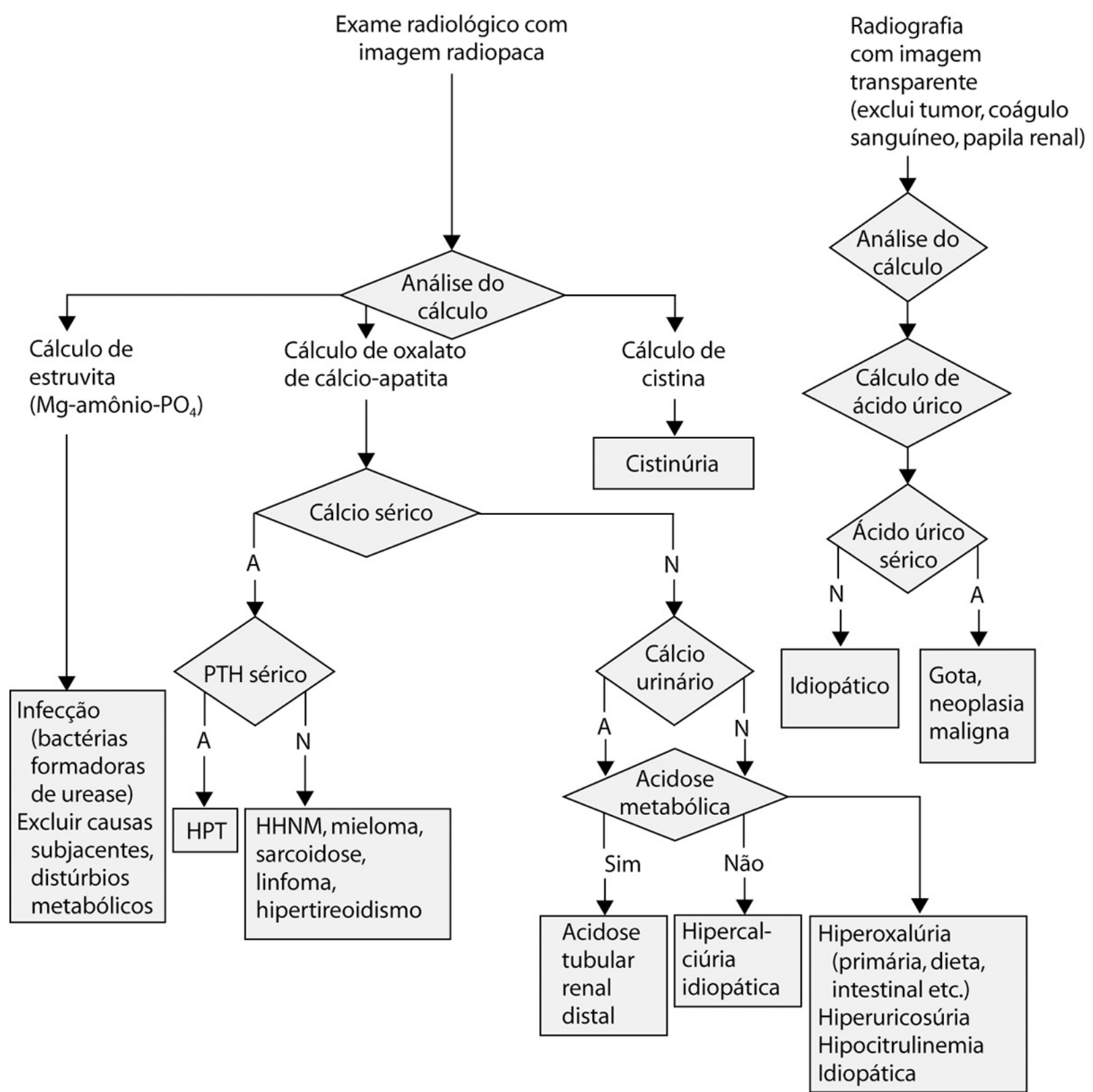


Figura 8.3 Algoritmo para o diagnóstico dos cálculos renais, conforme revelado por dor no flanco, cólica renal, hematuria, febre e achados no exame de urina. (A, aumentado; N, normal; PTH, paratormônio; HPT, hiperparatireoidismo; HHNM, hipercalcemia humoral de neoplasia maligna.)

Tabela 8.11	Comparação dos tipos de hipercalcúria idiopática.		
	Reabsortiva	Absortiva	Renal
Devido a	Hiperparatireoidismo primário	Aumento primário da absorção intestinal; reabsorção autossômica	Tubular renal anormal dominante
Frequência	Menos comum	Mais comum	1/10 da ocorrência do tipo absortivo
Urina de 2 h após jejum			
Cálcio	30 mg	< 20 mg	Aumentado
Razão cálcio/creatinina	> 0,15	< 0,15	> 0,15

► Quando suspeitar

- Vinte a 30% dos pacientes apresentam:
 - Doenças ósseas – destrutivas (p. ex., tumor metastático) ou osteoporose (p. ex., imobilização, doença de Paget, síndrome de Cushing)
 - Síndrome leite-álcali (Burnett)
 - Hipervitaminose D
 - Sarcoidose
 - ART – tipo I (hipercalcúria, urina muito alcalina, cálcio sérico geralmente normal)
 - Hipertireoidismo
 - Gota: 25% dos pacientes com gota primária e 40% daqueles com distúrbios proliferativos da medula óssea apresentam cálculos. Os cálculos precedem os sintomas articulares em 40% dos casos
- Ocorre hiperparatireoidismo primário em cerca de 5% dos pacientes com nefrolitíase; 50 a 75% dos pacientes com hiperparatireoidismo apresentam cálculos renais
- Pacientes com urina mais ácida do que o normal, frequentemente < 5,5 (p. ex., pacientes com diarreia crônica, ileostomia), formam apenas cálculos na urina persistentemente ácida
- Oxalato em 65% dos cálculos; entretanto, a hiperoxalúria é uma causa relativamente rara desses cálculos e pode ser primária ou secundária
- Ácido úrico é encontrado em 5% dos cálculos. Cinquenta por cento dos pacientes com cálculos urinários apresentam níveis séricos e urinários normais de ácido úrico
- Os cálculos de cistina (1 a 2% dos cálculos) se formam quando a urina contém > 300 mg/dia de cistina na cistinúria familiar congênita. Os cálculos constituídos apenas de cistina formam-se somente nos homozigotos, que tendem a apresentar cálculos coraliformes obstrutivos bilaterais com insuficiência renal associada
- A glicinúria hereditária é um distúrbio familiar raro associado a cálculos renais

- Pacientes com anormalidades anatômicas, como obstrução das vias urinárias.

► Crianças com cálculo

- As infecções respondem por 13 a 40% dos cálculos
- A hipercalcúria é a causa não infecciosa mais comum (sobretudo idiopática, mas também causada por ATR distal e terapia com furosemida, prednisona ou ACTH)
- A oxalúria responde por 3 a 13% dos cálculos
- Os cálculos de ácido úrico representam 4% dos casos
- Cistinúria é encontrada em 5 a 7% das crianças com cálculos
- Ocorre hipocitraturia em 10% das crianças com cálculos
- Xantina é encontrada em crianças com erros inatos no metabolismo
- Deficiência da enzima adenina fosforribosiltransferase.

► Achados laboratoriais

- Coleta de duas amostras de urina de 24 h e bioquímica de rotina do sangue para excluir distúrbios subjacentes. A TC helicoidal é a modalidade de imagem preferida com S/E de 96%/100%; a S/E da ultrassonografia é de 61%/96%
- A cristalúria é útil para o diagnóstico quando existem cristais de cistina (que ocorrem apenas na cistinúria homocigota ou heterocigota) ou de estruvita. O teste com cianeto-nitroprussiato é positivo (podem ocorrer resultados falso-positivos se o paciente estiver usando fármacos contendo enxofre). O achado de cristais de oxalato de cálcio, fosfato e ácido úrico deve levantar a suspeita sobre a possível causa de cálculos, mas esses cristais podem ser encontrados na urina normal
- Hematúria microscópica é encontrada em 80% dos pacientes
- Pode ocorrer leucocitose se houver infecção ou estresse
- Na cólica renal, ocorrem hematúria e proteinúria e a contagem de leucócitos está aumentada por causa da infecção associada.

► Leitura sugerida

Curhan GC. A 44-year old woman with kidney stones. *JAMA*. 2005;293:1107.

■ Carcinoma da pelve renal e ureter, leucoplaquia

- Existe hematúria
- Associação de cálculos renais
- Associação de infecção urinária
- O exame citológico do sedimento urinário à procura de células malignas pode ser falso-negativo em 20% dos pacientes.

■ Epididimite⁴⁸

► Definição

- Epididimite consiste em inflamação do epidídimo
- A epididimite pode ser classificada em aguda ou crônica. A forma aguda é causada por DST ou por infecções geniturinárias. A forma crônica persiste por mais de 6 semanas e caracteriza-se por inflamação, mesmo na ausência de infecção. O diagnóstico diferencial precisa levar em conta outras fontes de dor escrotal, como câncer testicular, varicocele ou cisto no epidídimo.

► Quando suspeitar

- Homens com dor testicular unilateral, habitualmente de início gradual. A bolsa escrotal pode tornar-se avermelhada, quente e intumescida
- Com frequência, a epididimite sexualmente transmitida é acompanhada de uretrite assintomática
- É mais provável que a epididimite de causas não sexuais ocorra em homens com mais de 35 anos de idade e esteja associada a instrumentação ou cirurgia recente das vias urinárias ou anormalidades anatômicas
- Nas crianças, a epididimite pode ocorrer após infecção por enterovírus, adenovírus ou *Mycoplasma pneumoniae*.

► Achados laboratoriais

- Em homens sexualmente ativos com menos de 35 anos idade, *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* são os agentes etiológicos mais frequentes. Infecções combinadas por ambos os agentes são mais frequentemente encontradas do que as infecções exclusivamente por *N. gonorrhoeae*
- Em homens com mais de 35 anos de idade, é provável identificar microrganismos entéricos gram-negativos. Os patógenos menos comuns incluem *Ureaplasma*, *Mycobacterium tuberculosis* (embora apenas 35% tenham história pregressa de TB), citomegalovírus (CMV) ou *Cryptococcus* (pacientes soropositivos para HIV)
- Nos meninos antes da puberdade, *E. coli* é uma causa comum
- A Figura 8.4 apresenta um algoritmo para o diagnóstico de uretrite em homens de acordo com o agente causal.

► Leitura sugerida

Doble A, Taylor-Robinson D, Thomas BJ, et al. Acute epididymitis: a microbiological and ultrasonographic study. *Br J Urol*.1989; 63:90–94.
Hawkins DA, Taylor-Robinson D, Thomas BJ, Harris JR. Microbiological survey of acute epididymitis. *Genitourin Med*. 1986; 62:342–344.
Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep*. 2006; 55:1–94.

■ Fibrose retroperitoneal

- Doença rara caracterizada pela proliferação de tecido fibroso no retroperitônio, resultando em bloqueio dos ureteres.

► Causas

- Primária (70% dos casos)
 - Hamartoma linfoide angiomatoso
- Secundária (30% dos casos)
 - Infecção
 - Traumatismo
 - Doença do tecido conjuntivo

- Aneurisma aórtico
- Irradiação
- Fármacos (p. ex., metisergida; também metildopa, ergotamina, fenacetina, hidralazina, propranolol).

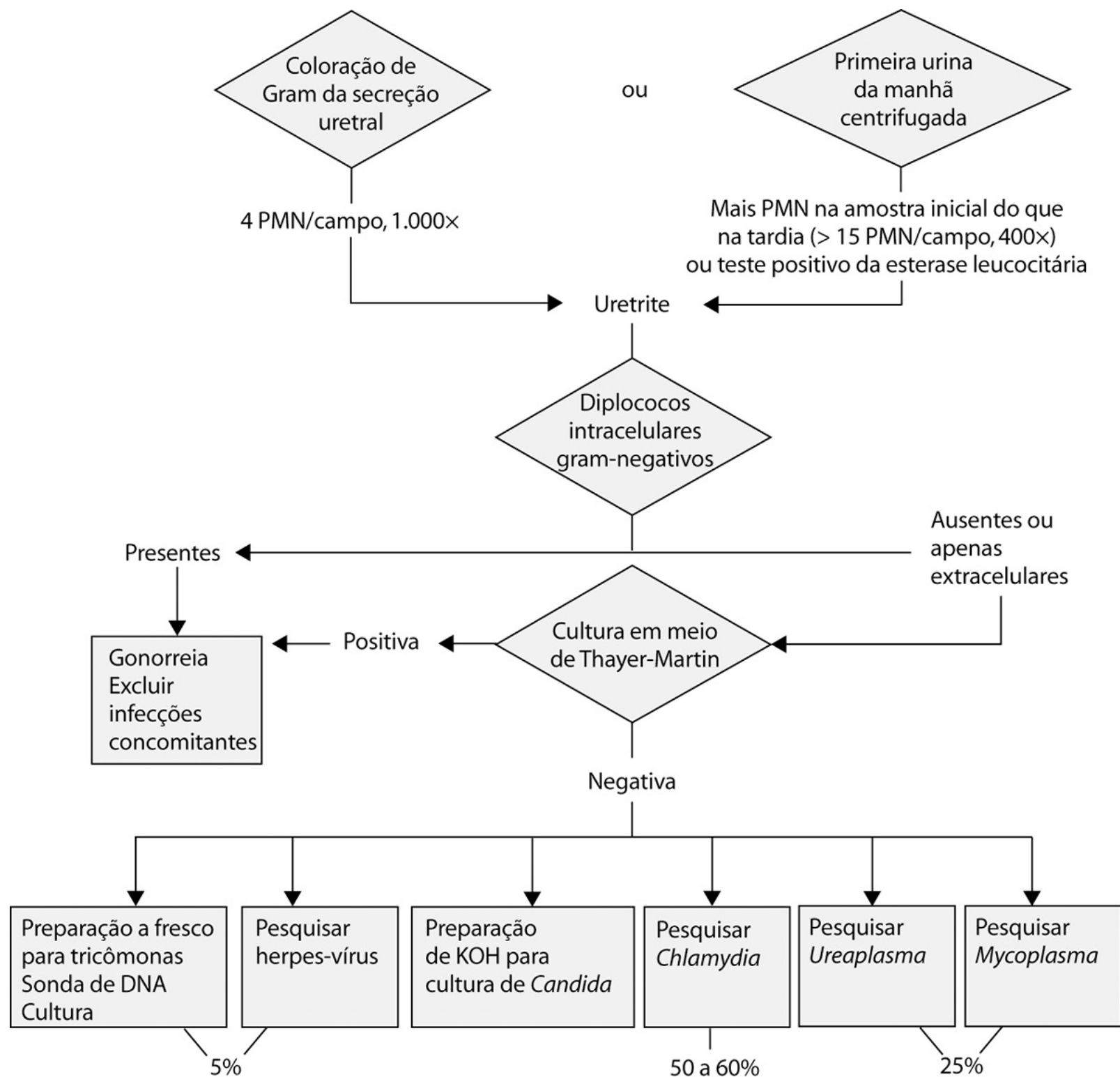


Figura 8.4 Algoritmo para o diagnóstico de uretrite em homens.

► Achados laboratoriais

- Aumento da VHS
- Os pacientes apresentam anemia, leucocitose e elevação da VHS
- Em certas ocasiões, ocorre eosinofilia
- As proteínas séricas e a razão A/G estão normais; se o indivíduo estiver cronicamente enfermo, a proteína total pode estar diminuída, enquanto as gamaglobulinas podem estar aumentadas
- Achados laboratoriais consequentes à obstrução ureteral.

Hematúria

► Definição

- O termo *hematúria* consiste no achado de > 2 eritrócitos por CGA no exame de urina. Não deve ser confundido com a hemoglobinúria, um termo reservado para o achado de Hb livre na urina (ver Hemoglobinúria, a seguir)
- A hematúria pode ser macroscópica – visível como urina vermelha – ou microscópica – detectada por fita reagente (ver Capítulo 2). Pode ser classificada como de origem glomerular ou não glomerular. A centrifugação separa a hematúria verdadeira (existência de eritrócitos no sedimento) da coloração por pigmento, como Hb (sedimento normal, sobrenadante colorido).

► Quando suspeitar

- Além dos pacientes com hematúria microscópica ou achado acidental de eritrócitos durante um exame de urina de rotina, hematúria deve ser especificamente pesquisada durante a triagem para possível diagnóstico de doenças do trato GU. Além disso, pode ser útil em pacientes que fazem uso de anticoagulantes orais e com INR elevado (ver Capítulo 2) (mesmo nesses pacientes, é necessário investigar outra fonte de hematúria). A hematúria microscópica tem um amplo diagnóstico diferencial, desde causas totalmente benignas até uma doença potencialmente fatal, como neoplasia maligna do trato GU
- Outras causas de hematúria isolada incluem cálculos, traumatismo, prostatite, traço ou doença falciforme, TB ou infecção por *Schistosoma haematobium*. A cistite aguda ou a uretrite em mulheres pode causar hematúria macroscópica. Hipercalcúria e hiperuricosúria também são fatores de risco para a hematúria isolada inexplicada
- O termo *hematúria familiar benigna* ou *recorrente* refere-se à hematúria recorrente assintomática que não se acompanha de proteinúria ou outras anormalidades laboratoriais. A hematúria persistente ou recorrente, mesmo quando apenas microscópica, deve ser investigada, particularmente em pacientes com > 50 anos de idade. Outros membros da família podem ser afetados. A condição desaparece espontaneamente.

► Achados laboratoriais

- O exame mais importante na avaliação da hematúria é o exame microscópico da urina. Com frequência, distingue o sangramento glomerular do não glomerular. Em casos de hematúria persistente e na ausência de etiologia óbvia, podem-se solicitar exames de imagem, citologia urinária, cistoscopia ou, até, biópsia renal

- Exame de urina (ver também o Capítulo 2):
 - O teste com fita reagente é positivo para eritrócitos, hemoglobina ou mioglobina. A proteinúria também é detectada pelo teste com fita reagente. Proteinúria de 2+ associada à hematúria microscópica indica doença glomerular. O achado de leucócitos sugere inflamação ou infecção
 - O sedimento urinário centrifugado deve ser examinado ao microscópio com lente seca e sob grande aumento. Observe que < 3% dos indivíduos normais têm \geq 3 eritrócitos por CGA. O achado de eritrócitos ou cilindros de Hb indica que o sangue é de origem glomerular. As causas mais comuns de hematúria glomerular isolada incluem nefropatia por IgA, nefrite hereditária (síndrome de Alport) e doença da membrana basal fina. O achado de coágulos afasta uma origem glomerular. Grandes coágulos espessos indicam origem vesical; pequenos coágulos filamentosos indicam doença das vias urinárias superiores
 - A coloração imunocitoquímica para detecção da proteína de Tamm-Horsfall humana é positiva em > 80% dos eritrócitos de origem renal e < 13,1% dos eritrócitos de origem não renal.

Limitações

- Causas de resultados falso-positivos (sobretudo nos testes com fita reagente)
 - Sangramento vaginal (menstruação)
 - Doença viral
 - Bacteriúria
 - Síndrome da fralda vermelha
 - Fármacos e substâncias (rifampicina, fenolftaleína, iodetos, brometos, cobre, agentes oxidantes, permanganato)
 - Alimentos (beterrabas, amora, ruibarbo)
 - Pigmentúria (mioglobina, porfirina, hemoglobina)
 - Sêmen na urina
 - Traumatismo
 - Exercício vigoroso antes da coleta da urina
 - Facticia
 - pH > 9
- Causas de resultados falso-negativos
 - Agentes redutores (vitamina C em altas doses)
 - pH < 5,1.

► Leitura sugerida

Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med*. 2003;348:2330–2338.

Hemoglobinúria

► Definição

- Hemoglobinúria consiste no achado de Hb livre na urina. O limiar renal para hemoglobinúria é de 100 a 140 mg Hb/dℓ de plasma Hb
- A Hb livre que passa diretamente pelos glomérulos no ultrafiltrado é relativamente incomum. Com mais frequência, os eritrócitos penetram nas vias urinárias e sofrem graus variáveis de lise. Entretanto, as condições que resultam em hemólise intravascular também podem provocar hemoglobinúria, visto que toda a haptoglobina plasmática disponível é ligada pela Hb. A hemoglobina é prontamente absorvida pelos túbulos proximais pelos dímeros dissociados e sofre catabolismo a ferritina. Por sua vez, a ferritina é desnaturada a hemossiderina, que pode ser encontrada na urina em casos de hemoglobinúria prolongada grave.

► Causas

- Parasitos (malária, febre de Oroya)
- Certas infecções (*Clostridium perfringens* [anteriormente conhecido como *Clostridium welchii*], *E. coli*, bacteriemia de sangue transfundido, *Bartonella*)
- Reações transfusionais incompatíveis (ver Transfusão de hemoderivados, no Capítulo 10)
- Anemias hemolíticas associadas à hemólise intravascular
 - Hemoglobinúria paroxística noturna (ver Capítulo 10)
 - Hemoglobinúria paroxística ao frio
 - Anemias hemolíticas microangiopáticas: púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemoliticourêmica (ver Capítulo 10), próteses valvares cardíacas ou grave lesão de valvas nativas, sobretudo aórtica
 - Anemias hemolíticas autoimunes graves (ver Capítulo 10)
 - Sensibilidade à feijões fava, deficiência de G6PD e outras hemoglobinopatias (ver Capítulo 10)
 - Esferocitose hereditária grave
- CID (ver Capítulo 10)
- Infusão ou irrigação da bexiga com soluções hipotônicas
- Queimaduras térmicas
- Acidose diabética
- Substâncias químicas (naftaleno, sulfonamidas)
- Exercício vigoroso, incluindo hemoglobinúria de marcha
- Infarto renal.

► Quando suspeitar

- Pacientes com urina de coloração vermelha, porém sem eritrócitos no sedimento urinário, particularmente quando existe história sugestiva de hemólise intravascular.

► Exames laboratoriais

- Teste com fita reagente positivo para eritrócitos na urina, porém com sedimento normal
- Hb medida tanto na urina quanto no plasma por métodos espectrofotométricos
- Pesquisa de causa subjacente, particularmente hemólise intravascular
- Nível sérico elevado de bilirrubina conjugada
- Nível sérico diminuído de haptoglobina

- Excreção urinária elevada de urobilinogênio
- Hemossiderina urinária nos casos graves e prolongados.

► Limitações

- Podem ocorrer resultados falso-positivos nas seguintes circunstâncias:
 - Hematúria com lise dos eritrócitos da urina, se a urina não for prontamente processada
 - Outros pigmentos (mioglobina, porfirina), que podem conferir o aspecto visual de hemoglobinúria
 - Teste com fita reagente falso-positivo quando há pus, iodetos ou brometos na amostra de urina.

■ Leucoplaquia da pelve renal

- Ocorrem metástases para os rins em cerca de 12% dos pacientes com câncer, mais comumente de pulmão, mama, ovário, intestino e outros cânceres sólidos. Mais de 30% dos pacientes com linfomas apresentam comprometimento renal
- O bloco celular ou o esfregaço de Papanicolaou da urina podem revelar queratina ou células escamosas queratinizadas
- Podem ser detectados tumores de alto grau (aneuploides) por citometria de fluxo do DNA em > 90% dos casos.

■ Oxalose

- Distúrbio metabólico raro, resultando em oxalato excessivo
- Pode ser herdada (autossômica recessiva) ou adquirida.

► Secundária

- Causas
 - Oxalato aumentado na dieta (p. ex., vegetais de folhas verdes, chocolate, chá)
 - Ingestão de precursores do oxalato (p. ex., ácido ascórbico, etilenoglicol)
 - Anestesia com metoxiflurano
 - Doenças primárias do íleo com má absorção (p. ex., *bypass* (derivação) cirúrgica, doença de Crohn, pancreatite), causando absorção aumentada de oxalato da dieta
- Os valores urinários de oxalato variam habitualmente entre 50 e 100 mg por 24 h.

► Primária (tipos 1 e 2)

- Distúrbios hereditários autossômicos recessivos e raros do metabolismo do glioxilato, causando litíase renal recorrente de oxalato de cálcio, nefrocalcinose e uremia
- O nível urinário de oxalato é habitualmente > 100 mg por 24 h, a não ser que a função renal esteja diminuída.

► DOENÇAS DO SISTEMA URINÁRIO E DA PRÓSTATA

■ Distúrbios de bexiga

■ Câncer de bexiga

► Definição

- Esse câncer epitelial de células transicionais ocorre na bexiga. Com menos frequência, pode desenvolver-se na pelve renal, no ureter ou na uretra.

► Quando suspeitar

- Pacientes com mais de 40 anos de idade, mais comumente homens com história de tabagismo (cigarro), que apresentam hematúria indolor (ver anteriormente) ou sintomas vesicais irritativos (polaciúria, urgência, disúria)
- O diagnóstico definitivo é estabelecido por avaliação endoscópica, que inclui visualização com biópsia das lesões suspeitas e exame citológico.

► Achados laboratoriais

- Sedimento urinário: presença de hematúria (> 3 eritrócitos por CGA) durante a micção. Não há outras anormalidades no sedimento urinário. A urina deve ser mantida em temperatura ambiente e examinada nos 30 min seguintes à sua coleta
- Citologia: já foram elaborados numerosos marcadores urinários, que são utilizados principalmente para fins de vigilância. Seus benefícios em termos de mortalidade e sua custo-efetividade ainda não foram determinados. Recentemente, foi realizado um estudo de 3 anos de duração para estabelecer o valor da triagem com marcadores genéticos urinários.

► Leitura sugerida

Getzenberg RH. Urine-based assays for bladder cancer. *Laboratory Medicine*. 2003;34:613–617.

■ Distúrbios de próstata⁴⁹

■ Câncer de próstata

► Definição

- O câncer de próstata é um tipo de câncer que se desenvolve na próstata. A maioria tem crescimento lento, porém alguns casos podem ser mais agressivos
- A incidência do câncer de próstata nos EUA (2001 a 2005) é de 0,158%. A evolução do câncer de próstata é tão lenta que a maioria dos homens morre de outras causas antes de a doença se tornar clinicamente avançada
- Embora recomendado como exame anual para fins de rastreamento, o PSA com TR (toque retal) tem pouco ou nenhum benefício comprovado na redução da taxa de mortalidade da doença, e a detecção da doença é maior do que por assistência médica habitual sem triagem (menos de um em cada três homens com nível elevado de PSA apresenta câncer de próstata detectado na biópsia).

► Quando suspeitar

- Os sinais e sintomas de câncer de próstata podem incluir dor, dificuldade na micção, problemas durante a relação sexual ou disfunção erétil. Outros sinais e sintomas podem desenvolver-se potencialmente durante os estágios mais avançados da doença

- Para os sintomáticos, recomenda-se um teste para antígeno prostático específico (PSA) sérico. A obtenção de níveis elevados de PSA indica a realização de mais exames para câncer de próstata (Figura 8.5).

► Achados laboratoriais

- O teste do PSA tem relativamente pouca sensibilidade (70 a 80%) e pouca especificidade (60 a 70%) no ponto de corte tradicional de 4,0 ng/mL. Além disso, o valor preditivo positivo global para um nível de PSA > 4,0 ng/mL é de apenas 30% (o padrão-ouro para o estabelecimento de diagnóstico é a biopsia de próstata)
- Para níveis de PSA entre 4,0 e 10,0 ng/mL, o valor preditivo positivo (VPP) é de 25%, e para níveis de PSA > 10,0 ng/mL, o VPP é de 42 a 64%
- Dentro da “zona cinza” do PSA (4,0 a 10,0 ng/mL), foi constatado que 75% dos cânceres de próstata são confinados ao órgão e potencialmente curáveis
 - Com frequência, os níveis de PSA na zona cinza tornam-se normais em testes subsequentes, de modo que é aconselhável confirmar valores elevados do PSA antes de prosseguir para a biopsia de próstata
 - Dentro da zona cinza, a razão entre PSA livre e total tende a ser mais baixa nos homens com a doença
- Podem ocorrer elevações transitórias dos níveis de PSA com:
 - Flutuações fisiológicas (p. ex., pós-ejaculação)

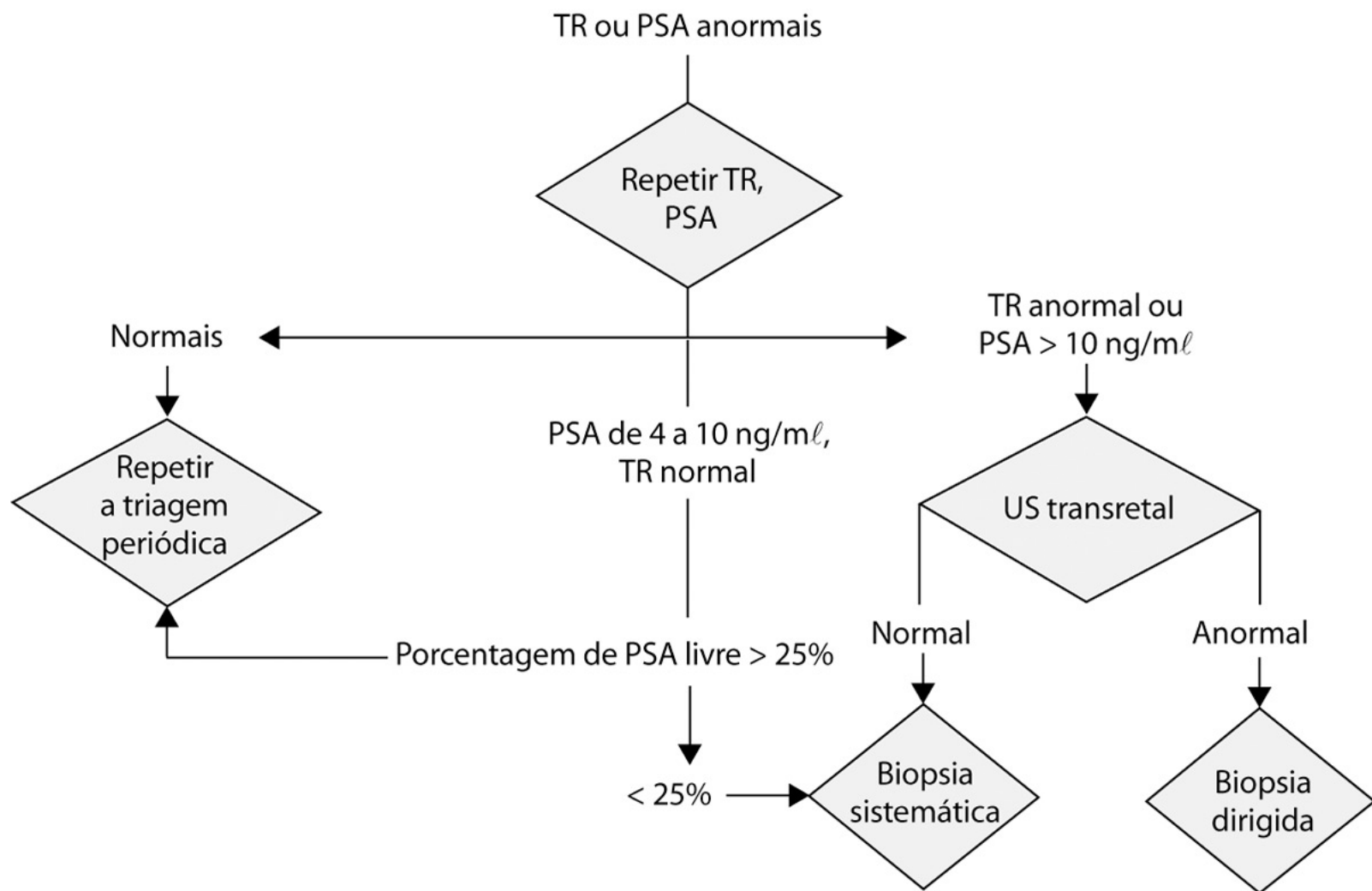


Figura 8.5 Algoritmo para triagem do câncer de próstata (TR, toque retal; PSA, antígeno prostático específico; US, ultrassonografia).

- Manipulação da próstata (p. ex., biopsia com agulha, ressecção transuretral, citoscopia, ciclismo vigoroso, toque retal, radioterapia, cateter de demora, uso de certos fármacos – por exemplo, testosterona)
- Condições prostáticas não cancerosas (p. ex., prostatite, retenção urinária aguda, HPB, isquemia prostática).

► Monitoramento da doença diagnosticada:

Para o câncer de próstata diagnosticado, o estágio da doença pode ser monitorado pelo acompanhamento dos níveis de PSA (expressos em ng/mL)

- < 4: limitado ao órgão
- 4 a 10: metástases ósseas raras
- > 10: > 50% apresentam doença extracapsular
- > 50: a maioria apresenta linfonodos positivos
- > 100: indicação de metástases ósseas (acurácia > 90%, sensibilidade de 66%, especificidade de 96%, VPP de 73%).

► Leitura sugerida

Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009; 360:1310–1319.

Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279:1542–1547.

Crawford ED, DeAntoni EP, Etzioni R, et al. Serum prostate-specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a national community-based program. The Prostate Cancer Education Council. *Urology.* 1996;47:863–869.

Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003;289:2695–2700.

Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59:225–249.

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009; 360:1320–1328.

Estado pós-vasectomia

► Definição

- Após a realização de vasectomia, efetua-se uma série de análises do sêmen por um período definido para estabelecer o sucesso ou o fracasso do procedimento. A constatação de azoospermia em uma amostra de sêmen constitui uma evidência definitiva de vasectomia bem-sucedida.

► Quem deve ser avaliado?

- Pacientes após vasectomia. Cerca de quatro em cada cinco pacientes apresentam azoospermia depois de 3 meses e 20 ejaculações. Entretanto, esse período será menor se as ejaculações forem mais frequentes ou se o paciente for mais idoso
- Em uma pequena porcentagem de casos, pacientes pós-vasectomia apresentam consistentemente espermatozoides imóveis, refletindo, possivelmente, demora indevida entre a ejaculação e o exame laboratorial. A repetição do teste depois de 1 e 2 meses pode confirmar a azoospermia, porém o achado contínuo de raros espermatozoides imóveis nessa ocasião provavelmente não tem importância clínica.

► Achados laboratoriais

- Deve-se examinar uma amostra recente na microscopia de contraste de fase direta (25 a 50 campos de grande aumento). Se nenhum espermatozoide for visualizado na lâmina inicial, deve-se examinar uma amostra centrifugada
- Se houver espermatozoides móveis por ocasião da verificação de 3 meses, deve-se efetuar outro teste dentro de 1 a 2 meses, e novamente se houver necessidade. Caso sejam ainda observados espermatozoides móveis dentro de 3 meses após o procedimento, com mais de 20 ejaculações, deve-se considerar o fracasso da vasectomia.

► **Leitura sugerida**

Barone MA, Nazerali H, Cortes M, et al. A prospective study of time and number of ejaculations to azoospermia after vasectomy by ligation and excision. *J Urol.* 2003;170:892–896.
Griffin T, Tooher R, Nowakowski K, Lloyd M, Madden G. How little is enough? The evidence for post-vasectomy testing. *J Urol.* 2005;174:29–36.

■ **Hiperplasia prostática benigna (HPB)**

► **Definição**

- A HPB consiste no aumento da próstata em consequência de hiperplasia do estroma e células epiteliais prostáticas. Resulta na formação de grandes nódulos distintos na região periuretral da próstata.

► **Quando suspeitar**

- Os candidatos são homens, geralmente de mais de 30 anos de idade, com sinais e sintomas moderados a importantes referentes ao sistema urinário inferior, diminuição do fluxo urinário máximo e aumento de volume da próstata
- A obtenção de uma anamnese, o exame físico (incluindo exame de toque retal da próstata) e o exame de urina (para infecção urinária e hematúria) são aconselháveis para excluir outros distúrbios ou doenças mais graves passíveis de causar sintomas semelhantes aos da HPB (cálculos vesicais, câncer de próstata ou de bexiga)
- O antígeno prostático específico (PSA, do inglês, *prostate specific antigen*) sérico, o fluxo urinário máximo e o volume de urina residual pós-miccional são medidas úteis na maioria dos homens com suspeita de HPB, embora sejam consideradas opcionais pela American Urologic Association.

► **Achados laboratoriais**

- Antígeno prostático específico (PSA) sérico: em 20% dos pacientes com HPB, o nível sérico de PSA é maior do que o valor de corte amplamente usado de 4,0 ng/mL a 10 ng/mL. Com efeito, a HPB é uma causa mais comum de níveis elevados de PSA do que o câncer de próstata. O nível sérico de PSA e o volume da próstata exibem uma relação log-linear, embora seja incerto o valor preditivo a longo prazo dos níveis basais de PSA para o desenvolvimento de sinais e sintomas referentes ao sistema urinário inferior importantes.

► **Leitura sugerida**

Carter HB, Landis P, Wright EJ, Parsons JK, Metter EJ. Can a baseline prostate specific antigen level identify men who will have lower urinary tract symptoms later in life? *J Urol.* 2005; 173:2040–2043.

Hochberg DA, Armenakas NA, Fracchia JA. Relationship of prostate-specific antigen and prostate volume in patients with biopsy proven benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2000; 45:315–319.

Jacobsen SJ, Girman CJ, Lieber MM. Natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2001; 58:5–16.

Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1999; 53:581–589.

■ **Priapismo**

► **Definição**

O priapismo consiste em ereção prolongada e dolorosa do pênis (mais de 4 h), na ausência de excitação sexual. Trata-se de uma emergência clínica, que exige tratamento urológico para aspiração do sangue ocluído dos corpos cavernosos. As complicações potenciais – isquemia, trombose ou lesão vascular – são comprometimento da função erétil ou impotência.

► **Quando suspeitar**

Embora os mecanismos neurológicos e vasculares subjacentes ao priapismo não estejam bem elucidados, as causas podem ser classificadas em seis categorias principais:

- Doença tromboembólica (doença ou traço falciforme, policitemia, tromboflebite pélvica)
- Doenças infiltrativas (p. ex., leucemia, carcinoma de bexiga ou de próstata)
- Traumatismo peniano
- Infecção do SNC (p. ex., sífilis, TB) ou lesão da medula espinal ou anestesia
- Injeções intracavernosas para tratamento da disfunção erétil (papaverina, alprostadil, fentolamina)
- Outros medicamentos: anti-hipertensivos, antipsicóticos (p. ex., clorpromazina, clozapina), antidepressivos (particularmente trazodona), anticoagulantes, testosterona, heparina, substâncias psicoativas (álcool etílico, cocaína, maconha, cantaridina).

Outras causas incluem prostatite e sangramento peritoneal. Os inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 (PDE5) (sildenafil, tadalafila, vardenafila) só raramente foram implicados.

► **Achados laboratoriais**

- Pode-se utilizar a determinação da P_O2 intracorporal para diferenciar o priapismo de baixo fluxo (mais perigoso) do priapismo de alto fluxo (que é uma emergência clínica menos grave).

► **Leitura sugerida**

Akinola NO, Stevens SM, Franklin IM, Nash GB, Stuart J. Rheological changes in the prodromal and established phases of sickle cell vaso-occlusive crisis. *Br J Haematol.* 1992; 81:598–602.

Ballas SK, Smith ED. Red blood cell changes during the evolution of the sickle cell painful crisis. *Blood.* 1992; 79:2154–2163.

■ **Prostatite**

► **Definição**

- A prostatite refere-se, em seu sentido estrito, à inflamação histológica da próstata, embora o termo seja usado para descrever várias condições diferentes. O sistema de classificação do NIDDK de 1999 reconhece quatro categorias de prostatite:

II(I) Prostatite aguda. A via de entrada dos microrganismos é quase sempre a uretra ou a bexiga através dos ductos prostáticos, com refluxo intraprostático de urina e, algumas vezes, infecção concomitante da bexiga ou do epidídimo.

I(II) Prostatite bacteriana crônica. Esse tipo ocorre em menos de 5% dos pacientes com sintomas do sistema urinário inferior não HPB. Apesar do achado de bactérias, habitualmente o paciente está assintomático até a ocorrência de infecção vesical.

(III) Prostatite crônica/síndrome de dor pélvica crônica. Trata-se do tipo mais comum de prostatite crônica, com prevalência anual na população geral de 0,5%.

(IV) Prostatite inflamatória assintomática. Embora os pacientes não se queixem de dor geniturinária, detecta-se leucocitose durante a investigação de outras condições. A prevalência é de 6 a 19% (homens assintomáticos com leucócitos mortos no sêmen).

► **Quando suspeitar**

- Os sinais e sintomas sugestivos de prostatite incluem dor, alterações da micção, disfunção sexual e problemas de saúde gerais (fadiga ou depressão)
- O sintoma essencial da prostatite crônica/síndrome de dor pélvica crônica é a dor pélvica ou perineal, sem evidências de infecção do sistema urinário, de mais de 3 meses de duração. A dor miofascial neurogênica pós-ejaculatória constitui uma característica essencial dessa síndrome.

► Achados laboratoriais

- Prostatite aguda
 - O hemograma completo revela aumento da contagem de leucócitos
 - Em geral, a cultura de urina é positiva. As bactérias que causam prostatite são facilmente isoladas da urina (a massagem prostática está contraindicada quando existe a suspeita de prostatite aguda, visto que pode induzir sepse). Os microrganismos isolados são, em geral, aqueles que causam infecção urinária e uretrite: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Serratia* e *Staphylococcus aureus*
 - Os leucócitos são encontrados no sedimento urinário centrifugado da última porção de uma amostra de urina
- Prostatite bacteriana crônica
 - Utilizando o teste de quatro copos de Stamey com valor basal estabelecido de bacteriúria ($< 10^3/m\ell$), deve-se suspeitar de prostatite crônica se a contagem de leucócitos na secreção prostática for > 12 por campo de grande aumento
 - Prostatite crônica é provável se a contagem de leucócitos for > 20 por campo de grande aumento
 - Embora as culturas de urina ou das secreções prostáticas sejam quase sempre positivas, as culturas negativas não excluem necessariamente a possibilidade de prostatite bacteriana crônica
- Prostatite crônica/síndrome de dor crônica pélvica
 - Embora não exista exame complementar definitivo para essa síndrome, o líquido prostático revela habitualmente > 10 leucócitos mortos por campo de grande aumento (CGA) no tipo inflamatório da síndrome (categoria IIIA). No tipo não inflamatório (categoria IIIB) não há leucócitos
 - As culturas de urina, sêmen e líquido prostático são negativas. O achado de numerosos macrófagos repletos de lipídios é sugestivo.

► Leitura sugerida

Korrovits P, Ausmees K, Mändar R, Punjab M. Prevalence of asymptomatic inflammatory (National Institutes of Health Category IV) prostatitis in young men according to semen analysis. *Urology*. 2008; 71:1010–1015.

Luzzi GA. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain in men: aetiology, diagnosis and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002; 16:253–256.

Schaeffer AJ. Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med*. 2006; 355:1690–1698.

Schaeffer AJ. Epidemiology and evaluation of chronic pelvic pain syndrome in men. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 31:S108–111.

► TUMORES DO RIM

■ Carcinoma de células renais

► Definição

- O carcinoma de células renais origina-se no túbulo proximal; $\leq 80\%$ são do tipo de células claras
- Mesmo na ausência da dor lombar clássica, massa no flanco e hematuria, deve-se excluir o carcinoma de células renais se o paciente apresentar esses achados laboratoriais inexplicados (paraneoplásicos), que estão associados a um prognóstico mais reservado.

► Achados laboratoriais

- As provas de função hepáticas apresentam alterações (na ausência de metástases para o fígado) em 40% desses pacientes (p. ex., níveis séricos elevados de ALP ou AST, prolongamento do TP e alterações dos valores das proteínas séricas)
- Hipercalcemia
- Policitemia em 5 a 10% dos pacientes, devido à produção de eritropoetina
- Trombocitose
- Reação leucemoide
- Anemia refratária e aumento da VHS
- Amiloidose
- Síndrome de Cushing
- Síndrome perdedora de sal
- Aumento dos níveis séricos de ferritina (devido à ocorrência de hemorragia dentro do tumor)
- Doença de Von Hippel-Lindau
- Citologia esfoliativa da urina para suspeita de células tumorais
- Concentração urinária aumentada de enzimas
- Achado incidental de imagem do rim.

► Limitações

- Não se recomenda a biópsia por agulha, devido à possível disseminação ao longo do trajeto da agulha, bem como à obtenção de uma taxa de resultados falso-positivos de 5% e falso-negativos $\leq 25\%$.

■ Tumor de Wilms

► Definição

- Trata-se do tumor renal mais comum na infância
- Os tumores de Wilms estão associados a uma ampla gama de anormalidades constitucionais e cromossômicas em 9 a 17% dos casos. A lesão é bilateral em 7% dos casos
- A neoplasia tem sido associada a uma mutação com perda de função de vários genes supressores tumorais
- Os tumores de Wilms são diagnosticados com base no exame histológico de amostra de biópsia ou do tumor removido cirurgicamente.

► Quando suspeitar

- Crianças entre 3 e 5 anos de idade, com massa abdominal, hematuria, dor abdominal ou hipertensão arterial.

► Achados laboratoriais

- O nível sérico de creatinina pode estar elevado

- O exame de urina pode revelar proteinúria se o tumor estiver associado a outras síndromes
- As provas de função hepática, quando anormais, sugerem metástase hepática
- Hipercalcemia pode acompanhar outras síndromes associadas
- A pesquisa para doença de Von Willebrand (ver Capítulo 10) é indicada, visto que 8% das crianças acometidas apresentam doença de von Willebrand adquirida e podem sangrar durante a cirurgia
- É interessante efetuar testes genéticos para genes supressores tumorais (genes WT1, p53, FWT1 e FWT2) e mutações nos *loci* 11.15.5.

► **Leitura sugerida**

Chintagumpala M, Muscal JA. Presentation, diagnosis, and staging of Wilms tumor. UptoDate. Rose B, ed. UptoDate Inc.; 2009.

Scott RH, Stiller CA, Walker L, Rahman N. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet.* 2006;43:705–715.

Tumores produtores de renina

- Esses hemangiopericitomas pequenos e extremamente raros do aparelho justaglomerular são habitualmente benignos. Também estão incluídos os tumores de Wilms, a produção de renina ectópica por cânceres de pulmão, pâncreas e ovário
 - A ARP está aumentada, com níveis significativamente mais altos na veia renal do lado acometido
 - A ARP mantém um ritmo circadiano, apesar de sua elevação pronunciada; responde a mudanças de postura, mas não a alterações do aporte de sódio
 - O aldosteronismo secundário é evidente, com condições como hipopotassemia
 - O nível de pró-renina pode ser > 50 vezes mais alto do que a renina ativa (normal = três a cinco vezes mais alto), sobretudo quando há produção de renina ectópica e no tumor de Wilms
 - As alterações laboratoriais (e a hipertensão arterial) são revertidas com a remoção do tumor.
-

45 Apresentado por Liberto Pechet, MD.

46 Apresentado por Michael Mitchell, MD.

47 Apresentado por Michael Mitchell, MD.

48 Apresentado por Charles Kiefer, PhD.

49 Apresentado por Charles Kiefer, PhD.

Distúrbios Ginecológicos e Obstétricos

Liberto Pechet e Mary Williamson

► DISTÚRBIOS GINECOLÓGICOS, 670

- Câncer do útero, 670
 - Câncer do colo do útero, 670
 - Câncer do corpo do útero, 670
 - Doença inflamatória pélvica, 672
 - Vaginose e vaginite (vaginose bacteriana, tricomoníase, candidíase vulvovaginal), 672

► GRAVIDEZ E MONITORAMENTO OBSTÉTRICO DO FETO E DA PLACENTA, 676

- Distúrbios obstétricos, 676
 - Descolamento prematuro da placenta e placenta prévia, 676
 - Embolia por líquido amniótico (LA), 676
 - Gravidez ectópica (tubária), 676
 - Gravidez múltipla, 677
 - Gravidez prolongada, 677
 - Infecções do líquido amniótico, 678
 - Morte fetal intrauterina, 679
 - Neoplasias trofoblásticas, 679
 - Parto pré-termo, 680
 - Ruptura das membranas amnióticas, 680
 - Toxemia da gravidez, 681
- Monitoramento obstétrico do feto e da placenta, 682
 - Gravidez, 682
 - Lactentes em situação de maior risco, 684

Este capítulo aborda distúrbios do sistema genital feminino: vulva, vagina e útero, inclusive anormalidades relacionadas com a menstruação. Também aborda o diagnóstico e as anormalidades da gravidez.

► DISTÚRBIOS GINECOLÓGICOS

■ Câncer do útero

■ Câncer do colo do útero

► Definição

- Esse tipo de câncer é um dos mais frequentes no sistema genital feminino. Nos EUA, a prevalência é maior em afrodescendentes e hispânicos do que em pessoas brancas, o que provavelmente está relacionado com a menor frequência de rastreamento pelo exame de Papanicolaou. O câncer do colo do útero é consequência de DST (doenças sexualmente transmissíveis) causadas por várias cepas do papilomavírus humano (HPV), sobretudo (mas não exclusivamente) pelos tipos oncogênicos 16 e 18.

► Quando suspeitar

- Pode-se suspeitar desse câncer em mulheres de 40 a 49 anos com história de atividade sexual e vários parceiros, que apresentam sangramento anormal ou após a relação sexual, ou secreção vaginal, que pode ser aquosa, mucoide ou purulenta e fétida. A ocorrência de dor pélvica ou lombar sugere doença avançada. A suspeita é alta quando o exame de Papanicolaou é anormal.

► Achados laboratoriais

Diagnóstico

O diagnóstico é feito por biopsia (*punch*), biopsia guiada por colposcopia ou conização, se os outros dois procedimentos forem inadequados

- Exames de imagem: recomendados para avaliar possível acometimento de órgãos adjacentes, como os rins
- Hematologia: correlação entre as anormalidades do hemograma completo e o estágio da doença
- Testes moleculares: o teste de DNA para cepas extremamente oncogênicas de HPV é usado sobretudo em estudos epidemiológicos. Seu valor na detecção precoce do câncer do colo do útero ainda está sendo avaliado.

■ Câncer do corpo do útero

► Definição

É o câncer ginecológico mais comum na América do Norte.

O tipo 1 está relacionado com o uso de estrogênio ou tamoxifeno e, geralmente, é de baixo grau.

O tipo 2 não está relacionado com o uso de estrogênio nem de tamoxifeno, e geralmente é de grau mais elevado.

► Quando suspeitar

Paciente com história de sangramento vaginal anormal, principalmente depois da menopausa.

Diagnóstico:

- O exame de Papanicolaou da vagina/colo do útero é positivo em $\leq 70\%$ das pacientes com adenocarcinoma do endométrio; o resultado é falso-negativo em 30% das pacientes. Portanto, o exame de Papanicolaou negativo não descarta o carcinoma
- O exame de Papanicolaou por aspiração da cavidade endometrial é positivo em 95% das pacientes

- A biopsia do endométrio pode ser útil, mas o resultado negativo não descarta o carcinoma
- A curetagem diagnóstica é a única maneira de descartar o carcinoma do endométrio.

Exame de Papanicolaou⁵⁰

- Uso
 - Rotina de rastreamento de mulheres assintomáticas para a detecção de carcinoma do colo do útero ou de várias atipias. Combinado ao teste de HPV, o teste de DNA está sendo avaliado como exame primário de rastreamento de anormalidades no colo do útero
 - Também é usado para monitorar a resposta ao tratamento de carcinoma, infecções etc.
 - Às vezes detecta carcinoma em outros locais (p. ex., endométrio, ovário, tuba uterina)
 - Frequentemente detecta vários agentes infecciosos ainda não diagnosticados (p. ex., *Trichomonas vaginalis*, HSV, *Candida*)
 - Às vezes é útil em estudos cromossômicos
 - Pode ser usado para avaliar a função hormonal ovariana
- Interpretação
 - O rastreamento de rotina da população em geral pode ser positivo em cerca de 6 de cada 1.000 mulheres (prevalência); apenas 7% dessas lesões são invasivas. A taxa de prevalência é maior em alguns grupos:
 - As mulheres de 20 a 29 anos devem fazer o exame de Papanicolaou a cada 2 anos; as mulheres de 30 a 39 anos que tiveram três exames de Papanicolaou normais consecutivos devem fazer o exame a cada 3 anos.
 - Mulheres infectadas por tipos oncogênicos de HPV.
 - Mulheres que usam anticoncepcional oral em vez de diafragma como método contraceptivo.
 - Mulheres com início precoce ou longa duração da atividade sexual
 - O exame de Papanicolaou em material coletado do fórnice posterior da vagina tem taxa de acurácia de cerca de 80% na detecção de carcinoma do colo do útero. A taxa de acurácia de esfregaços preparados com a combinação de material do fórnice posterior da vagina, ectocérvice e endocérvice é de 95%
 - O achado de células endocervicais indica que a amostra foi colhida da zona de transformação, na qual é maior a probabilidade de câncer
 - A biopsia mostra lesões importantes do colo do útero em algumas dessas pacientes. Portanto, um exame inicial anormal demanda outros exames do colo uterino, sejam quais forem os laudos citológicos subsequentes
 - As mulheres submetidas a histerectomia sem relação com câncer e/ou aquelas com idade entre 65 e 70 anos que tiveram três exames de Papanicolaou normais consecutivos, sem achados anormais nos últimos dez anos, podem interromper o rastreamento por exame de Papanicolaou
- Limitações
 - Resultados falso-negativos em cerca de 5 a 10% dos casos
 - Células esparsas – 100 células anormais constituem o limiar para o rastreamento fidedigno; o esfregaço geralmente contém de 50.000 a 300.000 células
 - Problemas de coleta – até 10% das amostras coletadas têm problemas relativos à integridade e são consideradas insatisfatórias por causa de sangue ou muco, inflamação, células insuficientes ou problemas no preparo da lâmina. Pode não haver células malignas se o exame for repetido logo depois de um exame anormal
 - O diagnóstico de alguns tipos de tumores é mais difícil (p. ex., adenocarcinoma, linfoma, sarcoma, carcinoma verrucoso)
 - Erro humano na interpretação de “células difíceis”; < 3% dos cânceres do colo do útero evitáveis deve-se a erro da análise dos esfregaços.

Nota: SurePath™ Liquid-Based Pap Test e ThinPrep® Pap Test™ substituíram o exame de Papanicolaou convencional no rastreamento do câncer do colo do útero, de lesões pré-cancerosas e de células atípicas por causa da automatização do processamento da imagem pelos laboratórios de análises clínicas. A incidência de problemas de integridade da amostra é menor nessas duas técnicas em meio líquido do que no exame de Papanicolaou convencional.

► Leitura sugerida

Saraiya M, Ahmed F, Krishnan S, et al. Cervical cancer incidence in a prevaccine era in the United States, 1998–2002. *Obstet Gynecol.* 2007;109:360–370.

Doença inflamatória pélvica⁵¹

► Definição

- A doença inflamatória pélvica (DIP) é a complicação mais frequente e mais importante das DST (85%); 15% dos casos surgem após uma operação. A DIP é a infecção do trato genital superior. Pode acometer o endométrio, o miométrio, o paramétrio, as tubas uterinas, os ovários e o peritônio.

► Causas

- *Chlamydia trachomatis* (ver Capítulo 13). As manifestações clínicas são menos graves na DIP causada por *C. trachomatis* do que na DIP causada por *Neisseria gonorrhoeae*
- Infecção por *N. gonorrhoeae* é encontrada em 8% dos casos agudos (ver Capítulo 13)
- *Mycoplasma hominis* (ver Capítulo 13)
- Bactérias anaeróbicas (p. ex., *Clostridium* sp., *Actinomyces* sp.)
- Bacilos coliformes
- Muitos casos são polimicrobianos
- Veja causas de vulvovaginite
- Outros microrganismos causadores de DST
 - *N. gonorrhoeae*
 - *Chlamydia*
 - Vaginite por estreptococos do grupo A
 - *Staphylococcus aureus* com síndrome do choque tóxico.

► Distúrbios incluídos

- Uretrite
- Cervicite
 - Coloração de amostras cervicais pelo método de Gram > 10 PMN/cga (1.000×) em mulheres não menstruadas
 - Exames específicos para o microrganismo apropriado.
 - Pode não haver correlação entre a cultura e a cultura intra-abdominal.
 - Pesquisa direta do antígeno (p. ex., *Chlamydia*)
- Vulvovaginite (ver adiante)
- Abscesso pélvico – geralmente polimicrobiano (≥ 3 microrganismos), aeróbico (p. ex., *Streptococcus*, *Escherichia coli*) e anaeróbico (p. ex., *Peptococcus*,

Bacteroides). Em cerca de um terço dos casos encontram-se *Chlamydia* e *N. gonorrhoeae* nas amostras do colo do útero

- Peri-hepatite (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis).

► Achados laboratoriais

- Exames de imagem: US, TC e exames radiológicos anormais da pelve
- Hematologia: leucocitose; aumento do número de neutrófilos; VHS elevada
- Exames essenciais: aumento dos níveis séricos de amilase e globulina
- Marcadores tumorais: elevação do título de antígeno CA-125
- Achados laboratoriais decorrentes de complicações (p. ex., infertilidade, gravidez ectópica, parto prematuro, conjuntivite neonatal, pneumonia do lactente, septicemia, choque séptico, peritonite, tromboflebite pélvica).

Vaginose e vaginite (vaginose bacteriana, tricomoníase, candidíase vulvovaginal)⁵²

► Definição

- O termo vaginite designa as afecções associadas à inflamação intensa, enquanto o termo vaginose é usado quando não há aumento acentuado de células inflamatórias nas secreções vaginais. As manifestações clínicas atribuídas à vaginite também podem ser decorrentes de cervicite primária, uretrite ou inflamação de outros tecidos relacionados
- Alterações do volume ou do tipo de secreção vaginal são queixas comuns das mulheres que procuram atenção médica. Embora haja variabilidade normal das secreções vaginais, as infecções e outras causas patológicas são comuns e devem ser meticolosamente avaliadas.

► Causas

- As queixas associadas a causas não infecciosas podem ser indistinguíveis daquelas ocasionadas por infecções genitais. As causas não infecciosas comuns são:
 - Alergia e irritantes. Muitos produtos, tais como detergentes, sabões, sais de banho, látex (p. ex., preservativos) e medicamentos tópicos, podem causar inflamação da mucosa vaginal e alterações da qualidade e do volume de secreção. O tratamento clínico exige a eliminação do alergênio ou irritante
 - Vaginite atrófica. Esse tipo de vaginite é causado por deficiência de estrogênio e geralmente está associado à menopausa, mas pode ser observado no período puerperal ou ser consequência do uso de medicamentos. Os sinais e sintomas da deficiência de estrogênio são ressecamento e prurido vaginais, e não aumento da secreção vaginal. Há flora mista de bacilos gram-negativos inespecíficos com diminuição dos lactobacilos; a citologia vaginal mostra padrão atrófico
 - Leucorreia fisiológica. A secreção vaginal varia significativamente em mulheres normais, sobretudo com o ciclo menstrual. O volume máximo de secreção geralmente é no meio do ciclo. A leucorreia fisiológica não causa sinais/sintomas importantes nem inflamação; o odor, a cor e a viscosidade das secreções são semelhantes aos característicos na ausência de leucorreia
- A vaginose bacteriana, a tricomoníase e a candidíase vulvovaginal são os tipos mais comuns de vaginose/vaginite clinicamente importantes e são descritas em detalhes adiante. Outras causas infecciosas de vaginite são:
 - Condiloma acuminado. Aumento da secreção vaginal, prurido e dor são sinais/sintomas comuns causados por verrugas anogenitais
 - Corpo estranho ou vaginite traumática. Corpos estranhos, como um absorvente interno retido, modificam a flora vaginal normal e podem causar sinais e sintomas de infecção leve. Em geral, basta retirar o corpo estranho
 - *Streptococcus* do grupo A (SGA). *Streptococcus pyogenes* (SGA) pode causar infecção vaginal aguda com dor, edema, eritema e secreção vaginal purulenta. A coloração pelo método de Gram mostra aumento do número de cocos gram-positivos em cadeias; o isolamento de SGA por cultura bacteriana confirma o diagnóstico. Embora o *Streptococcus* do grupo B (SGB) seja um componente comum da flora vaginal de mulheres em idade fértil e esteja associado a um risco significativo de infecção neonatal, amnionite e endometrite, não é uma causa relevante de vaginite.

► Apresentação clínica

- Antes da menopausa, o volume de secreção vaginal é $< 5 \text{ mL/dia}$. Em geral, a secreção é inodora, transparente, viscosa e de cor branca a amarelada. O pH vaginal normal é 4,0 a 4,5. O exame microscópico mostra predomínio de células epiteliais escamosas (CEE) normais e poucos PMN; há predomínio de bacilos gram-positivos compatíveis com lactobacilos (longos, delgados, podem formar cadeias).

Vaginose bacteriana

- A vaginose bacteriana (VB) é o tipo infeccioso mais comum de vaginose e representa cerca de 50% dos casos. É causada por alteração da flora microbiana normal da vagina. Há perda das espécies predominantes de *Lactobacillus*, que produzem peróxido e acidificam a secreção vaginal. O desaparecimento dos lactobacilos possibilita o supercrescimento de microrganismos anaeróbios e de outros tipos, entre eles *Gardnerella* e *Mobiluncus*, *Atopobium vaginae* e outras espécies. A VB está associada à transmissão sexual
- Muitas vezes as pacientes com VB são assintomáticas ou têm sinais/sintomas mínimos. Os sinais/sintomas típicos são aumento do volume de secreção vaginal homogênea e fina, em geral com “odor de peixe”. Os sinais inflamatórios são mínimos
- O diagnóstico de VB baseia-se em três ou mais destes critérios (critérios de Amsel):
 - Secreção vaginal homogênea, fina, esbranquiçada e aderente
 - Teste das aminas positivo
 - Achado de células indicadoras em preparação a fresco
 - pH vaginal $> 4,5$
- Detecção direta: a preparação a fresco da secreção vaginal mostra proporção aumentada de “células indicadoras” ($> 20\%$ das células escamosas vaginais recobertas por pequenos cocobacilos) em 90% dos casos
- Coloração pelo método de Gram: a VB é caracterizada por perda dos bacilos gram-positivos com supercrescimento de flora mista, que inclui pequenos bacilos gram-negativos curvos e cocobacilos com coloração variável pelo método de Gram. Os valores preditivos positivo e negativo (90% e 94%, respectivamente) do exame da secreção vaginal são altos em comparação com o diagnóstico pelos critérios de Amsel e Nugent. A interpretação baseia-se no número de células indicadoras (≥ 2 células indicadoras por 20 campos) e na proporção de morfotipos bacterianos (não *Lactobacillus* $>$ *Lactobacillus*). O diagnóstico específico de VB exige a realização de exames laboratoriais (Tabela 9.1).

Tricomoníase

- Essa protozoonose sexualmente transmitida é causada por *Trichomonas vaginalis*
- Embora as mulheres acometidas possam ser assintomáticas, tipicamente apresentam vaginite inflamatória aguda. A maioria das pacientes (cerca de 70%) apresenta inflamação vaginal e uretral que provoca queimação, prurido, disúria e outros sintomas associados ao aumento da secreção vaginal. Uma minoria de pacientes apresenta secreção vaginal esverdeada, espumosa e fétida
- O diagnóstico específico exige a realização de exames laboratoriais (Tabela 9.1). *O uso de ducha vaginal nas 24 h anteriores reduz a sensibilidade dos exames. O exame não deve ser feito nos primeiros dias do ciclo menstrual*
 - Cultura: é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico, mas demanda incubação por 3 a 7 dias até se obter o resultado final
 - Detecção direta: o diagnóstico rápido pode ser possível por exame microscópico. Em geral, há aumento do pH ($> 4,5$) e do número de PMN na secreção vaginal. Os tricômonas móveis típicos, semelhantes a folhas ao vento, são diagnósticos, mas observados apenas em 50 a 70% dos casos. Os microrganismos perdem a motilidade 10 min após a coleta
 - EAS: frequentemente é um achado incidental no EAS de rotina

◦ Sorologia: o método imunocromatográfico qualitativo tem S/S = 99%/98%

◦ Testes moleculares: são cada vez mais utilizados no diagnóstico, com sensibilidade e especificidade elevadas, além de menor tempo total de execução em comparação com a cultura.

Tabela 9.1		Comparação de várias causas de vaginite.			
Condição	pH	Coloração pelo método de Gram/exame a fresco solução salina	Exame com KOH a 10%	Cultura	Teste das aminas
Normal	4,0 a 4,5	PMN/CE < 1; predomínio de bacilos gram-positivos; 3+ CEE	–		–
Vaginose bacteriana	> 4,5	Células indicadoras; PMN/CE < 1; ↓ bacilos gram-positivos, ↑ cocobacilos gram-negativos	–	Inútil	> 70% positivos
Candidíase vulvovaginal	< 4,5	PMN/CE < 1; hifas em cerca de 40%; predomínio de bacilos gram-positivos; 3+ CEE	Hifas em 70%	Se o exame a fresco for negativo	–
Tricomoniase	> 4,5	Tricomonas móveis em cerca de 60%; 4+ PMN; flora mista	–	Usar se o exame a fresco for negativo	Frequentemente positivo

↓, diminuição; ↑, aumento; PMN/CE, razão entre células polimorfonucleares e células epiteliais.

Candidíase vulvovaginal

- *Candida albicans* é responsável por 80 a 90% dos casos de candidíase vulvovaginal, mas *Candida glabrata* e outras espécies de *Candida* também podem causar candidíase clinicamente importante. Inflamação vulvar, edema, dor e prurido são manifestações comuns. Uma secreção vaginal espessa, aderente, semelhante a grumos de leite é frequentemente descrita, mas pode ser fina e indistinguível da observada na infecção vaginal de outras etiologias. Não há associação importante entre candidíase vulvovaginal e transmissão sexual
- Os fatores associados a aumento do risco de candidíase vulvovaginal são:
 - Uso de contraceptivos (sobretudo esponjas vaginais e dispositivos intrauterinos)
 - Terapia antimicrobiana em curso ou recente
 - DM, sobretudo quando mal controlado
 - Aumento dos níveis de estrogênio causado por gravidez ou administração terapêutica de estrogênio
 - Imunodeficiência intrínseca ou adquirida ou terapia imunossupressora.

► Diagnóstico: aspectos gerais da vaginose

A avaliação diagnóstica inicial deve incluir anamnese detalhada e exames laboratoriais. (Note que os sinais/sintomas podem ser causados por mais de um distúrbio infeccioso.) A anamnese detalhada permite a obtenção de informações úteis para distinguir a vaginite infecciosa de outros distúrbios capazes de alterar as características da secreção vaginal (p. ex., uretrite, cervicite, distúrbios inflamatórios não infecciosos). Os fatores importantes são:

- História menstrual: a secreção vaginal varia com a gravidez e o ciclo menstrual. A candidíase vulvovaginal costuma ocorrer no período pré-menstrual, enquanto a tricomoníase frequentemente ocorre no período pós-menstrual
- História sexual: os fatores associados a aumento do risco de DST, inclusive de VB e tricomoníase, são: novo parceiro sexual, exposição a múltiplos parceiros sexuais e história pregressa de DST
- Medicamentos recentes e atuais: antibióticos, estrogênio, progestina e outros medicamentos predisõem à vaginite por alterações do meio ou da flora vaginal
- Higiene pessoal e possíveis irritantes: produtos e práticas de higiene, duchas frequentes ou recentes, sabões e detergentes, medicamentos tópicos, absorventes de uso diário e outros produtos podem causar irritação vaginal, com sinais/sintomas indistinguíveis dos observados quando a causa é infecciosa.

► Diagnóstico: achados laboratoriais

O diagnóstico específico exige a realização de exames laboratoriais (Tabela 9.1)

- pH vaginal: a coleta da secreção é feita, com *swab* seco, na parede lateral da vagina a meio caminho entre o colo do útero e o introito. Deve-se usar um papel indicador com faixa estreita de escala (pH 4,0 a 5,5)
- Exame: os exames a fresco com solução salina são usados para a detecção direta de células leveduriformes e pseudo-hifas, tricomonas e células hospedeiras. A secreção vaginal obtida com *swab* é suspensa em uma gota de soro fisiológico sobre lâmina de microscópio. A secreção vaginal normal tem predomínio de CEE com número mínimo de PMN. Note que, embora as espécies de *Candida* sejam componentes comuns da flora vaginal normal, o achado de muitas células leveduriformes ou pseudo-hifas é anormal e característico de candidíase. As células indicadoras são células epiteliais pavimentosas recobertas por cocobacilos, o que torna as bordas celulares borradas ou indistintas
- Coloração pelo método de Gram: a coloração pelo Gram é usada para a detecção direta de bactérias, leveduras e células hospedeiras. A secreção vaginal normal tem predomínio de CEE com número mínimo de PMN. Há predomínio de bacilos gram-positivos, compatível com espécies de *Lactobacillus*
- Teste das aminas ou teste do “odor”: pinga-se uma gota de KOH a 10% na secreção vaginal na lâmina microscópica. A liberação imediata de odor de “peixe” (aminas voláteis) é típica da VB
- Cultura: a cultura de secreção vaginal aumenta a sensibilidade para a detecção de candidíase e tricomoníase. O isolamento de *T. vaginalis* demanda técnicas especiais. É preciso interpretar com cuidado as culturas positivas para leveduras, porque *C. albicans* e outras leveduras podem representar a flora endógena normal. A cultura bacteriana, inclusive a cultura para *G. vaginalis*, não é fidedigna para o diagnóstico de VB porque nenhum microrganismo isolado pode ser especificamente implicado na patogenia da VB
- Sorologia: os testes sorológicos não são importantes no diagnóstico de vaginite
- Testes moleculares: é cada vez maior a oferta de testes moleculares para o diagnóstico de vaginite infecciosa. Por exemplo, a hibridização de ácido nucleico (*Affirm™ VPIII* Microbial Identification Test, BD Diagnostic Systems) é mais sensível para a detecção de agentes associados à VB, tricomoníase e candidíase vulvovaginal do que os métodos tradicionais.

► Leitura sugerida

- Anderson MR, Klink K, Cohn A. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA* 2004;291:1368–1379.
- Eckert LO. Acute vulvovaginitis. *N Engl J Med*. 2006;355:1244–1252.
- Goonan K. Chapter 34: Vaginitis, in Khan F, HJ Sachs, L Pechet, LM Snyder. *Guide to Diagnostic Testing*. Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- Hilmarsdóttir I, Hauksdóttir GS, Jóhannesdóttir JD, Daniëlsdóttir T, Thorsteinsdóttir H, Ólafsson JH. Evaluation of a rapid gram stain interpretation method for diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol*. 2006;44:1139–1140.
- Lowe NK, Neal JL, Ryan-Wenger NA. Accuracy of the clinical diagnosis of vaginitis compared with a DNA probe laboratory standard. *Obstet Gynecol*. 2009;113:89–95.
- Mazzulli T, Simor AE, Low DE. Reproducibility of interpretation of gram-stained vaginal smears for the diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol*. 1990;28:1506–1508.
- Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*. 1991;29:297–301.
- Nygren P, Fr R, Freemzan M, Bougatsos C, Klebanoff M, Guise J-M. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: An update review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med*. 2008;148:220–233.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2008;148:214–219.

► GRAVIDEZ E MONITORAMENTO OBSTÉTRICO DO FETO E DA PLACENTA⁵³

■ Distúrbios obstétricos

Descolamento prematuro da placenta e placenta prévia

► Descolamento prematuro da placenta

- O descolamento prematuro da placenta é a separação prematura da placenta normalmente implantada depois da 20ª semana de gestação. Causa hemorragia e 15% dos casos de natimortos no terceiro trimestre
- Não há achados laboratoriais diagnósticos. Os achados laboratoriais são decorrentes de choque hipovolêmico, insuficiência renal aguda e CID (é a causa mais comum de CID na gravidez).

► Placenta prévia

- A placenta prévia é a implantação anormal da placenta no segmento inferior do útero; cobre o óstio interno em parte (parcial) ou totalmente (total). Pode causar sangramento vaginal indolor
- Os achados laboratoriais são decorrentes da perda de sangue. O Ht materno deve ser mantido em $\geq 35\%$
- É preciso ter cuidado com a CID, que ocorre em mais de 15% dos casos
- Determine a maturidade pulmonar por amniocentese no caso de parto pré-termo
- Esse distúrbio pode ser complicado por acretismo placentário (placenta fixada ao miométrio).

Embolia por líquido amniótico (LA)

- Hematologia: coagulopatia de consumo
- Achados laboratoriais decorrentes de embolia pulmonar (ver Capítulo 14)
- Identificação no tecido pulmonar materno *post mortem*:
 - Identificação morfológica de produtos fetais (p. ex., gordura do vernix caseoso, mucina derivada do mecônio)
 - Identificação imuno-histoquímica de isoantígeno A fetal e glicoproteína do tipo mucina derivada do mecônio e do LA.

Gravidez ectópica (tubária)

► Definição

- Gravidez ectópica é a implantação do blastocisto fora do endométrio.

► Achados laboratoriais

- Gonadotropina coriônica humana (hCG): os exames de hCG devem reconhecer três formas importantes. A hCG intacta, a H-hCG (hCG hiperglicosilada produzida por citotrofblastos invasivos, componente essencial no início da gravidez) e a β -hCG livre, que muitos *kits* e testes POC (testes rápidos) não reconhecem
 - O título de hCG duplica-se a cada 2 a 3,5 dias durante os primeiros 40 dias da gravidez normal (para esse cálculo são necessárias no mínimo duas medidas com intervalo de 48 a 72 h); o aumento anormalmente lento de hCG ($< 66\%$ em 48 h durante os primeiros 40 dias de gravidez) indica gravidez ectópica (S/E = 80%/91%) ou gravidez intrauterina anormal em cerca de 75% dos casos
 - 6.500 mUI/mℓ (equivalente a cerca de 6 semanas de gestação) sem observação de saco gestacional intrauterino por US transabdominal sugerem gravidez ectópica, pois com esse título deve ser visualizada uma gravidez intrauterina. Também pode ocorrer no abortamento espontâneo
 - A US pode não identificar conclusivamente o saco gestacional intrauterino até 28 dias depois da concepção
 - < 6.000 mUI/mℓ sem saco gestacional = diagnóstico desconhecido; a ausência de saco gestacional com essa concentração de hCG está associada a gravidez ectópica em $> 85\%$ dos casos
 - < 6.000 mUI com observação do saco gestacional sugere gravidez ectópica ou gravidez normal/anormal incipiente
 - Com cerca de 2.000 mUI/mℓ, a US transvaginal deve identificar gravidez intrauterina viável
 - Diminuição de hCG $\geq 15\%$ 12 h após curetagem indica aborto completo, mas a elevação ou a constância do nível de hCG indica gravidez ectópica
 - Nível de hCG > 50.000 mUI/mℓ em gravidez ectópica é raro. Habitualmente alcança 100.000 mUI/mℓ e se estabiliza
 - O nível sérico de hCG é usado para monitorar o tratamento da gravidez ectópica com metotrexato (realizado semanalmente até que seja indetectável)
 - O teste de gravidez na urina é mais variável
- Progesterona: o nível sérico de progesterona deve ser usado no rastreamento de todas as pacientes em risco de gravidez ectópica por ocasião do primeiro teste de gravidez positivo. Valores ≥ 25 ng/mℓ indicam gravidez intrauterina normal (sensibilidade = 98%) e ≤ 5 ng/mℓ confirmam que o feto é inviável (sensibilidade de 100%), deixando que a curetagem uterina diferencie a gravidez ectópica do aborto intrauterino espontâneo
- Hematologia: pode haver leucitose; geralmente normaliza-se em 24 h. A elevação persistente indicaria sangramento recorrente. Cinquenta por cento das pacientes apresentam contagem normal de leucócitos; 75% das pacientes apresentam < 15.000 leucócitos/ $\mu\ell$. Contagens persistentes de leucócitos $> 20.000/\mu\ell$ indicam DIP. A anemia depende do grau da perda de sangue; geralmente precede a gravidez tubária nas populações pobres. A anemia progressiva indica sangramento contínuo com formação de hematoma. A absorção do sangue do hematoma aumenta o nível sérico de bilirrubina.

Gravidez múltipla

- A gravidez múltipla pode ser causada pelos fármacos usados no tratamento da infertilidade (p. ex., clomifeno, gonadotropinas). Em um terço dos casos os gêmeos são monozigóticos. O nível de hCG pode estar aumentado, com elevação de AFP no soro materno
- Achados laboratoriais decorrentes de distúrbios associados (p. ex., poli-hidrânio)
- Sequelas
 - Pré-eclâmpsia
 - Transfusão gemelar
 - Outras, como retardo do crescimento intrauterino.

Gravidez prolongada

► Definição

- A gravidez prolongada é aquela que dura > 294 dias ou 42 semanas.

► Achados laboratoriais

- Exames essenciais: geralmente há queda progressiva, em vez de aumento, do estriol (E3)
- Achados no líquido amniótico: a razão lecitina:esfingomielina (L:S) é < 2 em 6% dos casos. Pode haver uma razão elevada (cerca de 4) antes de 42 semanas de gestação. Portanto, a razão L:S é inútil para esse diagnóstico. Há aumento acentuado de esqualeno (derivado das glândulas sebáceas fetais) depois de 39 semanas. Razão esqualeno:colesterol no LA:

- < 0,40 antes de 40 semanas
- > 0,40 após 40 semanas
- > 1,0 após 42 semanas.

Infecções do líquido amniótico⁵⁴

► Definição e etiologia

- A infecção intra-amniótica (IIA) é uma causa relevante de morte fetal, parto prematuro, sepse e pneumonia neonatais, além de bacteriemia e sepse maternas. Essa infecção ocorre mais frequentemente no parto prematuro e sua incidência é maior na ruptura prematura das membranas amnióticas. As infecções do líquido amniótico podem manifestar-se por amnionite, corioamnionite e febre intraparto
- A maioria das infecções do líquido amniótico é causada por microrganismos vaginais que ganham acesso à cavidade uterina. Essas infecções ascendentes são mais comuns na ruptura prematura das membranas fetais. A amnionite e a corioamnionite são causas importantes de parto prematuro e morte fetal. As infecções bacterianas amnióticas e fetais podem causar bacteriemia na mãe com infecção disseminada ou localizada. A infecção fetal também pode ser causada por transmissão hematogênica a partir da circulação materna. Essa via é mais comum no caso de patógenos virais
- A etiologia é ampla. As infecções mistas são comuns. Os patógenos da IIA incluem:
 - Anaeróbios, inclusive *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. e cocos gram-positivos anaeróbicos
 - *E. coli*, *Proteus mirabilis* e outros bacilos gram-negativos entéricos
 - *Enterococcus* spp.
 - *G. vaginalis*
 - *Listeria monocytogenes*
 - Estreptococos, inclusive *Streptococcus* dos grupos A e B
 - *Toxoplasma gondii*
 - *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis*
 - Vírus: CMV, HSV, rubéola.

► Quando suspeitar

- A mãe pode apresentar febre, dor abdominal espontânea, dor à palpação do útero e leucocitose. Outros sinais laboratoriais e manifestações típicas de complicações infecciosas, como taquicardia materna e fetal, são comuns. O odor fétido do líquido amniótico é uma forte indicação de IIA.

► Achados laboratoriais

- Histologia: membranas e tecidos fetais e a placenta devem ser enviados para exame histológico quando apropriado
- Cultura: as amostras de líquido amniótico são levadas ao laboratório o mais rápido possível. Caso haja previsão de demora no transporte, devem ser mantidas a 4°C para evitar a proliferação de contaminantes. Devem ser feitas duas ou três coletas de hemocultura da mãe para avaliar a possibilidade de bacteriemia ou fungemia
- Achados no líquido amniótico: é recomendável analisar a concentração de glicose e o número de leucócitos no líquido. A esterase leucocitária (LE), a concentração de IL-6 e outros marcadores inflamatórios apoiam o diagnóstico de IIA
- Testes moleculares: são recomendados testes moleculares para patógenos virais e *T. gondii*.

► Interpretação

- Nas mulheres com sinais e sintomas clínicos de IIA, a elevação da CRP (proteína C reativa) e o aumento da contagem de leucócitos com desvio para a esquerda respaldam o diagnóstico de IIA
- O isolamento de um patógeno típico do líquido amniótico por cultura, ou a detecção por PCR, é considerado o “padrão-ouro” para diagnóstico de IIA
- Outros exames apresentam sensibilidade e especificidade menores, mas a especificidade é aumentada quando vários exames são positivos. Por exemplo, nas pacientes com trabalho de parto prematuro, os achados de coloração pelo Gram positiva, LE (esterase leucocitária) positiva, aumento dos leucócitos e diminuição da glicose apresentam sensibilidade de 90% e especificidade de 80% na previsão de culturas positivas.

► Leitura sugerida

- Broekhuizen FF, Gilman M, Hamilton PR. Amniocentesis for gram stain and culture in preterm premature rupture of the membranes. *Obst Gynecol.* 1985;66:316–321.
- Gauthier DW, Meyer WJ. Comparison of gram stain, leukocyte esterase activity, and amniotic fluid glucose concentration in predicting amniotic fluid culture results in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;1092–1095.
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *NEJM* 2000;342:1500–1507.
- Hussey M, Levy E, Pombar X, Meyer P, Strassner H. Evaluating rapid diagnostic tests of intra-amniotic infection: Gram stain, amniotic fluid glucose level, and amniotic fluid to serum glucose level ratio. *Am J Obst Gynecol.* 1998;179:650–656.
- Romero R, Gomez R, Chaiworapongsa T, et al. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediat Perinat Epidemiol.* 2001;15:41–56.
- Sperling RS, Newton E, Gibbs RS. Intraamniotic infection in low-birth-weight infants. *J Infect Dis.* 1988;157:113–117.

Morte fetal intrauterina

► Causas

- Pré-parto (86% das mortes)
 - Hipoxia crônica com diferentes etiologias (30%)
 - Malformações congênitas/anomalias cromossômicas (20%)
 - Complicações da gravidez, por exemplo, descolamento prematuro da placenta, imunização Rh (25%)
 - Infecções fetais (5%)
 - Idiopáticas (25%)
- Mortes durante o parto
 - O LA apresenta coloração amarronzada e aumento acentuado do nível de CK. A elevação de CK é um indicador fidedigno de morte fetal intrauterina
 - Pode haver CID, principalmente quando a gestação tem mais de 16 semanas e o feto está morto e retido há 4 semanas ou mais.

Neoplasias trofoblásticas

► Definição

- Mola hidatiforme – 10% tornam-se molas invasivas; 2,5% evoluem para coriocarcinoma
- Mola completa – quantidade normal de DNA de origem totalmente paterna (decorrente da fertilização de um óvulo anucleado). Em 75 a 85% dos casos são 46 XX homozigotos; os demais são heterozigotos, a maioria 46 XY e poucos 46 XX
- Mola parcial – DNA paterno e materno são encontrados, mas há excesso de DNA paterno. A fertilização do oócito por dois espermatozoides haploides produz

cariótipos triploides 69 XYY, 68 XXY e 69 XXY em dois terços dos casos; os demais têm cariótipo diploide (46 XX ou 46 XY). Em geral, o nível de β -hCG não está muito aumentado e regride espontaneamente em mais de 95% dos casos que exigem quimioterapia.

► Achados laboratoriais

- Nível sérico de hCG: usado no diagnóstico e no tratamento dos tipos benigno e maligno. A elevação persistente ou o declínio lento no fim do primeiro trimestre indicam doença trofoblástica persistente e necessidade de tratamento sistêmico para mola invasiva ou coriocarcinoma. O nível de hCG > 500.000 mUI/ ℓ é praticamente diagnóstico. Depois do esvaziamento uterino, o nível de hCG é negativo em 40 dias em 75% dos casos. Se o teste for positivo no 56º dia, 50% têm doença trofoblástica. O teste deve ser repetido a cada 1 a 2 semanas com exame clínico durante 6 meses. Há remissão da doença em 80% dos casos sem tratamento. A estabilização ou a elevação do título indicam doença persistente. A quimioterapia é indicada em caso de persistência da doença ou metástase. O nível negativo repetido deve ser reavaliado a cada 3 meses durante 1 a 2 anos. As pacientes de alto risco são indicadas por nível sérico inicial > 40.000 mUI/ ℓ . É indicado o acompanhamento frequente dos níveis após radioterapia, com dosagem a cada 6 meses durante toda a vida
- A hCG (secretada por sinciotrofoblastos placentários) é importante para identificar 15 a 20% das molas hidatiformes que persistem após a curetagem
- hCG líquórica: a dosagem de hCG no LCE (razão soro:LCE $< 60:1$) é usada no diagnóstico de metástases encefálicas
- Histologia: o diagnóstico é feito por exame histológico do tecido retirado por curetagem.

► Limitações

Deve-se ter cuidado com níveis falsamente baixos decorrentes do “efeito gancho” dos imunoenaios provocado pelo grande excesso de antígeno ($> 1 \times 10^6$ mUI/ ℓ); este artefato é eliminado pelo imunoenasão em dois estágios. Podem ser encontradas evidências clínicas e bioquímicas de hipertiroxemia porque as subunidades α de TSH e hCG são idênticas.

Parto pré-termo

► Definição

- O parto é considerado pré-termo quando a idade gestacional é < 37 semanas ou 259 dias; o prematuro pesa < 2.500 g. O recém-nascido a termo é aquele nascido entre 38 e 42 semanas a contar do início do último período menstrual materno.

► Achados laboratoriais

- A fibronectina fetal na secreção cervical > 50 ng/ $m\ell$ (imunoenasão) ou o teste rápido identificam mulheres que dão à luz antes do termo com S/E = 60 a 93%/52 a 85%, VPP = 25%. Nas pacientes de alto risco, S/S = 70/75%. VPN = 96% exclui trabalho de parto em 7 dias. Normalmente presente no início da gravidez e no período de 1 a 2 semanas antes do trabalho de parto a termo, mas normalmente está ausente do líquido cervicovaginal depois de 20 semanas. Se presente entre 24 e 36 semanas, precede o trabalho de parto/parto pré-termo em 3 semanas ou mais
- Os achados laboratoriais são decorrentes de distúrbios associados (p. ex., doença da membrana hialina, hemorragia intraventricular).

► Leitura sugerida

Foxman EF, Jarolim P. Use of the fetal fibronectin test in decisions to admit to hospital for preterm labor. *Clin Chem.* 2003;50:663.

Ruptura de membranas amnióticas

- A observação direta da saída de líquido pelo óstio cervical é a melhor comprovação
- Diagnóstico laboratorial de que o líquido no fórnix posterior é LA em vez de urina
 - A detecção da isoforma fetal de fibronectina (imunoenasão) na secreção vaginal indica a existência de LA; sensibilidade $> 98\%$, mas baixa especificidade. É 5 a 10 vezes maior no LA que no plasma materno; ausente na secreção vaginal normal e na urina
 - Outros métodos laboratoriais para detecção de LA na vagina
 - O teste de cristalização é o mais confiável (acurácia $> 96\%$). Depois de secar naturalmente sobre uma lâmina de vidro, o LA apresenta um padrão característico, que lembra folhas de samambaia, ao exame microscópico. Os resultados são falso-positivos se houver muco cervical ou sêmen na amostra e falso-negativos se houver sangue na amostra, *swab* seco ou tempo de secagem insuficiente; não são afetados por mecônio nem pelo pH.
 - O papel de nitrazina passa de azul a amarelo quando o pH é $> 6,5$, com precisão de cerca de 93%. Resultados falso-positivos são produzidos por sangue, sêmen, urina alcalina, tricomoníase e vaginose bacteriana. Na gravidez, pH vaginal normal = 4,5 a 4,7; pH do LA = 7,1 a 7,3. Teste com fita reagente de pH ≥ 7 e proteínas ≥ 100 mg/ $d\ell$ indicam LA (Tabela 9.2)
- Para detectar a ruptura prematura de membranas amnióticas em qualquer trimestre, os lavados do fórnix da vagina com solução salina apresentam hCG > 50 mUI/ $m\ell$ com S/E e VPP elevados
- A dosagem de AFP na secreção vaginal não é fidedigna; as concentrações no LA e no plasma materno são iguais no terceiro trimestre.

Tabela 9.2	Valor preditivo da análise do líquido amniótico.	
	Sensibilidade	Especificidade
pH	85%	83%
Proteína	90%	87%
Qualquer um ou ambos	95%	91%

*Sangue, mecônio, doença renal e infecção interferem na acurácia. Há observação microscópica de células epiteliais pavimentosas fetais repletas de gordura (coloração por sulfato azul de Nilo).

► Leitura sugerida

Anai T, Tanaka Y, Hirota Y, et al. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 1997;89:261–264.

Toxemia da gravidez

► Definição

- A pré-eclâmpsia é caracterizada por hipertensão arterial, proteinúria e edema (face, mãos e pernas) após a 20ª semana de gravidez em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de 6 h, mas < 1 semana
- A causa é desconhecida; existem muitas teorias. Uma delas afirma que a renina (produzida no rim) atua sobre as angiotensinas I e II. Gestantes saudáveis são resistentes à vasoconstrição e à elevação da PA, mas isso não acontece na toxemia.

► Achados laboratoriais

- Exames essenciais: o nível sérico de ácido úrico está aumentado em quase todos os casos de pré-eclâmpsia; há correlação com a intensidade da doença. Creatinina sérica $> 1,2$ mg/ $d\ell$. O nível de ureia pode ser normal, exceto em caso de doença grave ou lesão renal prévia. (O nível de ureia costuma diminuir durante a gravidez normal por causa do aumento da TFG.) A depuração de creatinina diminui, com consequente elevação dos níveis de ureia e creatinina
- EAS: não há muitas hemácias e cilindros hemáticos; achado de cilindros hialinos e granulares.

Pré-eclâmpsia leve

- Critérios diagnósticos:
 - Hipertensão arterial (PA > 140/90), mas PA diastólica < 110 mmHg e
 - Proteinúria (coleta de urina por cateter em caso de ruptura das membranas ou vaginite) > 300 mg/24 h ou > 1+ com fita reagente em duas ocasiões com intervalo > 6 h, mas < 1 semana *ou* duas amostras ≥ 1+ com fita reagente com intervalo > 6 h, mas < 1 semana *ou*
 - Uma amostra ≤ 2+ com fita reagente *ou*
 - Uma amostra com razão proteína:creatinina ≤ 0,35
- A proteinúria é um sinal variável e geralmente tardio (1+ com fita reagente corresponde a 30 mg/dℓ)
- O aumento dos níveis séricos de inibina A (com 15 a 20 semanas) e activina A (com cerca de 30 semanas) indicam pré-eclâmpsia e trabalho de parto pré-termo.

Pré-eclâmpsia grave

► Definição

- Critérios diagnósticos:
 - Hipertensão arterial (PA > 160/110 mmHg) ou pressão arterial diastólica ≥ 110 mmHg em duas ocasiões com intervalo > 6 h em repouso no leito
 - Distúrbios visuais ou cerebrais graves persistentes
- Edema pulmonar.

► Achados laboratoriais

- Histologia: a biopsia renal é patognomônica (tumefação das células endoteliais glomerulares e mesangiais) e descarta a possibilidade de doença renal primária ou doença vascular hipertensiva
- EAS: proteinúria (coleta de urina por cateter em caso de ruptura das membranas amnióticas ou vaginite) > 500 mg/24 h ou > 3+ com fita reagente em duas ocasiões com intervalo > 6 h *ou* proteinúria significativa de início recente ≥ 3,0 a 5,0 g/24 h *ou* > 3+ com fita reagente em duas ocasiões. Oligúria – débito urinário ≤ 500 mL/24 h
- Hematologia: contagem de plaquetas < 100.000/μℓ
- Exames essenciais: provas de função hepática anormais com dor persistente no quadrante superior direito do abdome ou na região epigástrica.

Eclâmpsia

► Definição

- Indicada por início recente de convulsões tônico-clônicas generalizadas sem outra causa identificável em mulher que satisfaz os critérios para pré-eclâmpsia. Cerca de 20% das mulheres com eclâmpsia apresentam apenas hipertensão arterial leve, muitas vezes sem proteinúria nem edema.

► Achados laboratoriais

- Achados laboratoriais decorrentes de complicações (p. ex., hemorragia cerebral, edema pulmonar, necrose cortical renal)
- O tratamento com MgSO₄ demanda débito urinário ≥ 100 mL/4 h
- É preciso ter cuidado com distúrbios associados ou subjacentes (p. ex., mola hidatiforme, gravidez gemelar, doença renal prévia, DM ou hidropisia fetal não imune).

► Leitura sugerida

Cukle H, Sehmi I, Jones R. Maternal serum Inhibin A can predict preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:1101.

■ Monitoramento obstétrico do feto e da placenta

■ Gravidez

► Exames laboratoriais alterados

- Hematologia: a massa de hemácias aumenta 20%, mas o volume plasmático aumenta cerca de 40%, o que causa diminuição da contagem de hemácias, da Hb e do Ht em cerca de 15%. O número de leucócitos aumenta em 66%. A contagem de plaquetas diminui em média 20%. Há aumento acentuado da VHS durante a gravidez, o que reduz a utilidade desse exame. Às vezes, a pesquisa de crioaglutininas é positiva e há aumento da fragilidade osmótica
- Provas de função renal: alcalose respiratória com compensação renal. pCO₂ normal = cerca de 30 mEq/ℓ, HCO₃⁻ normal = 19 a 20 mEq/ℓ. A osmolalidade sérica diminui 10 mOsm/kg durante o primeiro trimestre da gravidez. Aumento inicial da TFG em 30 a 50% até cerca de 20 semanas após o parto. O fluxo plasmático renal aumenta em 25 a 50% no meio da gravidez. Há diminuição de 25% dos níveis de ureia e creatinina, sobretudo na primeira metade da gravidez. Níveis de 18 mg/dℓ de ureia e de 1,2 mg/dℓ de creatinina estão definitivamente aumentados (anormais) na gravidez, embora sejam normais em mulheres não grávidas. *Atenção à ureia > 13 mg/dℓ e creatinina > 0,8 mg/dℓ.* O ácido úrico sérico diminui 35% no primeiro trimestre (normal = 2,8 a 3,0 mg/dℓ); normaliza-se a termo. Há aumento do nível sérico de aldosterona, angiotensinas I e II e renina, embora também possa haver hiperaldosteronismo secundário na toxemia da gravidez
- Exame de urina: não há aumento do volume de urina. Há glicosúria em > 50% das pacientes por comprometimento da reabsorção tubular. Não se deve confundir lactosúria com glicosúria. A proteinúria (200 a 300 mg/24 h) é comum (cerca de 20% das pacientes); agrava-se quando há doença glomerular de base. Os níveis urinários de porfirinas podem estar aumentados. Há aumento das gonadotropinas urinárias (gonadotropina coriônica humana, hCG). Os estrogênios urinários aumentam a partir de 6 meses até o termo (≤ 100 μg/24 h). Os níveis urinários de 17-cetosteroides elevam-se até o limite superior do normal a termo
- Proteínas séricas: os níveis de proteínas séricas totais diminuem 1 g/dℓ durante o primeiro trimestre e se mantêm estáveis. A albumina sérica diminui 0,5 g/dℓ durante o primeiro trimestre e 0,75 g/dℓ a termo
- A α-1-globulina sérica aumenta 0,1 g/dℓ, a α-2-globulina sérica aumenta 0,1 g/dℓ e a β-globulina sérica aumenta 0,3 g/dℓ
- Exames essenciais: a glicemia de jejum diminui 5 a 10 mg/dℓ no fim do primeiro trimestre. Os níveis séricos de cálcio e magnésio diminuem 10%. Não há alteração dos níveis séricos de sódio (normal = cerca de 135 mEq/ℓ), potássio, cloreto ou fósforo. A captação de T₃ sérico está diminuída e T₄ está aumentado. T₇ (T₃ × T₄) é normal. Há aumento da TBG. (Confira as provas de função da tireoide.) A progesterona sérica está aumentada
- Dosagem de enzimas: não há alteração dos níveis séricos de amilase, AST, ALT, LD, ICDH, fosfatase ácida, α-hidroxitubirato desidrogenase. O nível sérico de CK cai 15% com 20 semanas de gestação; aumenta no início do trabalho de parto e alcança o auge 24 h depois do parto para, em seguida, normalizar-se gradualmente. A CK-MB é detectada no início do trabalho de parto em cerca de 75% das pacientes, alcança o nível máximo 24 h depois do parto e volta ao normal. Os níveis séricos de LD e AST permanecem baixos. Durante o último trimestre da gravidez normal há elevação progressiva (200 a 300%) do nível sérico de ALP causada por aumento da isoenzima placentária termoestável. Pode haver aumento moderado do nível sérico de LAP durante toda a gravidez. A lipase sérica diminui 50%. A pseudocolinesterase sérica diminui 30%
- Lipidograma: os níveis séricos de fosfolipídios aumentam de 40 a 60%. Os triglicerídios séricos aumentam de 100 a 200%. O colesterol sérico aumenta de 30 a 50%
- Avaliação do ferro: o nível sérico de ferro diminui 40% em mulheres que não recebem suplemento de ferro. O nível sérico de vitamina B₁₂ diminui 20%. O folato sérico diminui ≥ 50%. A superposição das faixas de valores diminuídos e normais geralmente torna o exame inútil no diagnóstico da anemia

megaloblástica na gravidez. A transferrina sérica aumenta 40% e a saturação percentual diminui $\leq 70\%$. O nível sérico de ceruloplasmina aumenta 70%.

► Exames de monitoramento

Exames recomendados para rastreamento pré-natal

Na primeira consulta pré-natal, todas as gestantes devem ser submetidas a:

- Histologia: exame de Papanicolaou, se não tiver sido realizado no ano anterior
- Hematologia: hemograma completo
- Banco de sangue: tipo sanguíneo, fator Rh e pesquisa de anticorpos
- Sorologia/doença infecciosa: deve-se oferecer sorologia para rubéola, teste de reagina plasmática rápida (RPR) para sífilis, pesquisa de HBsAg para infecção por HBV e teste de HIV. Mulheres de alto risco – teste para *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, HBsAg; repetir em 28 semanas
 - Primeiro trimestre (10 semanas e 3 dias e 13 semanas e 6 dias): teste triplo (proteína placentária A associada à gravidez, hCG total e translucência nucal) e ultrassonografia para pesquisa de doenças genéticas (ver Capítulo 11)
 - Segundo trimestre (15 semanas e 22 semanas e 6 dias): teste quádruplo (proteína placentária A associada à gravidez, hCG total, translucência nucal e inibina A) e US para a pesquisa de doenças genéticas (ver Capítulo 11)
 - Com 36 semanas: pesquisa opcional de estreptococos do grupo B.

► Exames laboratoriais de rotina recomendados para recém-nascidos saudáveis

- Hematologia: Hb, Ht, contagem total e diferencial de leucócitos
- Banco de sangue: tipagem sanguínea com preparo para transfusão e testes de Coombs se a mãe for Rh-negativa ou se o recém-nascido apresentar icterícia em 24 h
- Microbiologia/doenças infecciosas: sífilis, HBV e/ou *Toxoplasma*
- Exames essenciais: EAS. Bilirrubina sérica, glicose, sódio, potássio, cloreto e cálcio a intervalos apropriados
- Rastreamento neonatal: no dia da alta ou na consulta de acompanhamento com 4 dias, conforme recomendação do Ministério da Saúde (p. ex., PKU, provas de função da tireoide e outros).

Lactentes em situação de maior risco

► Riscos durante a gravidez

- Nascidos antes de 38 semanas de gestação. Baixo peso ao nascimento ≤ 2.500 g; peso muito baixo ao nascimento = 1.500 g; peso extremamente baixo ao nascimento = 1.000 g. A idade gestacional não corresponde exatamente ao peso ao nascimento, embora a maioria dos recém-nascidos de baixo peso seja prematura
- Outras situações de maior risco para o recém-nascido são alto peso ao nascimento (> 4.000 g), pós-termo, mães de alto risco (toxemia, diabetes melito, dependência de substâncias psicoativas, doença cardíaca ou pulmonar), poli-hidrânio, oligoidrânio, parto cesáreo, infecção e outras doenças graves, como hepatite e tireotoxicose.

Riscos durante o trabalho de parto e o parto

- pH fetal $< 7,2$
- Imaturidade pulmonar
- Amnionite, tingimento do líquido amniótico por mecônio
- Outros.

Riscos durante o período neonatal

- Exames para síndrome de angústia respiratória (SAR), doença pulmonar crônica (p. ex., gasometria arterial [pO_2 , pCO_2 e pH] indicada por cor, condição e manifestações respiratórias do recém-nascido; pneumotórax/pneumomediastino ocorre em $\leq 3\%$ dos recém-nascidos a termo)
- Função metabólica: hipoglicemia e hipocalcemia
- Anemia da prematuridade causada por:
 - Produção insuficiente de eritropoetina (na maioria das vezes)
 - Redução do tempo de vida das hemácias = cerca de 35 a 50 dias (recém-nascido a termo = 60 a 70 dias)
 - A anemia fisiológica de 10 a 12 semanas ocorre mais cedo; é mais acentuada do que em recém-nascidos a termo; flebotomia: > 10 hemácias nucleadas sugerem grandemente encefalopatia isquêmica fetal
 - Imunização Rh/ABO
- Hidropisia fetal não imune de várias causas (p. ex., cardiovascular, respiratória, hematológica, GI, GU, outras)
- As infecções são mais comuns do que em recém-nascidos a termo (p. ex., infecção hospitalar de início tardio por estafilococos coagulase-negativos e fungos com cateteres venosos centrais; sepse ou pneumonia por amnionite)
- GI (p. ex., enterocolite necrosante, colestase com alimentação parenteral prolongada)
- Hiperbilirrubinemia neonatal (ver Capítulo 6).

► Leitura sugerida

Phelan JP. Nucleated red blood cells: a marker for fetal asphyxia? *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1380.

50 Enviado por Mary Williamson, PhD.

51 Contribuição de Mary Williamson.

52 Esta seção foi uma contribuição de Michael J. Mitchell, MD.

53 Contribuição de Mary Williamson.

54 Esta seção foi uma contribuição de Michael J. Mitchell, MD.

Distúrbios Hematológicos

Liberto Pechet

► DISTÚRBIOS DOS ERITRÓCITOS, 688

■ Anemias, 688

Anemia aplásica (AA), 691

Anemia de Diamond-Blackfan (ADB), 692

Anemia de Fanconi (AF), 692

Anemias macrocíticas, 692

Anemias microcíticas, 694

Anemias normocíticas, 694

Aplasia eritroide pura (AEP), 695

Defeitos extrínsecos hemolíticos dos eritrócitos, 695

Anemias hemolíticas autoimunes (AHA), 695

Anemias hemolíticas fármaco-induzidas, 696

Doença hemolítica do recém-nascido, 697

Hemoglobinúria paroxística a frio (HPF), 697

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), 697

Hemólise mecânica, 699

Síndrome de Evans, 699

Defeitos intrínsecos hemolíticos dos eritrócitos, 699

Eliptocitose hereditária, 700

Enzimopatia: deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), 700

Enzimopatia: deficiência de piruvatoquinase (PK), 701

Esferocitose hereditária, 701

Estomatocitose hereditária, 702

Ovalocitose hereditária, 702

Piropoiquilocitose hereditária, 702

Hemoglobinopatias, 703

Anemia falciforme, 703

Anemia falciforme—alta persistência da hemoglobina fetal, 704

Doença da hemoglobina C, 705

Doença da hemoglobina D, 705

Doença da hemoglobina E, 705

Doença da hemoglobina S—hemoglobina C, 705

Doença falciforme—hemoglobina D, 706

Doença falciforme— α -talassemia, 706

Doença falciforme— β -talassemia, 706

Hemoglobina C— β -talassemia, 706

Hemoglobina E— α -talassemia, 707

Hemoglobina E— β -talassemia, 707

Talassemias, 707

Anemias hemolíticas, 707

Hemoglobina E/talassemia, 708

Síndromes de α -talassemia, 709

β -talassemia *major*, 709

β -talassemia *minor*, 710

► DISTÚRBIOS DOS LEUCÓCITOS, 710

Agranulocitose, 710

Basofilia, 711

Eosinofilia, 711

Eosinopenia persistente, 712

Leucocitose e leucopenias, 712

Linfocitopenia, 713

Linfocitose, 714

Monocitose, 714

Neutropenia, 715

Reações leucemoides, 716

■ Leucemias agudas, 716

Leucemia linfoblástica aguda do tipo B (LLA-B), 716

Leucemia mieloide aguda (LMA), 718

Leucemia/linfoma linfoblástico agudo de células T (LLA-T), 721

■ Leucemias crônicas, 722

Leucemia de células pilosas (tricoleucemia), 722

Leucemia eosinofílica crônica (LEC) e síndromes hipereosinofílicas (SHE), 723

Leucemia linfocítica crônica (LLC)/linfoma de pequenos linfócitos (LPL), 724

Leucemia linfocítica granular de grandes células T (LLG-T), 726

Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC), 727

Leucemia neutrofilica, 728

Leucemia prolinfocítica (LPL) dos subtipos de células B e T, 728

Leucemias mielógenas crônicas, 729

► DOENÇAS DE MÚLTIPLAS LINHAGENS, 729

Esplenomegalia, 729

Leucemia mielógena crônica (LMC), 730

- Mielofibrose primária (MFP), 732
- Neoplasias mieloproliferativas (NMP), 734
- Policitemia vera (PV), 734
- Síndrome mielodisplásica (SMD), 735
- Trombocitemia essencial (TE), 738

► **LINFOMAS NÃO HODGKIN, 738**

- Distúrbio linfoproliferativo pós-transplante (DLPT), 739
- Linfoma de Burkitt (LB), 740
- Linfoma de células do manto (LCM), 741
- Linfoma de células T cutâneo (LCTC): micose fungoide (MF) e síndrome de Sézary (SS), 742
- Linfoma de Hodgkin (LH), 742
- Linfoma difuso de grandes células B, 743
- Linfoma folicular (LF), 744
- Linfoma linfoplasmocítico (LLP)/macroglobulinemia de Waldenstrom (MW), 745
- Linfomas de zona marginal (LZM), 747

► **GAMOPATIAS MONOCLONAIS, 748**

- Amiloidose primária (AP), 749
- Criofibrinogenemia, 750
- Crioglobulinemia, 750
- Doenças por depósito de cadeias leves e pesadas monoclonais, 752
- Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), 752
- Leucemia de plasmócitos (LCP), 753
- Mieloma de plasmócitos, 754
- Plasmocitoma, 756

► **DISTÚRBIOS DA HEMOSTASIA E TROMBOSE, 757**

- **Distúrbios das plaquetas: trombocitopenias, 757**
 - Pseudotrombocitopenia (espúria), 757
 - Púrpura trombocitopênica imune (PTI), 758
 - Trombocitopenia imune fármaco-induzida, 759
 - Trombocitopenia induzida por heparina (TIH), 759
 - Trombocitopenia neonatal, 760
 - **Distúrbios da função plaquetária, 761**
 - Trombocitopatias adquiridas, 761
 - Trombocitopatias herdadas, 763
 - **Distúrbios devido a deficiências dos fatores da coagulação: defeitos congênitos da coagulação, 764**
 - Deficiência de fator XI (F XI), 764
 - Deficiência de fator XII (F XII), 765
 - Deficiência de fator XIII (F XIII), 765
 - Doença de von Willebrand (DvW), 766
 - Hemofilia, 768
 - **Distúrbios hemorrágicos adquiridos de etiologia multifatorial, 769**
 - Alterações hemostáticas nas cirurgias com circulação extracorpórea, 769
 - Anticoagulantes circulantes, 769
 - Coagulação intravascular disseminada (CID), 770
 - Coagulopatia da doença hepática, 772
 - **Distúrbios trombóticos, 772**
 - Púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemoliticourêmica (PTT/SHU), 772
 - Trombofilia, 775
- #### ► **MEDICINA TRANSFUSIONAL, 776**
- Distúrbios de sobrecarga de ferro (DSF) e hemocromatose hereditária (HH), 776
 - Transfusão de hemoderivados, 778

Este capítulo trata das doenças hematológicas, incluindo patologias dos elementos figurados do sangue (eritrócitos, leucócitos e plaquetas), discrasias plasmocitárias monoclonais, doenças hemorrágicas e trombóticas, e, por fim, distúrbios metabólicos que têm um importante impacto nos parâmetros hematológicos. São também considerados os princípios da medicina transfusional.

► **DISTÚRBIOS DOS ERITRÓCITOS**

■ **Anemias**

► **Definição**

- A anemia consiste em redução da Hb, com conseqüente diminuição do suprimento de oxigênio aos tecidos periféricos. Os valores de referência normais para a Hb (ver Capítulo 2) foram estabelecidos por meio de estudos de populações, porém a faixa deve ser ajustada para os diferentes grupos etários, particularmente para crianças, e os níveis são mais baixos em mulheres e afro-americanos. Existe alguma controvérsia quanto ao fato de as pessoas de idade mais avançada apresentarem níveis *fisiologicamente* mais baixos de Hb. Mais provavelmente, os valores mais baixos refletem uma patologia subjacente
- Os valores da Hb são mais acurados que os do Ht, visto que a Hb é medida diretamente por analisadores automáticos, enquanto o Ht é um valor calculado (ver Capítulo 2).

► **Diagnóstico**

- Existem muitas maneiras de classificar as anemias, porém o diagnóstico diferencial da anemia pode ser estreitado pelo uso do tamanho dos eritrócitos, refletido pelo VCM (ver Capítulo 2), e contagem de reticulócitos. Ver Figura 10.1
- Além disso, o conhecimento do mecanismo envolvido e da etiologia complementa o diagnóstico diferencial
- O início da anemia tem grande impacto no diagnóstico.

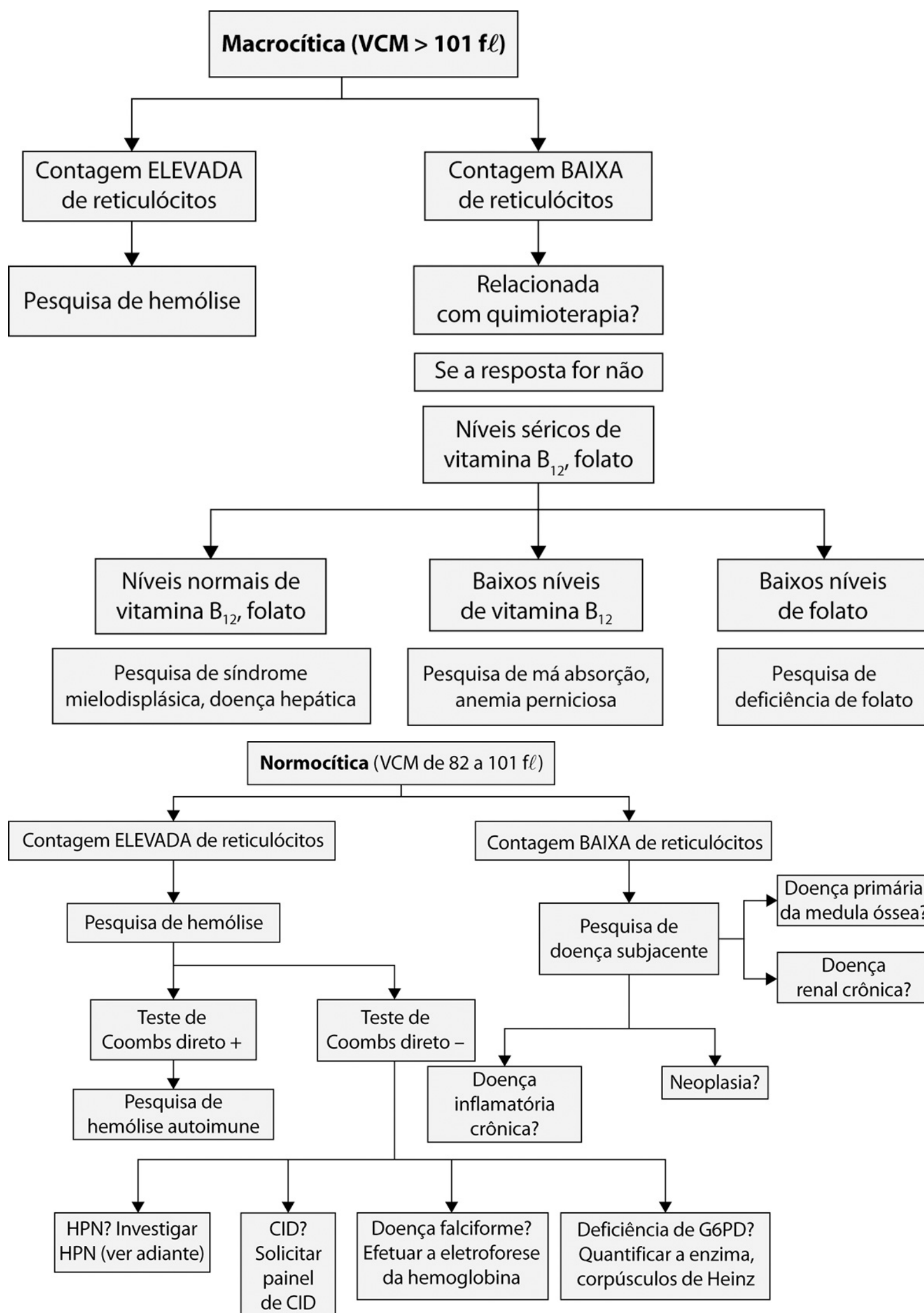
Início

- Agudo
 - Sangramento
 - Hemólise

- Doença aguda da medula óssea (p. ex., leucemias)
- Crônico
 - Deficiências: ferro (mais comum), ácido fólico, vitamina B₁₂, nutricional
 - Congênito (hemoglobinopatias, esferocitose hereditária)
 - Neoplasia, sobretudo neoplasias malignas metastáticas ou hematológicas
 - Doença renal
 - Distúrbios inflamatórios crônicos
 - Muitas outras condições.

Quando suspeitar de anemia

- Crianças
 - Criança pequena com retardo do desenvolvimento e que não se mostra tão ativa quanto o esperado para a idade
 - A anemia detectada com 3 a 6 meses de idade sugere distúrbio congênito da síntese ou estrutura da Hb
- Adultos
 - Sinais e sintomas inespecíficos, como fraqueza, tontura, perda progressiva de energia, palidez e dispneia, na ausência de doença cardíaca ou pulmonar grave (pode ocorrer desenvolvimento de ICC franca em consequência de anemia grave)
 - Sangramento GI ou vaginal prolongado
 - História familiar de anemia
 - Icterícia ou urina vermelha.



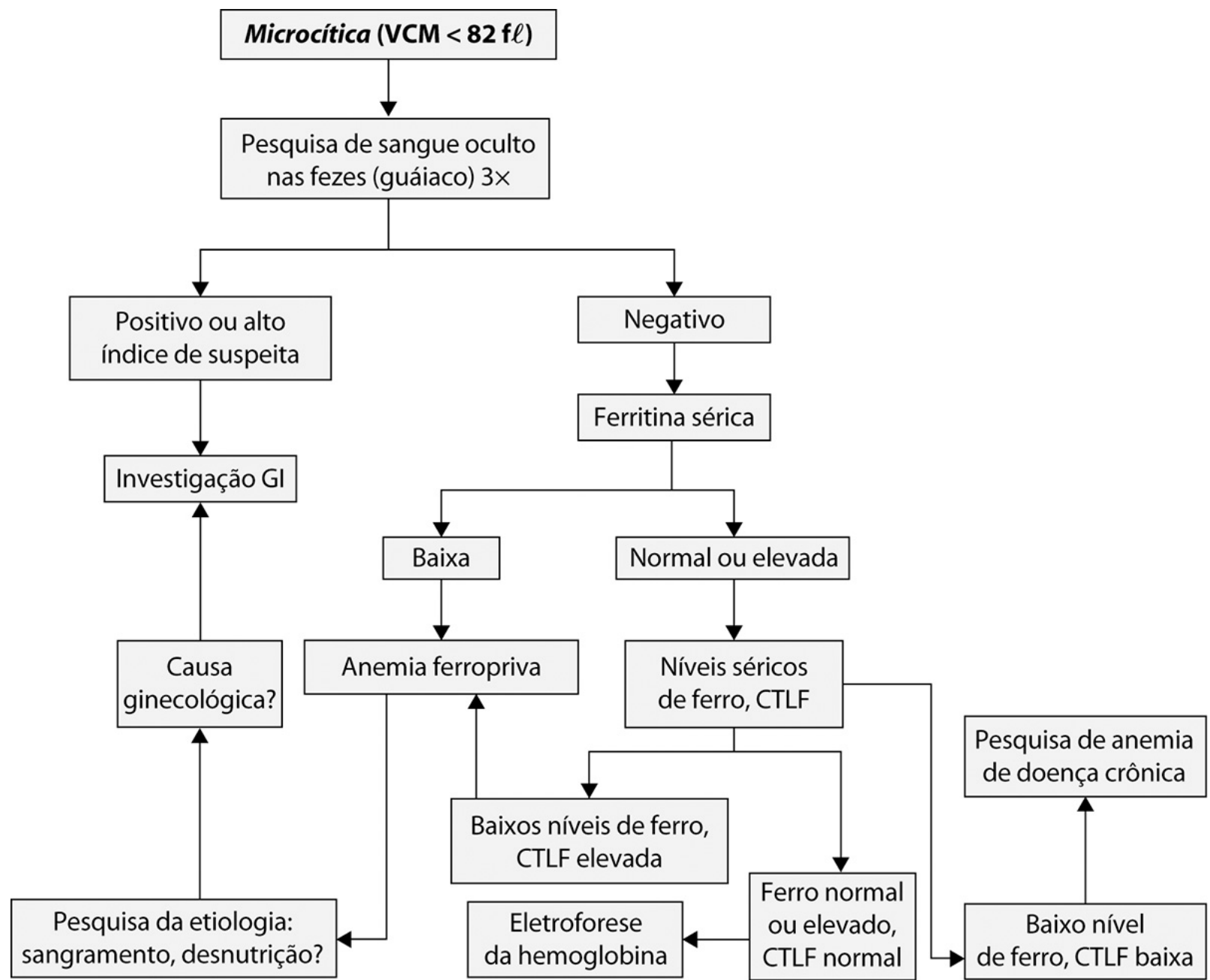


Figura 10.1 (Continuação).

► Exames complementares

- A investigação laboratorial inicial deve incluir hemograma completo, com contagem de reticulócitos (ver Capítulo 2) e exame do esfregaço de sangue periférico. A contagem de reticulócitos reflete a resposta da medula óssea à anemia
- Uma vez confirmada a suspeita de anemia pelo achado de redução da Hb e do Ht (a contagem de eritrócitos pode estar normal ou até mesmo mais alta em certas condições, como o traço de talassemia), é preciso determinar o tipo de anemia por meio de investigações laboratoriais subsequentes, fundamentadas, em sua maioria, no VCM, e subdivididas pela fisiopatologia
- O RDW (índice de anisocitose) fornece uma medida útil da variação de tamanho dos eritrócitos, indicando a existência de anisocitose quando elevado (ver Capítulo 2)
- Uma vez documentada a anemia, as investigações subsequentes dependem do tipo de anemia suspeitada com base nos índices eritrocitários e na contagem de reticulócitos (Figura 10.1). Exames laboratoriais mais complexos ou biopsia de medula óssea podem estar indicados para averiguar a etiologia precisa
- Vários tipos de anemias são descritos subsequentemente
 - Aplásica (ver p. 691)
 - Macrocítica (ver p. 692)
 - Microcítica (ver p. 694)
 - Normocítica (ver p. 694)
 - Hemoglobinopatias (ver p. 703)
 - Anemia falciforme (ver p. 703)
 - Doenças da HbC, HbD, HbE (ver p. 705)
 - Talassemias (ver p. 707)
 - Hemolítica (ver p. 707).

► Leitura sugerida

Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006;107:1747–1750.
Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1274–1280.

Anemia aplásica (AA)

► Definição

- Apesar de o termo se referir apenas à anemia, a AA caracteriza-se por pancitopenia no sangue periférico. Trata-se do paradigma da insuficiência da medula óssea. Ocorre hipocelularidade variável da medula óssea devido à diminuição ou ausência dos precursores hematopóéticos, em consequência de lesão da célula-tronco pluripotente
- A ausência de neoplasia mieloproliferativa ou de SMD é um pré-requisito para o diagnóstico.

► Etiologia

- A AA pode ser adquirida ou congênita (anemia de Fanconi; ver adiante). Mais de 50% dos casos adquiridos são idiopáticos, mais provavelmente devido a um mecanismo autoimune que destrói ou suprime as células-tronco hematopóéticas que envolve os linfócitos T citotóxicos e as citocinas que eles produzem
- Outros casos podem resultar de fármacos, como quimioterápicos, anticonvulsivantes, cloranfenicol, fenilbutazona, quinacrina, sulfonamidas, anti-histamínicos, hipoglicemiantes, ouro, agentes antitireoidianos, penicilamina, exposição ao benzeno e muito mais
 - Distúrbios imunológicos, como a doença do enxerto-versus-hospedeiro (DEVH)

- Timomas
- Exposição à irradiação ionizante
- Infecções virais: EBV e o suposto agente da hepatite soronegativa
- Desnutrição grave: *kwashiorkor*, anorexia nervosa
- A leucemia é a doença de base em 1 a 5% dos pacientes que apresentam AA
- HPN (ver adiante) ocorre em 5 a 10% dos pacientes com AA; em contrapartida, a AA desenvolve-se em 25% dos pacientes com HPN.

► Quando suspeitar

- Indivíduo que apresenta um quadro clínico de sintomas crescentes de anemia ou sangramento da mucosa, raramente infecções, e no qual o hemograma completo inicial revela pancitopenia
- Deve-se excluir a pancitopenia de outras causas, como quimioterapia (ver adiante)
- A doença é frequente no leste da Ásia.

► Exames complementares

- Eritrócitos: a anemia é normocítica normocrômica, mas pode ser discretamente microcítica. O nível de Hb é $< 7 \text{ g}/\ell$. O RDW está normal
- Esfregaço de sangue periférico: eritrócitos normocíticos e, às vezes, microcíticos. Há diminuição das contagens de granulócitos e plaquetas. Não há leucócitos anormais
- Os reticulócitos sempre estão diminuídos a ausentes
- Contagem de leucócitos: sempre há neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos $< 1.500/\mu\ell$), frequentemente acompanhada de monocitose. A contagem de linfócitos está normal (linfocitose falsa se for observada a porcentagem de leucócitos, e não a sua contagem absoluta)
- A contagem de plaquetas está diminuída, porém a sua gravidade varia
- A medula óssea é hipocelular e $< 30\%$ das células residuais consistem em células hematopoéticas. A hematopoese não é megaloblástica. Tanto a aspiração quanto a biopsia são necessárias para eliminar a possibilidade de SMD, leucemias, doença granulomatosa ou tumores. O exame de medula óssea também deve excluir a síndrome hemofagocítica viral, na qual se observam macrófagos com células hematopoéticas fagocitadas
- Citogenética: cariótipo normal
- A fenotipagem por citometria de fluxo mostra a ausência virtual de blastos CD34 no sangue e na medula óssea. Em $> 50\%$ dos casos, clones de HPN (ver adiante) podem ser detectados pela positividade de CD59
- Os níveis séricos de ferro estão normais.

■ Anemia de Diamond-Blackfan (ADB)

► Definição

- A ADB é uma aplasia eritroide congênita
- Habitualmente é esporádica, mas pode ser herdada como caráter autossômico dominante. As manifestações clínicas e laboratoriais surgem antes de 12 meses de idade
- A ADB está associada a anomalias congênitas dos rins, olhos, esqueleto e coração
- Foram observadas remissões espontâneas em 20% dos casos depois de meses ou anos.

► Exames complementares

- Eritrócitos: anemia normocrômica ou ligeiramente macrocítica grave, que é refratária a todos os tratamentos
- Contagem de reticulócitos $< 1\%$
- Contagem de leucócitos, contagem diferencial e contagem de plaquetas normais
- A medula óssea demonstra uma acentuada diminuição dos precursores eritroides. Todas as outras linhagens celulares estão normais
- O nível de Hb fetal está elevado
- A adenosina desaminase está aumentada nos eritrócitos
- Os níveis séricos de ferro e todos os outros parâmetros hematológicos estão normais
- A eritropoetina sérica está elevada.

■ Anemia de Fanconi (AF)

► Definição

- Síndrome autossômica recessiva de anemia aplásica na infância e anomalias congênitas de polegares rudimentares, hipoplasia do rádio, baixa estatura, alterações renais e hiperpigmentação da pele. A AF é um distúrbio raro de instabilidade cromossômica. Existem 13 genes envolvidos
- Observa-se incidência aumentada de leucemia nos pacientes e seus parentes
- O diagnóstico é habitualmente estabelecido entre 4 e 10 anos de idade; todavia, em raros casos, só estabelecido na terceira década de vida.

► Exames complementares

- Eritrócitos: a anemia é habitualmente normocrômica, mas pode ser macrocítica
- Leucócitos: leucopenia devido à granulocitopenia
- Citogenética: quantidade normal de cromossomos, porém com instabilidade estrutural, levando a quebras, lacunas, constrições e rearranjos. A exposição a agentes que promovem a ligação cruzada do DNA aumenta a quebra cromossômica, e hoje em dia são usados ensaios específicos para o diagnóstico de AF
- Genética: múltiplos genes parecem ser responsáveis pelo quadro clínico. Atualmente recomenda-se a metodologia genética para determinar o subtipo de AF com base nos genes envolvidos, a fim de estabelecer o diagnóstico definitivo e os cuidados ideais
- O nível de Hb fetal está elevado ($> 28\%$)
- O antígeno i é observado.

■ Anemias macrocíticas

► Definição

Anemias em que os eritrócitos consistem em macrócitos ovais, com VCM maior do que o normal ($> 101 \text{ f}\ell$).

► Quando suspeitar

- Paciente com anemia macrocítica, neutrófilos hipersegmentados no esfregaço de sangue periférico e sinais e sintomas de má absorção, dieta deficiente, hemólise crônica sem suplementação de folato, quimioterapia ou hipotireoidismo. Deficiência de folato ocorre no alcoolismo; nos países do terceiro mundo, essa deficiência está associada a síndromes semelhantes ao espru. A incidência da deficiência de vitamina B₁₂ (cobalamina) aumenta com a idade, e deve ser pesquisada, mesmo na ausência de anemia no idoso com déficits neurológicos. Com frequência, as deficiências de cobalamina e de ácido fólico coexistem
- Outras causas de anemia macrocítica incluem cirrose hepática, síndrome mielodisplásica (SMD), terapia com azidotimidina (AZT) para AIDS, síndrome de Down e recém-nascidos normais.

► Exames complementares

- A investigação laboratorial das anemias macrocíticas precisa diferenciar as anemias macrocíticas sem megaloblastose das anemias megaloblásticas verdadeiras, que resultam da deficiência de vitamina B₁₂ e/ou de folato. A anemia megaloblástica é uma definição morfológica, com base no exame de medula óssea. A deficiência de vitamina B₁₂ pode resultar de AP (ausência de fator intrínseco), ou ter outras etiologias
 - Hemograma completo
 - Anemia com macrócitos ovais, poiquilocitose e anisocitose, pequenos dacriócitos
 - RDW elevado (ver exames)
 - Trombocitopenia e leucopenia nos casos graves
 - Polimorfonucleares (PMN) hipersegmentados e metamielócitos gigantes nas anemias megaloblásticas
 - Contagem de reticulócitos: inadequada para o grau de anemia
 - São obtidos os níveis séricos ou eritrocitários de folato e os níveis séricos de cobalamina se outra etiologia não for evidente. Os metabólitos específicos, ácido metilmalônico e homocisteína, acumulam-se nessas deficiências; constituem exames adicionais que podem ser úteis pra discriminar entre a deficiência de cobalamina e a de folato e outras etiologias das anemias macrocíticas. Esses exames, bem como a determinação do nível eritrocitário de folato, são mais caros e devem ser reservados para pacientes com níveis limítrofes de folato ou de cobalamina, porém com forte suspeita de uma dessas deficiências
 - O nível sérico de cobalamina, quando < 200 pg/mℓ (ver Capítulo 2), é compatível com a deficiência de vitamina B₁₂
 - O nível sérico de folato, quando < 2 ng/mℓ (ver Capítulo 2), é compatível com a deficiência de folato
 - Níveis séricos ou urinários de ácido metilmalônico (ver Capítulo 2 para os valores de referência), quando elevados, confirmam a deficiência de vitamina B₁₂. Podem estar normais na deficiência de folato
 - A homocisteína (total) (ver Capítulo 2), quando elevada, é compatível com deficiência de cobalamina ou de folato. Se estiver normal, ambas as deficiências são excluídas
- A documentação de deficiência de cobalamina não confirma o diagnóstico de anemia perniciosa (AP), uma doença autoimune caracterizada pela deficiência de fator intrínseco (FI) e ausência de secreção gástrica de HCl. Tradicionalmente, a AP era diagnosticada pela absorção de cobalamina marcada com radioisótopo e administrada por via oral, constituindo o teste de Schilling (não está mais disponível nos EUA). Na sua ausência, os exames anteriormente mencionados mostram-se úteis, porém não são específicos para a AP. Cinquenta a 70% dos pacientes com AP apresentam anticorpos séricos anti-FI positivos, documentando, assim, a AP (especificidade de 100%). Os pacientes negativos para anticorpos anti-FI não podem ser diferenciados dos casos de má absorção de cobalamina sem AP, porém irão responder à administração oral de vitamina B₁₂ na ausência de AP. Os anticorpos contra as células parietais são menos sensíveis ou específicos. Recentemente, a infecção crônica por *Helicobacter pylori* foi implicada na etiologia da AP e ausência de FI
 - O aspirado de medula óssea (indicado apenas em casos selecionados) revela acentuada hiperplasia dos eritrócitos e maturação megaloblástica tanto na deficiência de vitamina B₁₂ quanto na de folato. De outro modo, pode revelar outras causas de macrocitose, como SMD
 - Os níveis séricos de LDH e de bilirrubina indireta estão elevados na deficiência tanto de folato quanto de vitamina B₁₂.

► Limitações

- Se houver deficiência de ferro coexistente, o VCM não se eleva, mesmo nos casos de deficiência franca de folato ou de cobalamina
- Ocorrem baixos níveis de cobalamina durante a gravidez
- Uma refeição hospitalar pode normalizar o nível sérico de folato (mas não o nível eritrocitário)
- O ácido metilmalônico aumenta na insuficiência renal.

► Leitura sugerida

Schrier SL. Diagnosis and treatment of vitamin B₁₂ and folic acid deficiency. UptoDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UptoDate Inc.; 2008.

Anemias microcíticas

► Definição

- Anemias caracterizadas por baixo VCM (< 82 f³) e hipocromia
- Mais comum: anemia ferropriva; precisa ser diferenciada das talassemias (ver adiante) e, em certas ocasiões, da anemia de doenças crônicas (ver a seguir). Apesar da alta frequência da anemia ferropriva, os pacientes não devem ser tratados automaticamente com ferro, sem antes determinar a causa da deficiência.

► Quando suspeitar

- Deve-se suspeitar de deficiência de ferro se o paciente apresentar:
 - Microcitose, hipocromia
 - Histórico de sangramento GI, vaginal ou urinário maciço repetido
 - Dieta insatisfatória.

► Exames complementares

- Exames de primeira linha para investigação: o nível sérico de ferritina (ver Capítulo 2) tem especificidade de 98%, porém sensibilidade de apenas 25% para um limiar de 12 µg/ℓ. Visto que a ferritina é um agente de fase aguda, pode estar normal ou até mesmo elevada apesar da deficiência de ferro quando o paciente apresenta sérios problemas clínicos, como condições inflamatórias crônicas e doença hepática ativa. Em consequência, um valor normal da ferritina não exclui a deficiência de ferro. Os níveis muito baixos são definitivamente diagnósticos, a deficiência de ferro é confirmada, e não há necessidade de obter os níveis séricos de ferro e a capacidade total de ligação do ferro (CTLF). A investigação da etiologia (histórico, pesquisa de sangue oculto nas fezes, investigação do sistema digestório, exames pélvico e retal) é obrigatória
- Se o nível sérico de ferritina estiver normal ou limítrofe, a dosagem do ferro sérico e da transferrina (habitualmente expressa como CTLF) são os próximos exames a serem solicitados (ver Capítulo 2)
- Se o nível sérico de ferro estiver muito baixo, e a CTLF estiver elevada (com razão entre ferro sérico e CTLF < 16%), o diagnóstico é confirmado
- Níveis normais de ferro sérico e CTLF: a deficiência de ferro é excluída na maioria dos casos
- Baixos níveis séricos de ferro, baixo valor da CTLF: trata-se, mais provavelmente, de anemia de doença crônica; é preciso pesquisar a etiologia subjacente
- Nível sérico elevado de ferro, CTLF normal: o diagnóstico mais provável é talassemia (ver adiante)

- Dois exames de sangue adicionais: o receptor de transferrina solúvel e o conteúdo de Hb dos reticulócitos são opcionais. Quando associados à ferritina, esses exames melhoram ainda mais a capacidade de estabelecer um diagnóstico acurado de deficiência de ferro. Não são muito usados
- Como último recurso, se houver ainda dúvida quanto ao diagnóstico: aspirado/biopsia de medula óssea para coloração pelo azul da Prússia. Se for negativa, existe certamente deficiência de ferro.

Anemias normocíticas

► Definição

- Anemias com VCM normal.

► Quando suspeitar

- Pacientes com anemias secundárias a doença não hematológica subjacente (também conhecidas como “anemias de doenças crônicas” [ADC]). O termo “anemia da inflamação crônica” também pode ser utilizado, porém não cobre todas as situações (ver adiante)
- As condições mais comuns que levam à ADC incluem:
 - A anemia de inflamação crônica (infecções, doenças reumatológicas) é o protótipo das anemias normocíticas; ocasionalmente os eritrócitos são microcíticos limítrofes
 - A etiologia da anemia da insuficiência renal crônica consiste, em parte, na produção reduzida de eritropoetina; outros fatores são a redução do tempo de sobrevivência dos eritrócitos e a ocorrência frequente de sangramento
 - A anemia em pacientes com câncer constitui um achado multifatorial comum. A anemia hemolítica microangiopática e a anemia mielotísica são uma característica adicional decorrente de carcinoma disseminado
 - As anemias aplásicas (AA) (ver anteriormente) podem ser congênicas ou adquiridas. Na AA, ocorre falência da hematopoese. Todas as linhagens de células sanguíneas estão diminuídas (pancitopenia), com a possível exceção dos linfócitos. A anemia eritroide pura é uma variante da AA, em que apenas ou principalmente a linhagem de eritrócitos é afetada.

► Exames complementares

- Hemograma completo: anemia moderada, VCM normal ou discretamente reduzido em condições inflamatórias; morfologia normal dos eritrócitos, com variação apenas discreta do RDW. Na anemia da insuficiência renal crônica, existem células espiculadas no esfregaço de sangue periférico
- Resposta inadequada dos reticulócitos
- Nível sérico aumentado de ferritina; nível sérico de ferro e CTLF diminuído
- O nível sérico de eritropoetina é inadequado para o nível de anemia, sobretudo na insuficiência renal.

Aplasia eritroide pura (AEP)

► Definição

- A AEP caracteriza-se por anemia e pela ausência de reticulócitos e de precursores eritroides na medula óssea. (A aplasia eritroide pura congênita é descrita adiante.) É considerada uma doença imunomediada. Pode estar associada a timomas, colagenoses, LLC, ou pode ocorrer após infecção pelo parvovírus B19. Além disso, pode constituir parte da síndrome mielodisplásica 5q–
- Raramente, a AEP ocorre após a administração de determinadas formulações de eritropoetina, devido ao desenvolvimento de anticorpos contra a eritropoetina.

► Exames complementares

- Hemograma completo: redução pronunciada dos eritrócitos, porém com contagens normais de leucócitos e plaquetas
- Os reticulócitos estão acentuadamente diminuídos ou ausentes
- Medula óssea: não há células precursoras eritroides, com exceção de normoblastos ocasionais (o achado de normoblastos gigantes indica infecção por parvovírus). Os precursores dos leucócitos e os megacariócitos (exceto na síndrome 5q–) são normais.

Defeitos extrínsecos hemolíticos dos eritrócitos

Anemias hemolíticas autoimunes (AHAI)

► Definição

- As AHAI são classificadas com base no tipo de anticorpo presente: anticorpos quentes (com ligação ideal a 37°C), anticorpos frios (com ligação ideal a 4°C) ou, em certas ocasiões, anticorpos quentes e frios combinados
- Cada uma dessas AHAI pode ser idiopática ou secundária a outras doenças.

► Definição

AHAI por anticorpos a quente

- As AHAI por anticorpos a quente devem-se aos anticorpos IgG que reagem com antígenos eritrocitários na temperatura corporal
- Cerca de 60% dos casos são idiopáticos, e os 40% remanescentes resultam de linfomas, leucemias e outras neoplasias, ou de distúrbios autoimunes, como LES. Além disso, podem acompanhar a infecção pelo HIV ou outras infecções virais.

AHAI por anticorpos a frio e doença da crioaglutinina

- Essas AHAI resultam de anticorpos IgM que reagem a antígenos polissacarídicos na superfície dos eritrócitos, em temperaturas abaixo da temperatura corporal. Os anticorpos fixam o complemento
- A maioria dos casos crônicos, para os quais se utiliza comumente a designação de *doença da crioaglutinina*, tem como etiologia uma neoplasia de células B subjacente (LLC/linfoma de pequenos linfócitos [LPL], linfomas, macroglobulinemia). Alguns casos são idiopáticos
- Os casos agudos resultam de infecções virais, como pneumonia por *Mycoplasma* e mononucleose infecciosa, ou pertencem a um grupo conhecido como hemoglobinúria paroxística a frio (ver adiante)
- São observados graus variáveis de hemólise; a doença pode ser intra ou extravascular
 - Ocorre agravamento da doença em climas frios; o fenômeno de Raynaud é comum, com obstrução vascular devido a agregados de eritrócitos, cianose das áreas expostas do corpo e palidez
 - A esplenomegalia é incomum; o fígado é o local de sequestro dos eritrócitos recobertos de anticorpos.

► Exames complementares

AHAI por anticorpos quentes

- Hb: diminuição moderada a grave, na faixa de 7 a 10 g/dℓ
- Contagem de reticulócitos: elevada na maioria dos casos
- Índices eritrocitários: aumento do VCM devido à reticulocitose; o aumento da CHCM reflete os esferócitos
- Esfregaço de sangue periférico: microsferócitos, policromasia e, às vezes, eritrócitos nucleados
- Teste de Coombs: IgG e C3d diretos são positivos. Os anticorpos quentes são, na maioria dos casos, dirigidos contra IgG1 e, com menos frequência, contra IgG3
- Níveis de bilirrubina não conjugada, LDH, e urobilinogênio urinário e fecal: elevados
- Haptoglobina: diminuída.

AHAI por anticorpos a frio e doença da crioaglutinina

- Anemia (cuja gravidade depende do título de crioaglutininas) com valores altos anormais do VCM e da CHCM (artefatos devido à agregação dos eritrócitos em temperatura ambiente)
- Esfregaço de sangue periférico: agregação dos eritrócitos
- Contagem de reticulócitos: elevada
- Teste de Coombs anticomplemento (C3) (positivo). Os anticorpos anti-I são mais bem detectados utilizando-se eritrócitos do sangue do cordão umbilical
- Títulos de crioaglutinina: elevados.

Anemias hemolíticas fármaco-induzidas

- Essa anemia hemolítica deve-se a anticorpos antieritrocitários, em consequência dos efeitos de fármacos. Os fármacos mais comumente implicados e os mecanismos envolvidos estão descritos na Tabela 10.1.

Tabela 10.1	Fármacos mais comumente implicados em anemias hemolíticas.
Mecanismos	Fármacos agressores
Intravascular aguda: teste de Coombs direto positivo na presença do fármaco	Sulfonamidas, quinidina, quinina, estibofeno
Extravascular crônica: teste de Coombs direto e indireto positivo sem a presença do fármaco	α-metildopa, ácido mefenâmico, levodopa
Mecanismo desconhecido	Ribavirina
Intra e extravascular: teste de Coombs positivo na presença do fármaco	Alta dose de penicilina e análogos, cefalotina, estreptomicina

Doença hemolítica do recém-nascido

► Definição

- Ocorre hemólise quando os eritrócitos fetais atravessam a placenta, e a mãe é imunizada contra um antígeno eritrocitário fetal que não existe em seus eritrócitos
 - Algumas mulheres estão imunizadas contra mais de um tipo de antígeno eritrocitário. A resposta imune resultante desencadeia a produção de anticorpos IgG, que são então transferidos ao feto, causando lise dos eritrócitos fetais
 - Os casos são mais frequentemente consequentes à imunização contra o antígeno D do grupo sanguíneo Rh, seguidos pela imunização contra o antígeno Kell.

► Exames complementares

- Os achados laboratoriais são os de hemólise no recém-nascido
- Após o nascimento: são encontrados subprodutos da destruição dos eritrócitos, particularmente níveis aumentados de bilirrubina não conjugada, com as complicações associadas (encefalopatia por bilirrubina e *kernicterus*).

Hemoglobinúria paroxística a frio (HPF)

► Definição

- A HPF é uma anemia hemolítica aguda, que resulta de anticorpos característicos (de Donath-Landsteiner), que exibem reatividade cruzada com o grupo sanguíneo P na membrana do eritrócito, causando lise osmótica. Essa hemólise transitória (não recorrente) ocorre após exposição a um ambiente frio, com súbita hemoglobinúria
- A HPF pode estar associada à fase convalescente de uma doença viral aguda (caxumba, sarampo, mononucleose infecciosa), ou pode ocorrer em pacientes com sífilis
- A HPF também pode ser idiopática.

► Exames complementares

- Plasma: aspecto escarlate, tornando-se vermelho-escuro ou marrom depois de algumas horas (a Hb livre é oxidada a metHb; além disso, devido à formação de metalbumina)
- Esfregaço de sangue periférico: esferócitos, eritrócitos nucleados, anisocitose, poiquilocitose
- Teste de Donath-Landsteiner: auto-hemolisinas a frio quando o sangue é resfriado e, em seguida, a sua temperatura é levada a 37°C, em condições bem padronizadas
- Teste de Coombs direcionado para o complemento: pode ser positivo, porém a IgG é negativa.

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)

► Definição

- A HPN é um distúrbio adquirido das células-tronco hematopoéticas, que se caracteriza por episódios de hemólise intravascular e hemoglobinúria na ausência de outro distúrbio da medula óssea. Apenas 25% dos casos apresentam hemólise noturna e paroxística
- A tríade clínica de hemólise intravascular, trombose venosa (a principal causa de morte) e insuficiência da medula óssea é típica. A hemólise intravascular crônica resulta em deficiência de ferro. Existe um alto risco de evolução para a anemia aplásica (ver 691), a síndrome mielodisplásica (ver 735) ou a LMA (ver 718)
- Clinicamente, o polimorfismo da HPN pode ser aproximadamente dividido em dois modos de apresentação:
 - HPN clássica: hemólise sem insuficiência da medula óssea
 - Síndrome de anemia aplásica-HPN (AA-HPN): hemólise com insuficiência da medula óssea.

► Quando suspeitar de hemoglobinúria paroxística noturna

- Pacientes com hemólise intravascular Coombs-negativa, particularmente com deficiência de ferro concomitante
- Pacientes com hemoglobinúria
- Pacientes com trombose venosa em locais incomuns (veias mesentéricas, hepáticas, porta, cerebrais ou dérmicas e, particularmente, pacientes com síndrome de Budd-Chiari sem outra explicação). Nesses pacientes, deve-se investigar a mutação JAK2 V617F (ver Capítulo 2) se a etiologia permanecer incerta
- Pacientes com anemia refratária inexplicada.

► Exames complementares

Preferenciais

- Citometria de fluxo (altas sensibilidade e especificidade)
 - Para diagnosticar um paciente com HPN, devem ser utilizados pelo menos dois anticorpos monoclonais diferentes contra duas proteínas de ancoragem de glicosilfosfatidilinositol (GPI) distintas, ou pelo menos duas linhagens celulares diferentes
 - O CD59 e o CD55 são avaliados mais comumente. Qualquer célula hematológica duplo-negativa para CD55/CD59 é considerada positiva para a HPN
- Aerolisina marcada com fluorescência (FLAER): os leucócitos da HPN são resistentes à FLAER, uma vez que não apresentam a âncora GPI em sua superfície.

Preconizados

- Hemograma completo
 - Índices eritrocitários: anemia macrocítica que evolui para um quadro microcítico. A contagem de reticulócitos está aumentada, porém não é proporcional ao grau de anemia
 - Contagem de leucócitos: a leucopenia pode ser pronunciada
 - Plaquetas: a trombocitopenia pode ser moderada a grave
- Medula óssea: hiperplasia normoblástica; indicada se houver suspeita de doença hematológica subjacente adicional
- Teste de Coombs direto: negativo
- Haptoglobina: reduzida
- Níveis séricos de ferro e ferritina: diminuídos
- Cariótipo: normal
- Nível de LDH: elevado
- Fosfatase alcalina leucocitária: ausente ou reduzida
- Provas de função hepática:
 - Bilirrubina não conjugada: aumentada
 - Níveis de AST/ALT: normais
 - ALP: normal
- Nível de metemalbumina: reduzido
- Hb plasmática: aumentada (hemoglobinemia)
- Exame de urina
 - Hemoglobinúria
 - Hemossiderinúria
 - Ausência de hemácias intactas no sedimento urinário.

Exames anteriormente usados, mas que não são mais preconizados (baixa especificidade)

- Teste de Ham (teste do soro acidificado)
- Teste de lise com sacarose
- Teste de sensibilidade à lise do complemento.

► Leitura sugerida

Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2009;113:6522–6527.

Hemólise mecânica

► Definição

- O traumatismo físico dos eritrócitos resulta em sua fragmentação e hemólise intravascular
- As anemias hemolíticas mecânicas podem ser divididas em dois grupos:
 - Microangiopáticas: lesão das células endoteliais nos vasos sanguíneos de pequeno calibre devido a filamentos de fibrina no lúmen dos vasos, conforme observado na CID (ver 770), PTT (ver 770), SHU (ver 770), neoplasia maligna disseminada; hipertensão maligna; vasculite, síndrome HELLP; crises renais da esclerodermia; introdução de corpos estranhos na circulação; síndrome de Kasabach-Merritt (hemangioma gigante); quimioterapia; e a forma “catastrófica” da síndrome do anticorpo antifosfolípido
 - Macroangiopática: lesão dos eritrócitos por mau funcionamento de próteses valvares; deformidades graves de valvas cardíacas ou ateromas aórticos (síndrome de cisalhamento dos eritrócitos)
- Pode ocorrer também hemólise mecânica no hiperesplenismo, na hemoglobinúria de marcha (hemoglobinúria do corredor) e no afogamento em água doce ou infusão inadvertida de água.

► Exames complementares

- Diagnóstico laboratorial: direcionado para a doença causal
- Anemia: proporcional à gravidade do processo subjacente
- esfregaço de sangue periférico: > 5 de cada 500 eritrócitos são deformadas (esquistócitos) ou apresentam forma de capacete (um subtipo de esquistócito) ou são microesferócitos
- Plaquetas: graus variáveis de trombocitopenia, ocasionalmente sem anemia
- Látex-dímero (ver Capítulo 2) e produtos de degradação de fibrina e fibrinogênio (PDF) (ver Capítulo 2): elevados na presença de CID
- Hb plasmática e hemossiderina urinária: elevadas

- Nível plasmático de haptoglobina: diminuído.

► **Leitura sugerida**

Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. *Blood*. 2008;111:16–24.
 Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2009;113:6522–6527.
 Mohandas N, Gallagher PG. Red cell membrane: past, present, and future. *Blood*. 2008;112:3939–3948.

Síndrome de Evans

► **Definição**

- A síndrome de Evans caracteriza-se pela ocorrência simultânea (ou sequencial) de anemia hemolítica autoimune e trombocitopenia imune (PTI) e/ou neutropenia imune, sem etiologia subjacente demonstrável
- Ocasionalmente associada a LES (ver Capítulo 12), neoplasias linfoproliferativas ou imunodeficiências primárias.

► **Exames complementares**

- Conforme descrito para as anemias hemolíticas autoimunes (ver Anemias hemolíticas, adiante) e trombocitopenias imunes (ver Plaquetas, trombocitopenias, adiante)
- Quando existe neutropenia, deve-se efetuar uma pesquisa de anticorpos antileucocitários.

► **Leitura sugerida**

Michel M, Chanet V, Dechartres A, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009;114:3167–3172.

Defeitos intrínsecos hemolíticos dos eritrócitos

- As enzimopatias mais comuns incluem as deficiências de G6PD e de piruvatoquinase (PK). Ocorrem também outras deficiências raras de enzimas eritrocitárias.

Eliptocitose hereditária

► **Definição**

- Esse distúrbio heterogêneo congênito do citoesqueleto da membrana eritrocitária, que afeta mais comumente a espectrina, é transmitido como herança autossômica dominante. Às vezes, a transmissão é recessiva
 - Os indivíduos heterozigotos para a eliptocitose hereditária são assintomáticos
 - Os indivíduos homozigotos ou heterozigotos compostos (10% dos pacientes) exibem anemia leve a grave
- O distúrbio é mais frequente em afro-americanos e em pacientes de origem mediterrânea (anteriormente, áreas de malária endêmica)
- Os recém-nascidos acometidos podem apresentar anemia hemolítica franca transitória até a produção da Hb do adulto.

► **Exames complementares**

- Esfregaço de sangue periférico: mais de 50% dos eritrócitos são elipsoides ou têm o formato de bastonetes
 - Outros marcadores de hemólise são incomuns, exceto em cerca de 10% dos pacientes gravemente afetados
 - Nos casos graves de eliptocitose hereditária, poiquilocitose significativa é um achado comum
- Índices eritrocitários: diminuição do VCM, da HCM e CHCM; aumento do RDW
- Os exames para variantes de Hb e a fragilidade osmótica estão normais.

► **Outras considerações**

- Eliptocitose discreta pode ser observada no esfregaço de sangue periférico de pacientes com outros tipos de anemia.

Enzimopatia: deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)

► **Definição**

- Essa enzimopatia é uma deficiência hereditária de enzima eritrocitária
- A herança da deficiência de G6PD é ligada ao X
- A incidência apresenta-se elevada em regiões onde a malária é ou era prevalente. Já foram descritas mais de 300 variantes
- A deficiência de G6PD pode ser dividida em três categorias; a normal é designada como G6PD do tipo B
- Classe 1 (variante Mediterrânea, G6PD do tipo B–): < 5% da atividade normal da enzima eritrocitária. Resulta em anemia hemolítica crônica exacerbada por agentes oxidantes ou doenças febris. Ocorrem crises hemolíticas muito graves após o consumo de feijão-fava (favismo)
- Classe 2 (variante africana, G6PD do tipo A–): < 10% da atividade normal da enzima eritrocitária; os pacientes apresentam crises hemolíticas episódicas produzidas por algumas substâncias oxidantes ou por acidose. Não é desencadeada pelo consumo de feijão-fava
- Classe 3: 10 a 60% da atividade enzimática normal. Não há hemólise, exceto por episódios limitados (2 a 3 dias) após a ingestão de substâncias oxidantes ou ocorrência de infecções.

► **Exames complementares**

- Base do diagnóstico
 - Produção de NADPH a partir de NADP, detectada por análise espectrofotométrica quantitativa ou, mais rapidamente, por teste de triagem fluorescente
 - Os níveis de G6PD podem estar normais no decorrer e pouco depois de um episódio hemolítico no tipo A–, visto que os eritrócitos muito jovens contêm enzima suficiente. Os ensaios para G6PD devem ser adiados para pelo menos 6 semanas após o episódio agudo
- Mulheres portadoras: possíveis episódios hemolíticos leves, cujo diagnóstico é difícil com a metodologia convencional; podem ser diagnosticados por métodos genéticos
- Anemia hemolítica: crônica na classe 1 e intermitente nas classes 2 e 3. É observada 2 a 4 dias após a ingestão de uma substância oxidante (a primaquina e as sulfonamidas são os agentes agressores mais comuns) ou de feijão-fava
- Icterícia neonatal; desenvolve-se em 5% dos recém-nascidos (com deficiência de G6PD) de ascendência africana ou mediterrânea depois das primeiras 24 h de vida. Os níveis séricos de bilirrubina indireta alcançam um pico (frequentemente > 20 mg/dℓ) entre o terceiro e quinto dias, com conseqüente kernicterus
- Esfregaço de sangue periférico: corpúsculos de Heinz nos eritrócitos (é necessária coloração especial) (ver Capítulo 2), eritrócitos nucleados, esferócitos, poiquilócitos, eritrócitos fragmentados
- Reticulocitose.

Enzimopatia: deficiência de piruvatoquinase (PK)

► **Definição**

- Essa enzimopatia é uma anemia hemolítica crônica congênita, não esferocítica, recessiva, com esplenomegalia associada
- Existe uma ampla gama de achados clínicos e laboratoriais. A anemia inclui desde anemia neonatal grave, que exige transfusões, até um processo hemolítico totalmente compensado nos adultos, que apresentam 10 a 20% da enzima normal em seus eritrócitos.

► **Exames complementares**

- O diagnóstico pode ser difícil. A hemólise crônica leve a grave pode ser exacerbada pela gravidez ou por infecções virais
- O esfregaço de sangue periférico não revela alterações características
- Um teste de triagem que utiliza um hemolisado não purificado detecta portadores heterozigotos com quadro hematológico normal. Esse ensaio não detecta algumas variantes. A quantificação da enzima pode ser efetuada em laboratórios especializados.

Esferocitose hereditária

► **Definição**

- Essa anormalidade congênita da membrana eritrocitária resulta de defeitos nos genes que codificam qualquer um dos componentes proteicos envolvidos nas ligações verticais entre a rede citoesquelética dos eritrócitos e a membrana
- A esferocitose hereditária é herdada como caráter autossômico dominante em 75% dos indivíduos acometidos. A condição é recessiva ou manifesta-se como nova mutação nos 25% remanescentes
- A esferocitose hereditária é observada principalmente em pacientes com ascendência da Europa Setentrional
 - Os pacientes apresentam precocemente anemia, icterícia, esplenomegalia e colelitíase.

► **Exames complementares**

- Hemograma completo: anemia variável
 - Ocorre hemólise moderadamente grave em aproximadamente 70% dos casos, enquanto cerca de 20% apresentam hemólise leve compensada
 - Cerca de 10% dos indivíduos apresentam anemia grave debilitante e dependem de transfusões, a não ser que sejam submetidos a esplenectomia (que melhora a anemia, embora a esferocitose persista)
 - A auto-hemólise está sempre aumentada
- Índices eritrocitários: VCM normal (elevado quando a contagem de reticulócitos encontra-se muito alta), valores elevados da CHCM e do RDW
- Reticulocitose (5 a 20%)
- Esfregaço de sangue periférico: observa-se sempre a presença de esferocitose de vários graus. Os corpúsculos de Howell-Jones indicam esplenectomia prévia. Os esferócitos no esfregaço de sangue periférico podem ser consequentes às anemias hemolíticas adquiridas, e não à esferocitose hereditária
- A fragilidade osmótica (raramente testada hoje em dia) revela aumento da fragilidade dos eritrócitos, mas pode ser também anormal (aumentada) em pacientes com anemias hemolíticas adquiridas
- Haptoglobina: diminuída
- Teste de Coombs: negativo
- Hb: habitualmente normal ao nascimento, porém diminui de modo acentuado nos 20 dias de vida
- Testes genéticos: oferecidos em alguns laboratórios de pesquisa.

► **Outras considerações**

- Os achados laboratoriais refletem a ocorrência de colelitíase ou crises aplásicas
- O potássio falsamente elevado (hiperpotassemia) é causado pelo seu extravasamento dos eritrócitos.

Estomatocitose hereditária

► **Definição**

- A estomatocitose hereditária é uma doença autossômica dominante rara, que resulta da permeabilidade defeituosa dos eritrócitos a íons sódio e potássio.

► **Exames complementares**

- Esfregaço de sangue periférico
 - Indivíduos homozigotos: > 35% dos eritrócitos exibem áreas de palidez central semelhantes a uma fenda, produzindo uma aparência semelhante a uma boca
 - Indivíduos heterozigotos: 1 a 25% de estomatócitos
- Anemia: semelhante àquela observada na ovalocitose hereditária
- Indivíduos homozigotos: graus variáveis de hemólise
- Indivíduos heterozigotos: ausência de anemia.

► **Outras considerações**

- Estomatócitos são observados no esfregaço de sangue periférico de pacientes com muitos distúrbios adquiridos, como alcoolismo, doença hepática e anemias hemolíticas fármaco-induzidas.

Ovalocitose hereditária

► **Definição**

- A ovalocitose hereditária é uma condição caracterizada por alteração na deformabilidade da membrana
- É muito comum no Sudeste Asiático, onde a sua prevalência é de 5 a 25% nas áreas endêmicas de malária
- A transmissão é autossômica dominante; todavia, até o momento, só foram identificados indivíduos heterozigotos
- A maioria dos indivíduos acometidos apresenta hemólise mínima.

► **Exames complementares**

- Esfregaço de sangue periférico: eritrócitos de formato oval com uma ou duas cristas transversas ou uma fenda longitudinal.

▶ Outras considerações

- A ovalocitose hereditária pode ser confundida com a eliptocitose hereditária.

Piropoiquilocitose hereditária

▶ Definição

- A piropoiquilocitose hereditária é considerada um subtipo de eliptocitose hereditária
- Nos indivíduos homocigotos, a piropoiquilocitose hereditária resulta em grave anemia hemolítica congênita
- Acomete principalmente indivíduos de ascendência africana.

▶ Exames complementares

- Esfregaço de sangue periférico
 - Os eritrócitos estão acentuadamente deformados (fragmentos, microsferócitos, eliptócitos, formas picnóticas). O eritrócito sofre fragmentação quando aquecido a 45°-46°C (os eritrócitos normais exibem protuberâncias e sofrem fragmentação apenas quando aquecidos a 49°C)
 - Microcitose significativa e micropoiquilocitose são encontradas.

Hemoglobinopatias

Já foram descritas mais de 1.000 mutações envolvendo os genes das globinas; essas mutações resultam de substituição de aminoácidos ou de anormalidades na síntese. Na maioria dos casos, o diagnóstico é confirmado pela análise da variante de Hb. A Tabela 10.2 descreve as três hemoglobinopatias mais encontradas na América do Norte: as síndromes falciformes, a doença da HbC e β -talassemia e α -talassemia.

Anemia falciforme

▶ Definição

- As doenças falciformes abrangem um grupo de condições de herança autossômica com a β -globina da Hb anormal, devido a uma substituição do ácido glutâmico por valina. São encontradas principalmente em indivíduos de ascendência africana ou árabe, bem como em alguns grupos indianos
- A anemia falciforme refere-se à doença homocigota, em que a maioria da Hb consiste em HbS. Isso resulta em precipitação e polimerização da Hb, produzindo cristais rígidos que deformam os eritrócitos (afoçamento), com consequente ocorrência de oclusão microvascular e hemólise
- O traço falciforme é a forma heterocigota, uma condição assintomática em que o hemograma completo está normal. O seu diagnóstico é importante para aconselhamento genético
- As síndromes (doenças) falciformes representam combinações do traço falciforme com outras hemoglobinopatias, mais comumente a β -talassemia ou Hb C.

▶ Quando suspeitar

- Criança pequena com história familiar de doença falciforme, retardo do desenvolvimento ou anemia progressiva
- Os fenômenos vasoclusivos acabam se tornando comuns. As manifestações clínicas não existem por ocasião do nascimento, mas tornam-se aparentes depois de 3 a 6 meses de vida, à medida que a concentração de Hb F declina, enquanto aumenta a Hb S.
- As crises aplásicas consistem em episódios autolimitados de aplasia eritroide de 5 a 10 dias de duração. Devem-se a infecções (mais comumente, pelo parvovírus B19) e podem exigir transfusões de emergência
- Cálculos biliares de bilirrubina são encontrados em 30% dos pacientes com 18 anos de idade e em 70% aos 30 anos.

▶ Exames complementares

- A análise genética do DNA fetal pode ser efetuada nas vilosidades coriônicas (7 a 10 semanas de gestação) ou amniócitos (15 a 20 semanas de gestação). O teste do DNA também pode ser útil em recém-nascidos ou crianças com níveis elevados de HbF
- Em crianças de mais idade ou em adultos, pode-se solicitar um “painel falciforme” (ver Capítulo 2) para um diagnóstico preliminar rápido. Resultado positivo na anemia falciforme, traço falciforme, algumas hemoglobinopatias não S falciformes e na doença falciforme combinada com outras hemoglobinopatias
- A análise das variantes de Hb (HPLC ou eletroforese [ver Capítulo 2]) é usada para separar as diferentes hemoglobinas. Os recém-nascidos apresentam predominantemente HbF, com pequena quantidade de HbS, sem HbA1. Como outras síndromes falciformes podem exibir padrões semelhantes, recomenda-se examinar os pais ou repetir o teste depois de 1 ano de idade, quando o padrão do adulto já está estabelecido, com níveis muito elevados de HbS e, em certas ocasiões, níveis elevados de HbF, sobretudo em pacientes que receberam tratamento bem-sucedido com hidroxiureia
- O recém-nascido com traço falciforme apresenta HbA, HbF e HbS. Os adultos têm > 50% de HbA1 e 35 a 45% de HbS
- Os pacientes com doença da HbSC apresentam quantidades iguais de HbS e HbC
- Pacientes com traço falciforme- β -talassemia (+) apresentam HbA1, níveis elevados de HbA2 e HbS
- Hemograma completo em pacientes com anemia falciforme
 - Eritrócitos: anemia (Ht de 15 a 30%, Hb de 5 a 10 g/dℓ)
 - Reticulócitos: 3 a 15% (responsáveis pelo valor elevado do VCM)
 - O VCM está normal (exceto nas condições já descritas); a CHCM está elevada
 - Esfregaço de sangue periférico: hemácias falciformes, policromasia e corpúsculos de Howell-Jolly (ver Capítulo 2) em crianças de mais idade, refletindo autoesplenectomia. Em geral, são encontrados eritrócitos nucleados, pontilhado basofílico e corpúsculos de Pappenheimer (ver Capítulo 2)
 - A contagem de leucócitos pode estar mais alta do que o normal
 - As plaquetas podem estar elevadas
 - O aspirado de medula óssea (não necessário para o diagnóstico) é hiperplásico
 - Os níveis séricos de LDH estão elevados
 - O nível sérico de bilirrubina está comumente elevado
 - O nível sérico de haptoglobina está aumentado
 - Com frequência, ocorre elevação dos níveis séricos de aminotransferases
 - A ferritina torna-se muito elevada em pacientes politransfundidos
 - Achado de hemossiderina e urobilinogênio na urina (não necessários para o diagnóstico).

Tabela 10.2

Hemoglobinopatias.

Condição	HbA (%)	HbA ₂ (%)	HbF (%)	HbS (%)	HbC (%)	Outra (%)
Normal	≥ 94	2 a 3,5	0,5 a 1	0	0	

Traço falciforme	50 a 70	2 a 4,5	0,5 a 1	30 a 45	0	
Anemia falciforme	0	2 a 4	1 a 25	75 a 95	0	
Traço HbC	50 a 60	pouco ↑	0,5 a 1	0	30 a 40	
HbCC (homozigota)	0	< 3,5	pouco ↑	0	95	
Doença da HbS/HbC	Traços	0	< 1	50 a 55	45 a 50	
β-talassemia <i>minor</i>	90 a 95	3,5 a 7	1 a 5	0	0	
β-talassemia <i>major</i>	β+: Traço	2 a pouco ↑	60 a 95	0	0	
	β-: 0		95 a 98			
α-talassemia com 1 a 2 genes anormais	Varia com o tipo genético	2 a 3,5	0,5 a 1	0	0	
α-talassemia: defeito de 3 genes (doença da HbH)	< 60	< 2	< 1 a 1	0	0	HbH: 5 a 40
α-talassemia: defeito de 4 genes (hidropisia fetal)	0 ou traços	< 2	0 ou traços	0	0	Hb Bart 70 a 80
HbS-β-talassemia	10 a 30	4 a 6	< 1 a 10	70 a 90	0	
Persistência hereditária da Hb fetal (PHHF)	Heterozigota: 70 a 85	1 a 2,1	15 a 30	0	0	
	Homozigota: 0	0	100			

Anemia falciforme—alta persistência da hemoglobina fetal

► Definição

- Condição observada em 1 de 25.000 afro-americanos, mas também frequente em populações árabes
- Pode ser simulada em pacientes com anemia falciforme que respondem à terapia com hidroxiureia
- Quadro clínico e achados laboratoriais intermediários entre os da anemia falciforme e os do traço falciforme.

► Exames complementares

- Eletroforese da Hb: HbF de 20 a 40%; ausência de HbA1 e A2; HbS de cerca de 65%
- Eritrócitos. A HbF está distribuída de maneira desigual entre os eritrócitos.

Doença da hemoglobina C

► Definição

- Hemoglobinopatia prevalente na África Ocidental
- Transmissão autossômica
 - Traço HbC: encontrado em 2% dos afro-americanos, menos frequentemente em outros grupos; assintomática, sem anemia
 - Doença da HbC homozigota: anemia hemolítica leve.

► Exames complementares

- Traço HbC: a análise da Hb variante revela 50% de HbA1 e 30 a 40% de HbC
- Condição homozigota: não há HbA1 e a HbC constitui a maioria da Hb variante; a HbF está discretamente aumentada. O esfregaço de sangue periférico revela um número variável de células-alvo ($\leq 40\%$), número variável de microsferócitos, ocasionalmente eritrócitos nucleados e alguns cristais tetragonais intraeritrocitários.

Doença da hemoglobina D

► Definição

- Hemoglobinopatia hereditária autossômica, prevalente no Sudeste Asiático e em partes da Índia (HbD Punjab)
- A forma heterozigota é assintomática, sem anemia.

► Exames complementares

- A análise da Hb variante demonstra a Hb anormal em pH ácido (apresenta a mesma mobilidade da HbS em pH alcalino). Não existem outras anormalidades laboratoriais no indivíduo heterozigoto
- Eritrócitos: anemia microcítica hemolítica leve nos indivíduos homozigotos
- Esfregaço de sangue periférico: células-alvo e esferócitos nos indivíduos homozigotos.

Doença da hemoglobina E

► Definição

- Hemoglobinopatia hereditária autossômica, prevalente no Sudeste Asiático (15 a 30% da população do Camboja, da Tailândia, de partes da China, de Burma e do Vietnã). Os indivíduos heterozigotos têm achados semelhantes aos dos pacientes com traço β-talassêmico leve (ver adiante). Os homozigotos exibem mais microcitose, porém são assintomáticos
- Trata-se da hemoglobinopatia estrutural mais comum nos EUA depois da HbS e da HbC.

► Exames complementares

- A análise das variantes de Hb mostra 95 a 97% de HbE no homozigoto (sendo o restante constituído pela HbF); 30 a 35% no traço HbE. A mobilidade eletroforética é a mesma da HbA2, porém em concentrações muito mais altas. É separada da HbC e O na eletroforese em ágar citrato, em pH ácido (ver Capítulo 2)
- Hemograma completo
 - Hemólise discreta, anemia microcítica (VCM de 55 a 70 fL) ou ausência de anemia no homozigoto
 - Eritrocitose (cerca de 5.500.000/ μL) tanto no traço quanto no homozigoto
 - O esfregaço de sangue periférico revela 25 a 60% de células-alvo e micrócitos nos indivíduos homozigotos.

Doença da hemoglobina S—hemoglobina C

► Definição

- Doença falciforme moderadamente grave, intermediária entre a anemia falciforme e o traço falciforme
- Ocorre em 1 de 833 indivíduos de ascendência africana.

► Exames complementares

- Eletroforese da Hb: HbA ausente; teores de HbS e HbC aproximadamente iguais. HbF \leq 76%
- Hemograma completo
 - Anemia: normocítica normocrômica, leve a moderada
 - Esfregaço de sangue periférico: cristais tetragonais intraeritrocitários em 70% dos pacientes. São identificadas células-alvo (\leq 85%) e células falciformes arredondadas/anguladas, em vez das células falciformes típicas
 - O VCM está baixo ou nos limites inferiores da normalidade, enquanto a CHCM está elevada.

Doença falciforme–hemoglobina D

► Definição

- Condição que se assemelha à doença da HbS/HbC; menos grave do que a anemia falciforme
- Ocorre em 1 de 20.000 indivíduos de ascendência africana
- Clinicamente, trata-se de uma síndrome leve.

► Exames complementares

- Intermediários entre os da anemia falciforme e os do traço falciforme
- A eletroforese da Hb não consegue diferenciar a HbS da HbD em pH alcalino, porém podem ser separadas em pH de 6,2.

► Leitura sugerida

Vichinsky EP, Mahoney Jr DH. Diagnosis of sickle cell syndromes. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2008.
Ware RE. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood*. 2010;115:5300–5311.

Doença falciforme– α -talassemia

- A α -talassemia modifica a gravidade da anemia falciforme. Nos demais aspectos, costuma ser clinicamente insignificante.

Doença falciforme– β -talassemia

► Definição

- Condição de gravidade leve a moderada, que acomete 1 em cada 1.667 indivíduos de ascendência africana.

► Exames complementares

- Eletroforese da Hb: A HbS varia entre 20 e 90%; a HbF situa-se entre 2 e 20%. Se a HbS estiver muito alta, e a síntese de HbA1 estiver suprimida, a doença é grave. Nos casos mais leves, a HbA1 é de 25 a 50%. A HbA2 está aumentada (devido à β -talassemia), porém precisa ser diferenciada da HbC, que exibe um padrão de migração semelhante
- Hemograma completo
 - Eritrócitos: anemia microcítica hipocrômica, com VCM diminuído (deve-se excluir a possibilidade de deficiência de ferro)
 - Esfregaço de sangue periférico: as células-alvo são proeminentes; outros achados assemelham-se aos da anemia falciforme.

Hemoglobina C– β -talassemia

- Essa combinação assemelha-se à doença da HbC homocigota, porém com níveis elevados de HbA2. É assintomática, embora exista hemólise moderada se não houver HbA1.

Hemoglobina E– α -talassemia

- Observa-se uma anemia hemolítica leve no Sudeste Asiático. Provoca microcitose. A gravidade depende da quantidade de genes α com deleção (ver adiante).

Hemoglobina E– β -talassemia

► Definição

- Trata-se da talassemia sintomática mais comum no Sudeste Asiático
- Condição grave que se assemelha à β -talassemia intermediária ou β -talassemia *major* (ver adiante).

► Exames complementares

- A anemia hemolítica varia de moderada a grave na β -talassemia
- O esfregaço de sangue periférico mostra hipocromia e macrocitose intensas e acentuada anisopoiquilocitose com muitos dacriócitos (hemácias em forma de lágrima) e em hemácias-alvo. Existem eritrócitos nucleados e pontilhado basofílico.

Talasseмииs

Esse grupo de anemias hemolíticas microcíticas crônicas herdadas resulta da produção reduzida das cadeias β ou α ou da inexistência dessa produção. As talassemias estão entre os distúrbios genéticos mais comuns no mundo inteiro. A herança é autossômica recessiva e resulta em anormalidades clínicas homocigotas (talassemia *major*) ou sutis (talassemia *minor*). As síndromes de β -talassemia são extremamente heterogêneas. Além do traço de β -talassemia e da β -talassemia *major* descritos adiante, são observadas combinações com outras hemoglobinopatias e variantes, conforme já descrito.

A β -talassemia intermédia refere-se a pacientes que têm dois genes de β -globina que apresentam mutação da talassemia, porém pelo menos um desses dois genes exibe uma mutação leve. Esses pacientes podem ser sintomáticos, porém necessitam de transfusões de hemácias infrequentes. Trata-se de uma condição que exibe uma acentuada disparidade entre os genótipos e fenótipos.

Anemias hemolíticas

► Definição

- As anemias hemolíticas resultam do aumento na taxa de destruição dos eritrócitos, com conseqüente diminuição do tempo de sobrevivência do eritrócito

- As causas mais comuns de hemólise na América do Norte são as seguintes:
 - Aguda: mecanismos imunes devido a autoanticorpos ou fármacos
 - Crônica: síndromes falciformes e de talassemia, esferocitose hereditária, anemias hemolíticas mecânicas.

► Quando suspeitar de hemólise

- Início agudo de anemia com icterícia e esferócitos ou esquistócitos no esfregaço de sangue periférico, ou história familiar de anemia, anemia desde os primeiros anos de vida, cálculos biliares precoces
- Anemia leve e flutuante, colúria, porém fezes de coloração normal
- Esplenomegalia
- Eritrócitos fragmentados (esquistócitos) ou esferócitos no esfregaço de sangue periférico.

► Etiologia

Classificação: intrínseca versus extrínseca

- Defeitos eritrocitários intrínsecos (habitualmente congênitos)
 - Esferocitose hereditária: devido a um defeito do esqueleto da membrana eritrocitária
 - Eliptocitose hereditária e ovalocitose hereditária: em geral, defeitos benignos da membrana eritrocitária
 - Enzimopatias: anemias causadas por anormalidades do metabolismo dos eritrócitos, devido a deficiências das enzimas eritrocitárias. As mais comuns são a deficiência de G6PD e a deficiência de piruvatoquinase
 - Piropoiquilocitose hereditária
 - Estomatocitose hereditária
- Lesões extrínsecas da membrana eritrocitária (a maioria é adquirida)
 - Hemólise autoimune: anticorpos quentes ou anticorpos frios
 - Hemólise aloimune: anemia transfusional ou hemolítica do recém-nascido
 - Lesões mecânicas dos eritrócitos (microangiopáticas e macroangiopáticas), CID, PTT, SHU; neoplasias malignas disseminadas, queimaduras; lisinas da membrana (sepse por clostrídios, leptospirose, picadas de serpente)
 - Infusão de água ou afogamento
 - Uso de fármacos.

Classificação: local de destruição

- Intravascular: lesões mecânicas por doenças das paredes arteriais ou valvas cardíacas anormais, HPN, infusão de soluções hipotônicas
- Extravascular: destruição das hemácias em macrófagos (baço, fígado, outros): anemias congênitas ou autoimunes; hiperesplenismo
- Intramedular (eritropoese não efetiva): talassemias, síndromes mielodisplásicas e megaloblásticas (parcialmente), anemias diseritropoéticas (muito raramente, congênitas).

► Exames complementares

- Hemograma completo: anemia, habitualmente normocítica, normocrômica (microcítica na esferocitose hereditária, macrocítica quando as contagens de reticulócitos estão muito elevadas)
- Esfregaço de sangue periférico: policromasia (que reflete a elevada contagem de reticulócitos); macrocitose se associada à deficiência de folato; eritrócitos nucleados
- Contagem de eritrócitos (casos graves): eritrócitos deformados (anemia falciforme, hemólise microangiopática); células-alvo (talassemia *major*); esferócitos (microcítica hiperocrômica na esferocitose hereditária), eritrócitos aglutinados (suspeita de crioaglutininas)
- Eritrócitos: teste de Coombs direto se houver suspeita de anemia autoimune; citometria de fluxo em caso de suspeita de HPN; quantificação da G6PD se houver suspeita de defeito enzimático
- Contagem de reticulócitos (obrigatória): aumentada (a não ser que a deficiência de ferro ou a supressão da medula óssea coexistam), exceto durante períodos de distúrbios inflamatórios intercorrentes
- Contagens de leucócitos e plaquetas: elevadas na hemólise aguda
- Nível sérico de bilirrubina: aumento da bilirrubina total e indireta (não conjugada)
- Haptoglobina: diminuída (os níveis mais baixos são encontrados na hemólise intravascular)
- Nível plasmático de Hb: aumentado na hemólise intravascular (plasma avermelhado)
- LDH, isômeros 1 ou 2: aumentados
- Análise das variantes de Hb: se houver suspeita de hemoglobinopatia
- Título de crioaglutininas: positivo na hemólise induzida por crioaglutininas
- Urina: hemoglobinúria, hemossiderinúria (particularmente na hemólise intravascular)
- Aspirado de medula óssea (raramente indicado): hiperplasia eritroide.

Hemoglobina E/talassemia

- Um gene de β -globina apresenta uma mutação de talassemia (leve ou grave), enquanto o outro gene de β globina exibe uma mutação pontual que codifica a HbE.

► Exames complementares

- Hemograma completo: anemia microcítica de gravidade variável
- Análise das variantes de Hb: redução da HbA1, elevação da HbA2 e, em alguns casos, HbF; HbE.

Síndromes de α -talassemia

► Definição

- Os indivíduos normais apresentam quatro genes de α -globina, dois em cada cromossomo. As α -talassemias são causadas por mutações ou deleções que afetam um ou mais dos quatro genes de α -globina, resultando em comprometimento de sua síntese. Esse defeito resulta em excesso de cadeias de β -globina e hemólise
- A condição é prevalente em populações de ascendência africana ou do Sudeste Asiático.

► Diagnóstico

- A gravidade da síndrome depende da quantidade de genes α afetados
 - A perda dos quatro *loci* de α -globina resulta em hidropisia fetal com Hb Bart, uma condição incompatível com a vida extrauterina. A Hb Bart exibe rápida migração na eletroforese da Hb
 - A perda de três *loci* resulta em doença da HbH. Esses pacientes apresentam anemia microcítica hipocrômica moderada, com corpúsculos de inclusão no esfregaço de sangue periférico. A doença da HbH pode ser adquirida em neoplasias malignas hematológicas, sobretudo nas síndromes mielodisplásicas. A eletroforese da Hb ou as técnicas cromatográficas mostram 5 a 30% de HbH, que é o resultado de cadeias β tetraméricas
 - A perda de dois *loci* resulta em traço de α -talassemia-1 (α -talassemia *minor*). Os pacientes adultos apresentam anemia microcítica hipocrômica leve. A eletroforese da Hb está normal. O diagnóstico definitivo só pode ser estabelecido por técnicas genéticas moleculares
 - A perda de um único *locus* resulta em traço de α -talassemia-2 (α -talassemia mínima ou portador silencioso de α -talassemia). Não há anormalidades hematológicas, e a eletroforese da Hb apresenta-se normal.

► Leitura sugerida

Benz EJ. Clinical manifestations and diagnosis of the thalassemias. UpToDate. Rose B, ed. UpToDate Inc.; 2008.
Benz EJ. Newborn screening for α -thalassemia-keeping up with globalization. *New Engl J Med*. 2011;364:770–771.
Forget BG. Thalassemia. *Hematologic Clinics of North America*. 2010;24:1–140.

β -talassemia major

► Definição

- Condição grave devido ao comprometimento na produção das cadeias de β -globina da Hb. Os pacientes apresentam duas cadeias de α -globina e duas cadeias de γ -globina. O excesso resultante de cadeias α leva à formação de precipitados intraeritrocitários, com consequências significativas (hemólise grave, alterações esqueléticas, anormalidades hepáticas, formação prematura de cálculos de bilirrubina na vesícula biliar, esplenomegalia, crises aplásicas, comprometimento do crescimento, complicações endócrinas e cardiopulmonares e hemossiderose em consequência das transfusões de hemácias). Os pacientes com mutações β (–) não produzem β -globina e são os que apresentam as manifestações mais graves; os pacientes com mutações β (+) produzem uma pequena quantidade de cadeias β e o comprometimento é menor
- O diagnóstico é habitualmente estabelecido aos 6 a 12 meses de idade, devido a sinais e sintomas progressivos
- A β -talassemia é mais comum em indivíduos de ascendência mediterrânea, mas também é encontrada em afro-americanos e em alguns grupos na Índia.

► Exames complementares

- Hemograma completo
 - Eritrócitos: anemia profunda, microcitose, redução do VCM e da CHCM, RDW muito elevado. Corpúsculos de Heinz são observados (ver Capítulo 2). A anemia pode tornar-se extremamente grave, até mesmo potencialmente fatal, durante as crises aplásicas, que são provocadas sobretudo pelo parvovírus B19
 - A contagem de leucócitos está elevada (falsamente, em parte, devido à contagem dos eritrócitos nucleados como leucócitos por alguns contadores automáticos)
 - As contagens de plaquetas podem estar reduzidas, devido ao hiperesplenismo
 - Esfregaço de sangue periférico: poiquilocitose acentuada com numerosas células-alvo, dacriócitos, eritrócitos nucleados e pontilhado basofílico dos eritrócitos
 - A contagem de reticulócitos está inapropriadamente baixa
- O aspirado de medula óssea revela acentuada hiperplasia dos eritrócitos, com desvio pronunciado para progenitores eritroides em fase de maturação inicial, devido à hemólise intramedular, que resulta, por sua vez, de apoptose acelerada. Ocorre hematopoese extramedular nos ossos, no fígado e no baço
- A análise das variantes de Hb revela a inexistência de HbA1, existindo apenas HbA2 e HbF. A HbA2 pode aumentar para 3 a 6% (a não ser que haja também deficiência de ferro; neste caso, essa elevação não é observada). Pode ser encontrada HbA1 após transfusões de hemácias
- Os níveis séricos de ferro e de ferritina aumentam progressivamente durante a vida, devido às transfusões de hemácias
- O nível sérico de bilirrubina está elevado
- As provas de função hepática estão anormais, um achado compatível com hepatite viral em consequência de múltiplas transfusões
- O nível de LDH está elevado
- A haptoglobina está diminuída
- As anormalidades endócrinas estão relacionadas com os depósitos substanciais de ferro, com evidências laboratoriais de hipogonadismo e diabetes melito
- Hipercoagulabilidade: em alguns casos, foi relatada a ocorrência de anormalidades nos níveis de fatores da coagulação e seus inibidores.

β -talassemia minor

► Definição

- Heterozigotos que apresentam um alelo normal da β -globina e um alelo β -talassêmico. Os indivíduos com esse genótipo são clinicamente normais, mas podem apresentar um quadro hematológico que pode levar a um diagnóstico incorreto de deficiência de ferro, se não for investigado.

► Exames complementares

- O hemograma completo revela anemia microcítica. A anemia é mais leve (Hb de 10 a 13 g/dℓ), porém a microcitose é mais acentuada (VCM de 60 a 70 f□) do que aquela observada na deficiência de ferro. A contagem de eritrócitos é maior do que o normal (outro aspecto que contrasta com a anemia ferropriva). O RDW está normal, visto que os eritrócitos estão habitualmente microcíticos e hipocrômicos. No esfregaço de sangue periférico, são observados pontilhados basofílicos dos eritrócitos e células-alvo
- Análise das variantes de Hb: a HbA2 está elevada, alcançando, algumas vezes, 7 a 8%, com razão HbA2/HbA1 de 1:20, em lugar do valor normal de 1:40; a HbF está discretamente elevada em 50% dos casos. Uma concentração normal de HbA2 não elimina a possibilidade de traço β -talassêmico. O diagnóstico definitivo só pode ser estabelecido por técnicas genéticas moleculares.

► DISTÚRBIOS DOS LEUCÓCITOS

Agranulocitose

► Definição

- O termo significa literalmente a ausência total de granulócitos no sangue periférico. A granulocitopenia grave (neutrófilos e bastões < 500/ $\mu\ell$) também é casualmente designada como agranulocitose
- Uma contagem < 500/ $\mu\ell$ confere um alto risco de sepse; uma contagem < 200 resulta certamente em infecção bacteriana maciça (ver causas de neutropenia adiante)
- Devido a:
 - Destruição periférica dos PMN (frequentemente relacionada com fármacos)
 - Insuficiência mais generalizada da medula óssea.

► Quando suspeitar

- Os casos adquiridos de agranulocitose aguda estão relacionados, em sua maioria, com o uso de fármacos. Deve-se suspeitar desse diagnóstico sempre que um paciente começou recentemente a tomar um fármaco ou reiniciou a sua administração e subitamente apresenta febre, calafrios e sinais de infecção
- A faringite é um sinal inicial comum. Os pacientes podem desenvolver sepse avassaladora.

► Exames complementares

- Hemograma completo: Hb e plaquetas normais (exceto em circunstâncias especiais, como após quimioterapia); ausência ou diminuição extrema da contagem de neutrófilos e bastões. Os granulócitos podem exibir picnose ou vacuolização. Contagens normais de linfócitos e monócitos (porém com linfocitose e monocitose relativas)
- A medula óssea revela ausência de células da série granulocítica, mas as séries eritroide e megacariocítica estão normais
- Aumento da VHS
- Outros achados laboratoriais são consequentes à infecção
- A Hb, a contagem de eritrócitos e a sua morfologia, a contagem de plaquetas e o coagulograma estão normais.

Basofilia

► Definição

- Basofilia é definida como $> 300/\mu\ell$ ou $> 2\%$ dos leucócitos. (O basófilo é o mais raro dos leucócitos.)

► Condições associadas

- A basofilia acompanha frequentemente as neoplasias mieloproliferativas, e a sua evolução pode ser um prenúncio de uma crise blástica na leucemia mielógena crônica (ver p. 730). A existência de leucemia basofílica é controversa. Recentemente, foi descrita pelo nosso grupo
- Outras causas de basofilia incluem:
 - Estados de hipersensibilidade (fármacos, alimentos, injeção de proteínas estranhas)
 - Mixedema
 - Anemias hemolítica crônica, ferropriva (em alguns pacientes)
 - Colite ulcerativa (ver Capítulo 6)
 - Pós-esplenectomia
 - Linfoma de Hodgkin (ver p. 742)
 - Sinusite crônica
 - Varicela (ver Capítulo 13)
 - Varíola (ver Capítulo 13)
 - Síndrome nefrótica (ver Capítulo 8) (em alguns pacientes).

► Basofilopenia (não é possível definir um limite inferior da normalidade, visto que alguns indivíduos normais não têm basófilos)

- Hipertireoidismo
- Radioterapia ou quimioterapia
- Fármacos: corticosteroides
- Ovulação e gravidez
- Estresse.

Eosinofilia

► Definição

- Contagem $> 600/\mu\ell$ eosinófilos ou contagem diferencial $> 8\%$
- A eosinofilia pode ser primária (clonal ou idiopática), reativa ou idiopática.

► Condições associadas

- Primárias
 - Hematológica: síndrome hipereosinofílica (ver p. 723)
 - Distúrbios neoplásicos: leucemia eosinofílica crônica (ver p. 723), leucemia mielomonocítica com inversão do cromossomo 16 (ver mais adiante), mastocitose e linfomas de células T que secretam interleucina-5
- Secundárias
 - Doenças alérgicas: doenças atópicas e correlatas, relacionadas com medicamentos
 - Doenças infecciosas: infecções parasitárias, principalmente helmintíases, algumas infecções fúngicas, raramente outras infecções
 - Colagenoses
 - Distúrbios autoimunes, como vasculite da síndrome de Churg-Strauss (ver Capítulo 4)
 - Tumores com eosinofilia secundária: linfomas de células T (p. ex., micose fungoide, síndrome de Sézary), linfoma de Hodgkin
 - Doenças pulmonares: pneumonia por hipersensibilidade, pneumonia de Loeffler
 - Endócrina: insuficiência suprarrenal (ver Capítulo 7)
 - Reações imunológicas, rejeição de transplante
 - Síndrome de embolia por colesterol.

Eosinopenia persistente

► Definição

- Não é possível definir um limite inferior da normalidade, visto que a contagem de eosinófilos é 0% em alguns pacientes normais.

► Condições associadas

- Fármacos: administração de corticosteroides ou de epinefrina

- Síndrome de Cushing (ver Capítulo 7)
- Infecções (associadas a neutrofilia)
- Inflamação: aguda.

Leucocitose e leucopenias

- Leucocitose consiste em contagem total de leucócitos $> 10.300/\mu\ell$ (em nosso laboratório). Contagens de até 11.000 são consideradas fisiológicas (considerando dois desvios padrão acima do limite superior da normalidade)
- A leucocitose pode refletir um aumento absoluto de neutrófilos, linfócitos, eosinófilos, monócitos e basófilos ou combinações destes
- A leucopenia é definida como uma contagem total de leucócitos $< 4.300/\mu\ell$.

► Causas de neutrofilia (leucocitose neutrofilica)

- Nos adultos, neutrofilia é definida como aumento da contagem absoluta de neutrófilos de $> 7.500/\mu\ell$ (ou $> 72\%$). Existe neutrofilia relativa quando os outros elementos celulares (principalmente os linfócitos) estão diminuídos. A contagem absoluta de neutrófilos, realizada por contadores automáticos, constitui um parâmetro mais confiável do que a contagem percentual
- Uma neutrofilia espúria pode ser registrada por contadores automáticos quando existem agregados plaquetários ou crioglobulinas. Os contadores sinalizam esses resultados como não aceitáveis
- As causas de neutrofilia podem ser divididas em primárias (clonal) e secundárias.

Neutrofilia primária

- Neoplasias mieloproliferativas (ver adiante)
- Leucemia neutrofilica (ver adiante)
- Neutrofilia gigante hereditária (grandes neutrófilos ocasionais, com múltiplos lóbulos nucleares)
- Neutrofilia hereditária, uma condição autossômica dominante rara sem problemas clínicos
- Neutrofilia idiopática crônica, uma condição não associada a problemas clínicos.

Neutrofilia secundária

- Infecções agudas
 - Localizadas (p. ex., pneumonia, meningite, tonsilite, abscesso, otite média aguda em crianças)
 - Sistêmicas (p. ex., septicemia). Certas bactérias, como espécies de pneumococos, estafilococos e clostrídios, podem levar a contagens muito elevadas de neutrófilos e bastões
- Inflamação, particularmente durante exacerbações de doenças crônicas
- Vasculite (ver Capítulo 4)
- Febre reumática aguda (ver Capítulo 4)
- Doença de Crohn (ver Capítulo 6)
- AR (ver Capítulo 12)
- Colite ulcerativa (ver Capítulo 6)
- Hepatite crônica (ver Capítulo 6)
- Intoxicações
 - Metabólica (uremia, acidose, eclâmpsia, gota aguda)
 - Intoxicação por substâncias químicas (mercúrio), venenos (p. ex., aranha viúva-negra)
 - Parenteral (proteínas estranhas, vacinas)
- Fármacos: epinefrina, esteroides, lítio, terapia com ácido retinoico para a leucemia promielocítica aguda, citocinas terapêuticas, particularmente fatores estimuladores de colônias de granulócitos (ou de granulócitos-monócitos)
- Hemorragia aguda
- Hemólise aguda
- Necrose tecidual ou tumoral
- Infarto agudo do miocárdio
- Necrose tumoral
- Queimaduras
- Gangrena
- Necrose bacteriana
- Condições fisiológicas
 - Exercício vigoroso
 - Estresse emocional
- Trabalho de parto
- Tabagismo
- Reação leucoeritoblástica (mielotósica): neutrofilia associada a granulócitos imaturos, eritrócitos nucleados e dacriócitos; associada à invasão tumoral da medula óssea, TB e outras doenças granulomatosas.

Linfocitopenia

► Definição

- $< 1.600/\mu\ell$ (ou $< 18\%$) em adultos e $< 3.000/\mu\ell$ em crianças.

► Causas

- Terapia com corticosteroides ou síndrome de Cushing; injeção de epinefrina
- Determinadas infecções (p. ex., infecções agudas e crônicas por retrovírus, TB)
- Sarcoidose

- Distúrbios congêntos das imunoglobulinas
- Quimioterapia e radioterapia
- Doenças neoplásicas, particularmente linfoma de Hodgkin (ver adiante)
- SARA
- Distúrbios autoimunes
- Linfocitopenia CD4+ idiopática
- ICC (ver Capítulo 4)
- Perda aumentada pelo sistema digestório (p. ex., linfectasia intestinal, drenagem do ducto torácico, obstrução à drenagem linfática intestinal).

Linfocitose

► Definição

- A linfocitose é definida como uma contagem absoluta de linfócitos $> 3.400/\mu\ell$ (ou $> 43\%$) nos adultos, > 7.200 nos adolescentes e > 9.000 em crianças pequenas e lactentes
- Linfocitose espúria: neutropenia com linfocitose relativa, porém com contagem absoluta normal de linfócitos (p. ex., tireotoxicose, agranulocitose).

► Linfocitose primária (clonal)

- Leucemia linfocítica crônica (LLC) (ver p. 724)
- Linfocitose monoclonal de células B (> 4.000 , porém < 5.000 linfócitos clonais) (ver adiante)
- Leucemia linfocítica aguda (LLA) (ver adiante)
- Leucemia prolinfocítica (ver p. 728)
- Leucemia de células pilosas (ver p. 722)
- Linfomas foliculares, de células do manto e da zona marginal esplênica na fase leucêmica (ver adiante)
- Leucemia linfocítica granular de grandes células (ver adiante).

► Linfocitose secundária (reativa)

- Infecções (p. ex., coqueluche, mononucleose infecciosa [EBV], linfocitose infecciosa [particularmente em crianças], hepatite infecciosa, CMV, caxumba, rubéola, varicela, toxoplasmose, babesiose, TB crônica, doença da arranhadura do gato)
- Causas não infecciosas (p. ex., reações de hipersensibilidade, estresse)
- Fármacos: efalizumabe.

Monocitose

► Definição

- Contagem absoluta $> 1.200/\mu\ell$ ou $> 12\%$ na contagem diferencial.

► Causas

- Leucemia monocítica ou mielomonocítica aguda, leucemia mielomonocítica crônica (como parte de síndromes mielodisplásicas) (ver adiante) ou neoplasias mieloproliferativas (ver adiante)
- Linfoma de Hodgkin, linfomas não Hodgkin, mieloma múltiplo (ver adiante)
- Carcinomas de ovário, estômago e mama
- Doenças de depósito de lipídios (p. ex., doença de Gaucher) (ver Capítulo 11)
- Pós-esplenectomia
- Recuperação de agranulocitose, quimioterapia ou regressão de infecção aguda
- Protozooses (p. ex., malária, calazar, tripanossomíase)
- Algumas riquetsioses (p. ex., febre maculosa das Montanhas Rochosas, tifo)
- Determinadas infecções bacterianas (p. ex., endocardite bacteriana, TB, sífilis, brucelose)
- Colite ulcerativa, enterite regional, espru
- Sarcoidose
- Doenças do tecido conjuntivo (p. ex., LES, AR)
- Envenenamento por tetracloroetano
- Terapia crônica com corticosteroides
- Infecções virais agudas menores (as contagens devem ser reavaliadas em 1 mês)
- Variações diurnas.

Neutropenia

- $< 43\%$ dos leucócitos ou contagem absoluta de neutrófilos e bastões $< 1.600/\mu\ell$ ou $< 1.000/\mu\ell$ em pessoas de ascendência africana
- Ausência de granulócitos: agranulocitose (ver p. 710)
- Contagem acentuadamente reduzida de neutrófilos: granulocitopenia.

► Causas de neutropenia

- Produção diminuída pela medula óssea
 - Síndromes mielodisplásicas (ver adiante)
 - Anemia aplásica (ver anteriormente)
 - Quimioterapia
 - Leucemia aguda (ver adiante)
 - Radioterapia ou acidente de radiação
 - Deficiência de ácido fólico ou de vitamina B₁₂

- Produção aumentada pela medula óssea, porém com redução da sobrevivência dos neutrófilos
 - Neutropenia autoimune e isoimune
 - LES e AR (ver Capítulo 12)
 - Síndrome de Felty (ver Capítulo 12)
 - Hiperesplenismo
 - Linfocitose de células T-gama
- Infecções virais (vários mecanismos)
 - Mononucleose infecciosa (ver Capítulo 13)
 - Infecção pelo HIV (ver Capítulo 13)
 - Hepatite (ver Capítulo 6)
 - Influenza
 - Sarampo (ver Capítulo 13)
 - Rubéola (ver Capítulo 13)
 - Psitacose (ver Capítulo 13)
- Infecções bacterianas
 - Sepses maciças (ver Capítulo 13)
 - TB miliar (ver Capítulo 8)
 - Febres tifoide e paratifoide
 - Brucelose (ver Capítulo 13)
 - Tularemia (ver Capítulo 13)
- Infecções por riquetsias
 - Tifo rural (doença causada por *Orientia tsutsugamushi*)
 - Febre transmitida por flebótomos (causada por vírus Sicília ou Nápolis)
- Outras infecções
 - Malária (ver Capítulo 13)
 - Calazar (ver Capítulo 13)
- Fármacos
 - Sulfonamidas (SMX/TMP)
 - Antibióticos (cloranfenicol, vancomicina, cefalosporinas, macrolídeos)
 - Antimaláricos (cloroquina, quinina, amodiaquina)
 - Agentes antifúngicos (anfotericina B, flucitosina)
 - Antidiabéticos (clorpropamida, tolbutamida)
 - Anti-inflamatórios (sulfassalazina, sais de ouro, fenacetina, fenilbutazona)
 - Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, valproato, etossuximida)
 - Agentes psicotrópicos (clozapina, fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos, meprobamato)
 - Cardiovasculares (procainamida, ticlopidina, inibidores da ECA, propranolol, dipiridamol, digoxina)
 - Diuréticos (tiazídicos, furosemida, espironolactona, acetazolamida)
 - Fármacos antitireóideos (tioamidas)
 - Fármacos dermatológicos (dapsona, isotretinoína)
- Neutropenia idiopática crônica
- Neutropenia neonatal e infantil
 - Neutropenia imune materna
 - Ingestão materna de fármacos que causam neutropenia
 - Isoimunização materna contra leucócitos fetais
- Neutropenia congênita, conforme observada em certos erros inatos do metabolismo e outras síndromes congênitas.

Reações leucemoides

► Definição

- A reação leucemoide é definida como contagem $> 50.000/\mu\ell$ em condições não leucêmicas. O esfregaço de sangue periférico revela aumento da contagem das células mieloides com desvio para a esquerda (bastões, metamielócitos, mielócitos, alguns promielócitos e raros mieloblastos); aumento dos grânulos primários nas células mieloides (granulação tóxica) e corpúsculos de Döhle, vacuolização citoplasmática
- Se o desvio para a esquerda consistir em uma elevação apenas das formas em bastão ($> 700/\mu\ell$), emprega-se o termo bastonemia. Com frequência, sinaliza o início de um episódio séptico, como apendicite aguda.

► Causas das reações leucemoides

- Sepses graves (osteomielite, empiema, TB disseminada)
- Queimaduras
- Necrose tecidual (gangrena, trombose da veia mesentérica)
- Terapia com fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF) ou de granulócitos-monócitos (GM-CSF)
- Infiltração metastática da medula óssea.

Leucemias agudas

Leucemia linfoblástica aguda tipo B (LLA-B)

► Definição

- A LLA-B é comumente observada na infância, representando > 85% das leucemias em crianças; todavia, pode ocorrer em qualquer idade
- Trata-se de uma doença clonal que acomete os linfócitos de linhagem B, com infiltração maciça da medula óssea e do sangue periférico. Se a neoplasia for confinada a uma massa, com evidências mínimas ou sem evidências de comprometimento do sangue periférico ou da medula óssea, o termo linfoma linfoblástico B é apropriado.

► Quando suspeitar

- Crianças (incidência máxima aos 2 a 3 anos de idade) ou adultos com mais de 65 anos, com início agudo de febre, infecção, sangramento, fadiga, dor nos músculos esqueléticos (sobretudo em adolescentes) e achados característicos no hemograma completo. A maioria dos pacientes apresenta linfadenopatia e hepatoesplenomegalia, porém não são maciças
- Fatores predisponentes: crianças com determinados distúrbios genéticos, como a síndrome de Down. Graças à terapia moderna, a LLA-B tem um prognóstico satisfatório nas crianças, mas não nos adultos. Ainda não se sabe ao que se deve atribuir essa diferença
- Sinais iniciais de prognóstico reservado: contagem de leucócitos > 100.000/ $\mu\ell$, contagem de plaquetas < 50.000/ $\mu\ell$, CD10 negativo, certas anormalidades cariotípicas, ocorrência da doença antes de 1 ano de idade (ocorreu provavelmente antes do nascimento) ou depois dos 10 anos, e fracasso do tratamento de indução. O fenótipo leucêmico de células B maduras, mais do que as células B precursoras, está associado a um prognóstico mais sombrio.

► Exames complementares

- O diagnóstico laboratorial baseia-se na morfologia, no imunofenótipo e na análise citogenética/genética.

Morfologia

- Sangue: hemograma completo
 - Anemia, moderada a grave
 - Trombocitopenia
 - A contagem de leucócitos está habitualmente elevada, com linfocitose e neutropenia, porém cerca de 50% das crianças têm contagens de leucócitos < 10.000 na apresentação
 - Em geral, são identificados linfoblastos no esfregaço de sangue periférico
 - A classificação franco-americana-britânica (FAB) baseia-se no aspecto dos linfoblastos, porém foi suplantada pela classificação mais acurada e detalhada da OMS
- A medula óssea geralmente revela > 50% de linfoblastos. Deve-se obter uma amostra antes de iniciar a terapia para determinar o imunofenótipo, a citogenética e a celularidade global. Uma amostra de sangue periférico é suficiente para esses exames nos casos com elevada contagem de blastos no sangue periférico. Uma vez confirmado o diagnóstico de leucemia, a classificação definitiva do subtipo de LLA-B, proporcionada pela imunofenotipagem e análise citogenética, é obrigatória antes de definir o protocolo terapêutico.

Imunofenótipo

- Setenta por cento a 80% dos casos de LLA infantil são da linhagem de células precursoras B. A expressão de marcadores nos linfoblastos leucêmicos não exibe uma correlação estrita com a maturação linfoide normal. Os linfoblastos da LLA-B são positivos para CD19; CD79a citoplasmático; CD22, 24 citoplasmático e de superfície; PAX5 e TDT. A expressão de CD 34 e 20 é variável. A positividade para CD 10 (antígeno CALLA) reflete um bom prognóstico. Além disso, são encontrados marcadores mieloides CD13 e 33. O imunofenótipo aberrante serve para identificar doença residual mínima na medula óssea após terapia
- Uma classificação simples é apresentada a seguir
 - Fenótipo de células B maduras (1 a 2% dos casos em crianças e 5% nos adultos). Imunoglobulinas monoclonais de superfície. Indistinguível do linfoma/leucemia de Burkitt
 - LLA de células progenitoras B presente em 80 a 85% dos casos de LLA-B infantil. Oitenta por cento a 90% expressam CD10. A maioria exibe um rearranjo dos genes das imunoglobulinas, envolvendo predominantemente o gene IgH. Os diferentes subgrupos baseiam-se em vários marcadores celulares: (LLA pró-B [CD10–, ausência de Ig (cIg) citoplasmática], LLA pré-B precoce [CD10+ porém sem cIg] e LLA pré-B [CD10+, cIg positiva]. O prognóstico dessas várias formas de LLA-B de células imaturas depende principalmente da etiologia genética, refletida nos cariótipos (ver adiante).

Análise citogenética/genética

- As anormalidades recorrentes são empregadas na subclassificação da LLA-B. Anormalidades tanto quantitativas quanto estruturais dos cromossomos na LLA-B estão associadas ao prognóstico e influenciam o tratamento
 - t(9:22)(q34.;q11.2); BCR-ABL (cromossomo Ph) é encontrado em \leq 25% dos adultos e em 3% das crianças. Está relacionado com o pior prognóstico em pacientes com LLA-B, tanto adultos quanto crianças; todavia, parece responder a inibidores da tirosinoquinase
 - t(v:11q23); rearranjo e fusão do gene MLL no cromossomo 11 com outros genes, determinando o padrão de translocação: prognóstico reservado
 - t(12:21)(p13;q22); translocação entre os genes TEL-AML1. Prognóstico muito favorável
 - t(5:14)(q31;q32); translocação entre o gene IL3 e o gene IGH α . Ocorrência rara. Prognóstico incerto
 - t(1;19)(q23;p13.3); translocação entre os genes E2A e PBX1. Responde prontamente à terapia
 - Hiperdiploidia (os blastos contêm > 50, porém < 66 cromossomos). Prognóstico muito favorável
 - Hipodiploidia (os blastos contêm < 46 ou até mesmo < 44 cromossomos). Prognóstico reservado
- Além das anormalidades genéticas demonstradas por estudos cromossômicos e FISH (ver anteriormente), estão sendo desenvolvidos arranjos de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP, do inglês, *single nucleotide polymorphism*) de alta densidade e perfis de expressão gênica, que poderão estratificar ainda mais os pacientes com LLA-B e determinar o prognóstico e os protocolos terapêuticos.

Outras informações

- O LCS pode revelar aumento das proteínas e células, algumas identificáveis como linfoblastos. Devido à elevada incidência de comprometimento das meninges, o exame do LCS faz parte de todos os protocolos
- Os níveis séricos de LDH e a velocidade de sedimentação estão elevados
- Hipercalcemia, hiperpotassemia, hiperfosfatemia e hiperuricemia podem ser encontradas por ocasião do diagnóstico, ou podem desenvolver-se como resultado da terapia
- A síndrome de lise aguda é uma consequência da terapia.

► Leitura sugerida

Borowitz MJ, Chan JKC. B lymphoblastic leukaemia/lymphoma not otherwise specified. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:168–170.

Borowitz MJ, Chan JKC. B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:171–175.

► Definição

- A LMA (antes conhecida como leucemia não linfocítica aguda) é uma proliferação clonal das células-tronco hematopoéticas mieloides/eritroides/megacariocíticas, caracterizada pela aquisição de mutações somáticas, que conferem uma vantagem proliferativa ou de sobrevivência e comprometem a hematopoese normal
- A LMA é uma doença muito heterogênea, com numerosas aberrações genéticas.

► Classificação

- Até recentemente, a LMA era classificada pelo grupo franco-americano-britânico (FAB) em categorias bem definidas. Apesar de seu amplo uso clínico, tornou-se evidente que a análise das mutações e os estudos citogenéticos oferecem mais informações sobre o prognóstico do que a classificação morfológica do FAB, que não será utilizada aqui
- Em seu lugar, a classificação recente da OMS (2008) orienta a descrição das variantes de LMA nessa seção. A OMS divide as neoplasias mieloides em seis grupos principais:
 1. LMA com anormalidades genéticas recorrentes: essas anormalidades têm impacto no prognóstico. As mais comuns consistem em anormalidades balanceadas, que criam um gene de fusão que codifica uma proteína quimérica. Os melhores exemplos incluem: leucemia promielocítica aguda (LPA), antes conhecida como M₃; LMA com inv(16)(p13.1q22); LMA com t(8;21)(q22;q22).
 2. A LMA com alterações relacionadas com mielodisplasia compreende três categorias: a LMA que surge a partir de SMD prévia ou SMD/MPN; LMA com anormalidade citogenética relacionada com a SMD; e LMA com displasia de múltiplas linhagens. Esse grupo tem uma menor sobrevivência em comparação com a LMA sem outra especificação (ver adiante) independentemente da idade ou do grupo de risco citogenético.
 3. Neoplasia mieloide relacionada com a terapia: a leucemia ocorre como complicação tardia da quimioterapia citotóxica ou radioterapia.
 4. LMA sem outra especificação: casos que não preenchem os critérios dos outros grupos. Esses casos de LMA são classificados, basicamente, pela morfologia e seguem rigorosamente a classificação FAB, exceto pela eliminação da leucemia promielocítica aguda (antes M3).
 5. Sarcoma mieloide: tumor mieloide extramedular. Pode preceder a LMA franca ou coincidir com ela.
 6. Proliferação mieloide relacionada com a síndrome de Down (SD): os indivíduos com SD apresentam um aumento de 50 a 150 vezes na incidência de LMA nos primeiros 5 anos de vida. Em alguns, a LMA é megacariocítica aguda. Em 10% dos recém-nascidos com SD, ocorre um episódio transitório de mielopoese anormal, expressa principalmente como trombocitopenia e leucocitose pronunciada.

► Quando suspeitar

- Deve-se suspeitar de LMA durante os primeiros meses de vida (os eventos desencadeantes ocorrem *in utero*), na meia-idade ou no idoso, em pacientes com quadro clínico agudo ou que apresentam sinais e sintomas inespecíficos que refletem distúrbios pronunciados da hematopoese: fadiga, mal-estar, infecções, ulcerações nas mucosas, sangramento, hipersensibilidade óssea difusa, dor articular e edema
- Outros achados:
 - Esplenomegalia discreta é encontrada em 50% dos casos
 - Não ocorre linfadenopatia. A LMA sistêmica pode ser precedida de massas isoladas (sarcoma mieloide [cloroma]), que consistem em acúmulos de blastos em locais extramedulares (ver anteriormente).

► Exames complementares

- Hemograma completo
 - A anemia normocítica normocrômica é um achado universal. Eritrócitos nucleados são encontrados no esfregaço de sangue periférico
 - A trombocitopenia é grave na maioria dos casos
 - Contagem de leucócitos: leucocitose com neutropenia é encontrada em mais de 50% dos casos; alguns pacientes apresentam leucopenia, particularmente se a LMA ocorre após a SMD. Mais de 20% dos leucócitos consistem em blastos. Existem poucas células granulocíticas de maturação intermediária (mielócitos, metamielócitos, bastões) ou nenhuma. Bastões ou bastonetes de Auer (ver Capítulo 2) são encontrados em certos subtipos com diferenciação granulocítica, os quais ajudam a estabelecer o diagnóstico, particularmente ao determinar a etiologia mielógena, e não linfóide, no primeiro exame do esfregaço de sangue periférico do paciente
- O aspirado e a biópsia de medula óssea são obrigatórios para análises citoquímica, imunofenotípica, citogenética e genética. A classificação da OMS define a LMA como > 20% blastos na medula óssea ou no esfregaço de sangue periférico, ou por achados citogenéticos específicos. A medula óssea é hiperplásica na maioria dos casos, com predomínio de células progenitoras imaturas (mieloblastos e promielócitos, ou monoblastos e promonócitos), dependendo do subtipo de leucemia. A avaliação inicial baseia-se na contagem de 500 células no aspirado. A LMA-eritroleucemia é estabelecida quando > 50% das células precursoras são eritroides, e os mieloblastos representam > 20% das células não eritroides. A avaliação cuidadosa dos megacariócitos e do grau de fibrose medular também faz parte do exame inicial
- Coagulograma. A hemorragia, uma complicação grave da LMA, é habitualmente consequente à trombocitopenia grave, complicada por defeitos funcionais das plaquetas. Além disso, pacientes com t(15;17) e promielócitos hipergranulares frequentemente desenvolvem um estado proteolítico semelhante à CID (ver adiante), espontaneamente ou após a quimioterapia inicial. Acredita-se que o mecanismo consista na liberação de fator tecidual pelos grânulos dos promielócitos. O TP e o TTP estão prolongados, os FDP e dímeros D com látex (ver Capítulo 2) estão elevados, e o fibrinogênio (ver Capítulo 2), que inicialmente está elevado, diminui significativamente
- É comum a ocorrência de anormalidades metabólicas e eletrolíticas; os pacientes precisam ser monitorados cuidadosamente, sobretudo durante a quimioterapia de indução. A insuficiência renal de etiologia multifatorial é comum
 - A hiperuricemia é a anormalidade bioquímica mais frequente
 - Hiperuricemia também ocorre
 - A síndrome de lise tumoral pode ocorrer durante a quimioterapia de indução. Caracteriza-se pelo rápido desenvolvimento de hiperuricemia, hiperpotassemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia
 - A síndrome de diferenciação da leucemia promielocítica aguda (LPA, anteriormente síndrome do ácido retinoico) desenvolve-se em 2 a 27% dos pacientes entre a primeira e a terceira semana após iniciar a terapia com ácido *all-trans*retinoico (ATRA). Os pacientes com hiperleucocitose e nível sérico anormal de creatinina são mais suscetíveis. A síndrome caracteriza-se por vários achados clínicos e radiográficos
 - Já foi descrita a ocorrência de acidose láctica em pacientes com LMA
 - A hipopotassemia é comum e pode ser significativa
 - A lisozima é liberada pelos blastos e pode induzir lesão tubular renal
 - Já foi relatada a ocorrência de hipercalemia e de hipocalcemia
- O comprometimento do SNC é raro na LMA (5 a 7% dos pacientes). O exame do LCS para a identificação de blastos está indicado quando surgem sinais neurológicos
- A citoquímica, embora extremamente útil no passado, está assumindo um papel secundário na era da classificação e do diagnóstico citogenéticos/genéticos e por imunofenotipagem. Entretanto, ainda é solicitada quando não se dispõe de ferramentas diagnósticas mais sofisticadas, ou quando a obtenção de um resultado rápido é benéfica, como na rápida diferenciação da LMA a partir da LLA. Os corantes usados com mais frequência são os seguintes:
 - Mieloperoxidase ou Sudão Negro B: resultado positivo na LMA com maturação, na leucemia mielomonocítica e na eritroleucemia; fortemente positivo na LPA; negativo na LLA, LMA minimamente diferenciada, leucemia monoblástica sem diferenciação e leucemia megacariocítica
 - Cloracetato esterase: positiva com LMA com diferenciação e na leucemia mielomonocítica aguda; negativa na LLA, LMA sem diferenciação, leucemia monoblástica aguda e eritroleucemia

- Esterase inespecífica: positiva (e inibida pelo fluoreto de sódio) na leucemia mielomonocítica ou monoblástica aguda com ou sem diferenciação; negativa na LLA, LMA tendo como principal componente a linhagem granulocítica
- Ácido periódico de Schiff (PAS): o padrão de coloração dos grânulos com PAS diferencia os precursores linfoides dos mieloides (p. ex., grânulos muito grosseiros nos linfoblastos da LLA)
- A lisozima é positiva na LMA com diferenciação monocítica
 - Imunofenótipo. Os casos de LMA caracterizam-se, em sua maioria, pelos seus imunofenótipos complexos. Observa-se uma grande variação de imunofenótipo, dependendo do subtipo de leucemia. Os blastos são positivos para CD34 (exceto na LPA e em alguns casos com diferenciação monocítica, em que pode haver expressão fraca ou ausência de CD34) e em alguns casos HLA-DR (exceto na LPA) e CD117. As variantes de LMA com diferenciação para o fenótipo granulocítico expressam CD13, 33, 15 e 65. Aquelas com características monocíticas são positivas para CD14, 4, 11b, 11c, 64 e 36. As leucemias megacarioblásticas expressam antígenos plaquetários, como CD41 e/ou CD61
 - As pesquisas citogenéticas/genéticas moleculares são importantes na determinação do prognóstico e dos protocolos terapêuticos e se tornaram os principais critérios usados pela OMS para a subclassificação da LMA. O cariótipo complexo tem sido consistentemente associado a um prognóstico reservado. Embora a análise citogenética seja essencial para o diagnóstico e a classificação, muitas das translocações variantes também podem ser detectadas pela reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR), que tem maior sensibilidade e que, portanto, é útil para o monitoramento da doença residual. No futuro, o perfil de expressão gênica poderá ampliar as subclassificações da LMA, com implicações prognósticas e terapêuticas. Agora aguarda-se a elaboração de uma classificação baseada na proteômica
 - Ocorre LMA com t(8;21)(q22;q22) e fusão de RUNX1-RUNX1T1 em cerca de 5% dos casos de LMA. Em geral, apresenta maturação da linhagem dos neutrófilos, acomete uma população mais jovem e pode manifestar-se como sarcomas mieloides. Apresenta boa resposta à quimioterapia
 - A LMA com inv(16)(p13.1;q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) e fusão dos genes CBFβ e MYH11 exibe diferenciação monocítica e granulocítica e eosinófilos anormais na medula óssea. Pode ser difícil detectar esse rearranjo sem FISH ou PCR. É importante notificar o laboratório de citogenética se houver suspeita dessa variante. Sarcomas mieloides podem ser encontrados por ocasião do diagnóstico ou na recidiva. Essa variante constitui 5 a 8% dos casos de LMA. Os pacientes respondem bem à quimioterapia
 - Leucemia promielocítica aguda (LPA) com t(15;17)(q22;q12), e translocação do receptor α de PML-RARA ácido retinoico. Constitui 5 a 8% dos casos de leucemia aguda. O uso da análise com FISH para o rápido estabelecimento do diagnóstico pode ser útil para a instituição precoce da terapia com ATRA
- Existem duas variantes de LPA: a maioria (considerada como LPA típica) apresenta promielócitos hipergranulares, muitos dos quais contêm grandes bastonetes de Auer (ver Capítulo 2), com alta incidência de CID aguda; e a LMP microgranular (variante), que apresenta núcleos bilobulados e contagem de leucócitos muito alta. A LPA forneceu o primeiro paradigma da terapia direcionada para alvos moleculares, ATRA. Translocações RARA variantes podem ser detectadas pela citogenética clássica e FISH; a sua diferenciação é importante, visto que nem todas as variantes respondem ao ATRA
 - O prognóstico é mais favorável em todos os subtipos de LMA quando tratados com ATRA e com uma antraciclina
 - LMA com t(9;11)(p22;q23); o gene MLLT3 no cromossomo 11q23 está envolvido em numerosas translocações com diferentes genes parceiros, mais comumente em associação a 9p22. Com mais frequência, a morfologia é monocítica ou mielomonocítica. É detectada em 9 a 12% dos casos de LMA pediátrica e em 2% dos casos de LMA do adulto. Prognóstico intermediário. Outros rearranjos de MLL tendem a apresentar prognóstico mais sombrio
 - LMA com t(6;9)(p23;q34) apresentando fusão de DEK no cromossomo 6 com NUP214 no cromossomo 9. Pode exibir características displásicas monocíticas, basofílicas e de múltiplas linhagens. Pode pertencer a qualquer uma das classificações FAB, exceto a LPA. Incidência: 0,7 a 1,8% dos casos de LMA. Caracteriza-se por uma contagem de leucócitos mais baixa que a das outras LMA e por pancitopenia. Prognóstico reservado
 - LMA com inv(3)(q21;q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2), com rearranjo dos genes EVII e RPN1; pode apresentar-se *de novo* ou evoluir a partir da SMD, com contagens normais ou elevadas de plaquetas e megacariócitos atípicos na medula óssea. Compreende 1 a 2% de todos os casos de LMA. É comum observar morfologia displásica de três linhagens; doença agressiva com sobrevida de curta duração
 - LMA (megacarioblástica) com t(1;22)(p13;q13). Fusão dos genes RBM15-MKL1. Leucemia muito rara que ocorre em lactentes e crianças pequenas. Hepatoesplenomegalia pronunciada
 - A LMA com alterações relacionadas com a SMD pode exibir cariótipos complexos, anormalidades não balanceadas, como -7del (7q-) ou -5del (5q-), ou anormalidades balanceadas
- As neoplasias mieloides relacionadas com terapia apresentam cariótipos anormais em > 90% dos casos. Cerca de 70% dos pacientes exibem aberrações cromossômicas não balanceadas, principalmente perda completa ou parcial dos cromossomos 5 e/ou 7, frequentemente em associação a outras anormalidades cromossômicas
- Genética molecular. Além das mutações genéticas com anormalidades citogenéticas descritas anteriormente, as mutações de genes específicos também são comuns e podem ocorrer em casos com ou sem anormalidades citogenéticas detectáveis. As mutações em FLT3 (tirosinoquinase 3 relacionada com fms) e NPM1 (nucleofosmina) têm importância prognóstica particular. Nos casos com cariótipo normal, o FLT3-ITD (duplicação em série interna) apresenta um prognóstico desfavorável, enquanto a mutação NPM-1 é considerada favorável. De modo semelhante, a mutação CEBPA (CCAAT/proteína de ligação-intensificadora α) com cariótipo normal é considerada favorável
- O monitoramento da doença residual mínima (DRM) ainda é um campo ativo de pesquisa. A detecção imunofenotípica de DRM após terapia de indução e de consolidação fornece uma informação prognóstica negativa.

► Leitura sugerida

- Arber DA, Brunning RD, LeBeau MM, et al. Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:110–123. (See also 124–144.)
- Dohner H, Estey RH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood*. 2010;115: 453–474.
- Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;116:3147–3156.
- Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, et al. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplastic-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. *Blood*. 2009;113:1906–1908.
- Wouters BJ, Lowenberg B, Delvel R. A decade of genome-wide gene expression profiling in acute myeloid leukemia: flashback and prospects. *Blood*. 2009;113:291–298.

Leucemia/linfoma linfoblástico agudo de células T (LLA-T)

► Definição

- A LLA-T é uma neoplasia de linfócitos comprometidos para a linhagem de células T. O termo linfoma é preferido a leucemia quando a manifestação inicial consiste em um tumor, em vez de comprometimento do sangue periférico
- A incidência de LLA-T em crianças com LLA varia de 10 a 15%, e, nos adultos, de 20 a 25%.

► Quando suspeitar

- A apresentação assemelha-se à da LLA-B (ver p. 716); entretanto, o comprometimento extramedular é mais predominante, incluindo ocorrência frequente de massas tímicas no mediastino anterior e massas no SNC.

► Exames complementares

- Hemograma completo: (ver LLA-B, p. 716); todavia, observa-se leucocitose mais pronunciada na apresentação)
- Imunofenótipo. CD3 específico da linhagem T. Os linfoblastos são TdT-positivos e expressam CD1a, CD2, CD4, CD5, CD7 e CD8 em graus variáveis. CD10 também pode ser positivo
- Genético. Quase sempre há rearranjo clonal do gene do receptor de células T (TCR)

- Citogenética. Cariótipos anormais são encontrados em 50 a 70% dos casos. A anormalidade recorrente mais comum envolve os *loci* TCR α e Δ em 14q11.2.

► Leitura sugerida

Borowitz MJ, Chan JKC. T lymphoblastic leukaemia/lymphoma. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:176–178.

■ Leucemias crônicas

Leucemia de células pilosas (tricoleucemia)

► Definição

- A leucemia de células pilosas (LCP) é uma rara neoplasia linfoproliferativa de células B indolente, caracterizada por projeções citoplasmáticas dos linfócitos afetados
- A doença apresenta uma razão entre homens e mulheres de 4:1 a 3:1
- Existe uma variante (LCPv) com características intermediárias entre células pilosas e prolinfócitos; essa variante apresenta evolução agressiva.

► Quando suspeitar

- Indivíduos que apresentam esplenomegalia e citopenias, porém sem linfadenopatia.

► Exames complementares

- Hemograma completo
 - Anemia e trombocitopenia são comuns e se devem, em parte, à infiltração da medula óssea e, em parte, ao hiperesplenismo
 - A contagem de leucócitos está habitualmente diminuída na apresentação; todavia, pode estar também aumentada se os linfócitos anormais estiverem elevados. Neutropenia e monocitopenia são observadas
 - No esfregaço de sangue periférico, habitualmente 10 a 90% dos linfócitos exibem projeções citoplasmáticas (pilosas). Os nucléolos não são visíveis. Nos casos agressivos, esses linfócitos podem aumentar para níveis leucêmicos
- Medula óssea
 - É difícil obter um aspirado, devido à fibrose por reticulina
 - A biopsia revela medula hiperplásica, com infiltração difusa de células pilosas em um padrão característico frouxo e amplamente espaçado, com borda de citoplasma bem definida deixando uma zona clara ao redor das células, produzindo uma aparência de “ovo frito”. As projeções citoplasmáticas não são visualizadas na amostra de biopsia. Não são observados nucléolos. Não ocorre comprometimento paratrabecular. Em alguns pacientes, a medula se mostra hipocelular, lembrando a anemia aplásica (ver p. 691)
- Baço e linfonodos
 - São encontradas células leucêmicas na polpa vermelha, com infiltração dos cordões e seios, enquanto a polpa branca está atrófica. Há formação de lagos angiomatosos
- Citoquímica
 - A fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP) é sempre positiva (Tabela 10.3). É necessário um esfregaço de sangue periférico ou aspirado de medula óssea. A positividade aparece como granulosidade citoplasmática
- Citometria de fluxo
 - A citometria de fluxo (Tabela 10.3) é positiva para CD19, CD10 (brilhante), CD22, CD25, CD11c, CD52, CD103 e CD123. A ciclina D1 também é positiva. Na maioria dos casos não há CD10 e CD5. A imunoglobulina de superfície é positiva
 - A variante de células pilosas é negativa para CD25 e CD123. Essa distinção é terapeuticamente importante
- Genética
 - O achado de genes variáveis das cadeias pesadas de Ig sem mutação define um subgrupo de LCP com comportamento agressivo. O estudo dos genes de Ig tornou-se parte integrante da investigação diagnóstica da LCP para determinar a abordagem terapêutica ideal
 - Cariótipo. Não são encontradas anormalidades cariotípicas consistentes. Podem-se detectar anormalidades de 5q.

► Leitura sugerida

Foucar K, Falini B, Catovsky D, Stein H. Hairy cell leukemia. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2000:188–190.

Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. *Blood*. 2010;115:21–28.

Leucemia eosinofílica crônica (LEC) e síndromes hipereosinofílicas (SHE)

► Definição

- A LEC é uma doença mieloproliferativa clonal rara, caracterizada pela produção excessiva de eosinófilos. É fundamental a diferenciação da síndrome hipereosinofílica idiopática (ver adiante), da eosinofilia reativa ou de outras leucemias com eosinofilia predominante. Pode sofrer transformação blástica
- A SHE é definida como eosinofilia persistente (> 6 meses de duração) com > 1.500 eosinófilos/ $m\ell$, sem doença demonstrável passível de causar eosinofilia, sem população anormal de células T e sem evidências de outro distúrbio mieloide clonal. Resulta em lesão dos órgãos-alvo, devido ao papel pró-inflamatório dos eosinófilos; qualquer órgão pode ser acometido. Se não for tratada, a SHE é fatal.

► Critérios da OMS de 2001 para a LEC e a SHE

- Eosinofilia persistente no sangue periférico ($\geq 1.500/\mu\ell$) durante > 6 meses
- Contagem aumentada de eosinófilos na medula óssea
- Mieloblastos < 20% no sangue periférico ou na medula óssea
- Excluir todas as causas de eosinofilia reativa (secundária)
- Excluir todos os distúrbios neoplásicos com eosinofilia reativa secundária
- Excluir outros distúrbios neoplásicos em que os eosinófilos constituem parte do clone neoplásico
- Excluir a população de células T com fenótipo aberrante e produção anormal de citocinas.

► Quando suspeitar

Pacientes que preenchem os critérios da OMS (ver anteriormente) com eosinofilia há mais de 6 meses. Sinais e sintomas sugestivos de comprometimento orgânico, particularmente cardíaco ou neurológico.

► Exames complementares

- Hemograma completo:
 - Eosinofilia com a maioria sendo eosinófilos maduros; a contagem de leucócitos é habitualmente $< 25.000/\mu\ell$, mas pode ser > 90.000 , com raras formas imaturas
 - Anemia discreta em 50%; trombocitopenia em um terço dos casos; também há trombocitose
 - Aumento da contagem de eosinófilos imaturos ou de aspecto displásico
- Medula óssea:
 - Medula hiper celular com 25 a 75% de eosinófilos e aumento dos precursores eosinofílicos; $< 2\%$ de blastos; não há fibrose por reticulina
 - Para a LEC apenas: hiperplasia com aumento da contagem de eosinófilos anormais e precursores eosinofílicos
- A análise citogenética ou FISH está geralmente normal (ver os critérios da OMS, anteriormente). É preciso excluir as seguintes anormalidades citogenéticas por análise cromossômica e/ou FISH: fusão BCR-ABL (cromossomo Ph¹), rearranjo FGFR1, rearranjo PDGFRB e rearranjo PDGFRA
- A mutação mais comum associada à variante mieloproliferativa da SHE é a que apresenta a tirosinoquinase de fusão FIPIL1/PDGFRB (F/P)
 - A F/P é citogeneticamente crítica e exige FISH para a sua detecção. Os pacientes com esses marcadores genéticos respondem a inibidores da tirosinoquinase, como mesilato de imatinibe, e são considerados e classificados como entidades separadas
 - LEC: nenhuma anormalidade clonal específica. Certas anormalidades clonais podem ser demonstradas, envolvendo, com mais frequência, os cromossomos 5, 7, 8 (a síndrome 8p11), 10, 15 ou 17. A entidade mais bem definida na LEC é a t(5:12)(q33;p13). Não há cromossomo Ph nem inv(16). Quando não existem anormalidades clonais, o diagnóstico é mais difícil, e pode-se considerar a síndrome hipereosinofílica
- Interleucina 5: superprodução em alguns pacientes
- Níveis elevados de troponina sugerem comprometimento cardíaco pela SHE.

► Leitura sugerida

Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndrome. *Blood*. 2009;114:3736–3741.

Oliver JW, Deol I, Morgan DL, Tonk VS. Chronic eosinophilic leukemia and hypereosinophilic syndromes. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998;107:111–117.

Tefferi A. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease classification, diagnosis, and treatment. *Mayo Clinic Proc*. 2005;80:75–83.

Leucemia linfocítica crônica (LLC)/linfoma de pequenos linfócitos (LPL)

► Definição

- A LLC/LPL é uma proliferação clonal de evolução indolente de linfócitos B funcionalmente incompetentes, levando a acúmulo dessas células no sangue periférico, na medula óssea e nos tecidos linfoides extramedulares. Na classificação da OMS, a LLC é sempre uma doença de células B neoplásicas, enquanto a entidade anteriormente descrita como LLC-B é, hoje em dia, denominada leucemia prolinfocítica de células T
- Além disso, na classificação da OMS, a LLC de células B é considerada idêntica (uma doença em diferentes estágios) à neoplasia de células B maduras, o linfoma de pequenos linfócitos (LPL), um linfoma não Hodgkin indolente. O LPL por si só refere-se aos casos não leucêmicos. Esta seção irá discutir a LLC/LPL como uma única entidade.

► Quando suspeitar

- Indivíduos que apresentam linfocitose absoluta persistente (durante pelo menos 3 meses) de $> 5.000 \mu\ell$, muitas vezes descoberta de modo acidental, frequentemente com linfadenopatia e esplenomegalia
- Raramente, os pacientes apresentam “sinais e sintomas B” típicos de linfoma
- A LLC/LPL é mais comum em pacientes com > 55 anos de idade, mas também pode ser encontrada em indivíduos jovens.

► Diagnóstico

- A maneira mais simples de estabelecer o diagnóstico de LLC é por citometria de fluxo, na qual o achado de um clone de células CD5 e CD20 positivas confirma o diagnóstico (ver adiante para maiores detalhes)
- Os pacientes com linfocitose persistente de $> 5.000 \mu\ell$ devem efetuar a citometria de fluxo para um diagnóstico imediato.

► Exames complementares

- Hemograma completo:
 - A anemia, quando presente, é normocítica normocrômica; indica doença avançada. Em alguns casos, é autoimune, com teste de Coombs direto positivo (ver Capítulo 2). Se a etiologia da anemia for autoimune, a anemia em si não classifica a doença como de estágio avançado. A anemia hemolítica autoimune também pode ser uma complicação da terapia com análogos da purina
 - A contagem de plaquetas está diminuída na doença avançada. Às vezes existe um componente autoimune para a trombocitopenia (PTI). Nesses casos, o exame de medula óssea revela contagem normal de megacariócitos. Se a trombocitopenia é exclusivamente de etiologia imune, não indica doença avançada
 - A contagem de leucócitos está aumentada, habitualmente para 50.000 a $250.000/\mu\ell$, com $> 90\%$ de linfócitos. Recentemente, foram identificados linfócitos B clonais em pacientes com contagens entre 4.000 e 5.000 linfócitos: linfocitose de células B monoclonal (LBM). A LBM é mais bem definida como a detecção por citometria de fluxo de uma população de células B monoclonal no sangue periférico, na ausência de história de leucemia de células B ou outra doença linfoproliferativa relacionada. Alguns desses pacientes acabam evoluindo para LLC típica, exigindo acompanhamento rigoroso
 - Na LLC/LPL estável, os linfócitos são pequenos, com morfologia não ativada, cromatina agregada e citoplasma escasso. Basicamente, são linfócitos de aspecto normal. As células-fantasma (artefato de preparação de linfócitos frágeis) são numerosas; sua presença sugere LLC/LPL, mesmo se a contagem de leucócitos não estiver acentuadamente elevada. Não foi constatado ser a sobrevida melhor em pacientes com alta porcentagem de células-fantasma. O aumento progressivo da contagem de linfócitos (tempo de duplicação dos linfócitos em < 1 ano) ou o aparecimento de linfócitos de aspecto anormal indicam doença progressiva. De maneira semelhante, a granulocitopenia indica doença progressiva, a não ser que seja o resultado de terapia
- Medula óssea
 - A aspiração e a biopsia de medula óssea raramente são necessárias para o diagnóstico
 - Tipicamente, ocorre comprometimento com $> 30\%$ de linfócitos B monoclonais. Com o passar do tempo, ocorre substituição progressiva das séries eritroide, mieloide e megacariocítica por linfócitos. Em muitas áreas do aspirado, as células hematopoéticas normais são substituídas pelos linfócitos clonais (porém de aparência normal). A biopsia de medula óssea pode revelar um padrão de infiltração nodular, intersticial, nodular e intersticial combinada ou difusa pelos linfócitos. Este último padrão correlaciona-se com um prognóstico adverso. Os nódulos linfocíticos remanescentes podem ser identificados durante as remissões hematológicas
- Biopsia de linfonodos: achados histopatológicos são idênticos na LLC e no LPL. Mostram um padrão de linfoma difuso (apagamento difuso da arquitetura nodal), com centros germinativos desnudos residuais ocasionais. As células no infiltrado consistem, em sua maioria, em pequenos linfócitos não clivados de aparência madura com cromatina condensada, núcleos redondos e, em certas ocasiões, um único nucléolo pequeno. Observa-se uma mistura de prolinfócitos e paraimunoblastos habitualmente aglomerados em pseudofolículos. A atividade mitótica é baixa
- A citometria de fluxo revela a expressão de HLA-DR e dos antígenos associados de células B CD19, CD20 (fraco), CD21, CD22, CD23, CD43, CD79a e CD11c (fraco). CD10, FMC7, CD79b, CD25 e CD103 são negativos; o CD5, um antígeno associado à célula T, está uniformemente presente nas células da LLC/LPL. Embora o diagnóstico não possa ser estabelecido na ausência de positividade CD5, as células do linfoma de células do manto (ver mais adiante; Tabela 10.3) também são positivas para CD5. A coloração para IgM/κ ou IgM/λ de superfície (a que está representando o clone anormal) é pouco brilhante.

Alguns casos apresentam fenótipo atípico. A avaliação da doença residual mínima na remissão hematológica após terapia é determinada por citometria de fluxo multicolorida e comparada com o padrão inicial

- Citogenética. Cerca da metade dos pacientes apresenta a deleção 13q14.3 por FISH. Outras anormalidades incluem: trissomia do 12, deleção 11q22-23 (ATM), deleção 17p13 (p53), deleção 6q21 e rearranjo IgH (ver adiante o papel prognóstico dos cariótipos em Marcadores prognósticos). A FISH na interfase consegue detectar essas anormalidades em uma amostra de sangue periférico
- Marcadores prognósticos
 - A expressão, nas células leucêmicas, de ZAP-70, CD38 e de uma região variável das cadeias pesadas de imunoglobulina sem mutação está associada à doença agressiva. Desses três ensaios, a positividade para ZAP-70 surgiu como o fator de risco mais forte. Devido à falta de disponibilidade e padronização metodológica, não é recomendado, no momento atual, o uso de ensaios para mutação das imunoglobulinas

Tabela 10.3		Marcadores imunofenotípicos diferenciais para quatro doenças linfoproliferativas crônicas.			
Marcador	LLC/LPL	LPL-B	LCP	Linfoma de células do manto	
Imunoglobulina de superfície	Pouco brilhante	Brilhante	Positiva	Brilhante	
CD5	+	±	–	+	
CD11c	Fracamente +	–	+	–	
CD22	+	–	+	+	
CD103	–	–	+	–	
CD23	+	–	–	–	
CD25	–	–	+	+	
TRAP	–	–	+	–	

LPL-B, leucemia promielocítica; LLC, leucemia linfocítica crônica; LCP, leucemia de células pilosas; LPL, linfoma de pequenos linfócitos; TRAP, fosfatase ácida resistente ao tartarato.

- As análises citogenéticas classificam o prognóstico da seguinte maneira (por ordem decrescente de sobrevida): deleção isolada de 13q14.3 (melhor sobrevida), cariótipos normais, trissomia do 12 (prognóstico intermediário), deleção 11q/ATM, deleção 17p/p53 (menor sobrevida). Foi constatado ser a combinação da contagem de células B e FISH o melhor preditor de sobrevida global
- Os estudos de genômica poderão emergir, no futuro, como as melhores ferramentas para determinar a evolução clínica da LLC/LPL. A complexidade genética está associada a doença agressiva. Recentemente, a infrarregulação de miR-29c e miR-223 foi associada a prognóstico adverso e pode aprimorar a estratificação. MiR-34a indica resistência à quimioterapia. Trata-se de uma área em rápido desenvolvimento
 - Imunoglobulinas séricas: hipogamaglobulinemia ocorre e evolui à medida que a doença avança. Em 5% dos pacientes, identifica-se uma proteína monoclonal, habitualmente da mesma classe da imunoglobulina de superfície da membrana
 - Os níveis de LDH e de β -2 microglobulina estão elevados em mais da metade dos pacientes. Seu aumento acompanha a piora do prognóstico.

► Transformação

- A LLC/LPL raramente evolui para leucemia linfocítica aguda. A transformação mais comum reflete-se por aumento progressivo dos prolinfócitos. Uma fase de transição, com contagem de prolinfócitos > 20%, porém < 55%, é denominada LLC/leucemia prolinfocítica. Quando \geq 55% dos linfócitos leucêmicos adquirem características de prolinfócitos, a doença passa a ser conhecida como leucemia prolinfocítica (ver adiante). Indica prognóstico ruim
- O linfoma difuso de grandes células (síndrome de Richter), uma transformação da LLC/LPL em linfoma difuso de grandes células, ocorre em 2 a 8% dos pacientes. Apresenta desfecho adverso.

► Leitura sugerida

- Gribben JG. How I treat chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2010;115:187–197.
- Halle M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111:5446–5456.
- Muller-Hermelink HK, Montserrat E, Catovsky D, et al. Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. WHO *Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:180–182.
- Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ, et al. Relative value of ZAP-70, CD 38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112:1923–1930.
- Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJM, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008;359:575–583.

Leucemia linfocítica granular de grandes células T (LLG-T)

► Definição

- A LLG-T pertence aos distúrbios linfoproliferativos crônicos de células *natural killer* (NK)
- Caracteriza-se pelo aumento persistente (> 6 meses) da contagem de grandes linfócitos granulares (GLG) clonais do sangue periférico, habitualmente entre 2.000 e 20.000/ $\mu\ell$ (a contagem absoluta de GLG nos indivíduos normais é de 2 a 400), sem causa claramente identificada. As LLG-T estão ocasionalmente associadas a outras doenças, como AR ou outros distúrbios hematológicos.

► Quando suspeitar

- Paciente de meia-idade ou idoso com neutropenia e/ou anemia, juntamente com linfocitose periférica e esplenomegalia moderada. O paciente pode permanecer assintomático por longos períodos de tempo, ou sofrer repetidas infecções bacterianas
- Se a contagem total de linfócitos não estiver elevada, pode-se suspeitar da doença se houver uma contagem elevada de GLG no exame do esfregaço de sangue periférico.

► Exames complementares

- O hemograma completo revela neutropenia, linfocitose, porém raramente há trombocitopenia
 - Eritrócitos: anemia em metade dos pacientes, ocasionalmente com macrocitose oval
 - Leucócitos: neutropenia na maioria dos pacientes. A contagem de GLG está aumentada; os GLG apresentam um grande tamanho com citoplasma abundante contendo grânulos azurófilos finos ou grosseiros e núcleo reniforme ou redondo
- A medula óssea apresenta infiltração difusa por GLG, porém a extensão do comprometimento é variável. A imuno-histoquímica de uma amostra de medula óssea por biópsia com agulha de calibre grosso ajuda a confirmar o diagnóstico
- Imunofenótipo: as LLG-T exibem, em sua maioria, um perfil de células T citotóxicas, com CD3+, anticorpo positivo para receptor de células T (TCR), CD4– e CD8+. Observa-se a expressão de CD57 e CD16 em mais de 80% dos casos. As células da LLG-T também podem expressar proteínas efetoras citotóxicas, TIA1 e granzima
- Os testes genéticos ajudam a definir a doença de acordo com o rearranjo do gene do TCR. A tecnologia em desenvolvimento identificou diversos genes cuja expressão é ativa nas células T da LLG, porém silenciosa nas células T normais

- A citogenética não revela anormalidades cariotípicas consistentes; todavia, em alguns pacientes, foram descritas anormalidades envolvendo os cromossomos 7, 8 e 14
- A eletroforese das proteínas séricas revela hipergamaglobulinemia em 50% dos pacientes, raramente gamopatia IgG monoclonal
- Achados sorológicos: o achado de FR é comum, e anticorpos antinucleares e imunocomplexos circulantes são encontrados em 50% dos pacientes.

► Leitura sugerida

Chan WC, Foucar K, Morice WG, Catovsky D. T-cell large granular lymphocytic leukaemia. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:272–273.

Lamy T, Loughran Jr TP. T cell large granular lymphocyte leukemia. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2008.

Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC)

► Definição

- A LMMC pertence ao grupo das neoplasias mielodisplásicas-mieloproliferativas (também denominadas síndromes de superposição SMD/DMP) que, de acordo com a classificação da OMS de 2008, também inclui: LMC BCR-negativa atípica, leucemia mielomonocítica juvenil e neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa, não classificável
- A LMMC é subdividida em duas categorias:
 - LMMC-1: < 5% de blastos (incluindo promonócitos) no sangue periférico e < 10% na medula óssea
 - LMMC-2: 5 a 19% de blastos (incluindo promonócitos) no sangue periférico ou 10 a 19% na medula óssea, ou presença de bastonetes de Auer.

► Quando suspeitar

- Indivíduo idoso, mais comumente homem, com monocitose persistente há > 3 meses e esplenomegalia
- Os achados iniciais também incluem hepatomegalia, linfadenopatia, infiltração tecidual ou derrames serosos.

► Exames complementares

- Hemograma completo: uma, duas ou as três linhagens apresentam características displásicas
 - Eritrócitos: é comum o achado de anemia normocítica, algumas vezes macrocítica
 - Leucócitos: contagem absoluta persistente de monócitos > 1.000/ $\mu\ell$ (> 10% dos leucócitos) no sangue periférico. Os monócitos podem exibir morfologia normal ou características displásicas. Nos casos sem displasia, é preciso excluir outras causas de monocitose. Pode ocorrer também neutropenia ou neutrofilia, porém os precursores dos neutrófilos representam < 10% dos leucócitos. Podem exibir características displásicas (ver Capítulo 2). Em alguns casos, há eosinofilia (LMMC com eosinofilia)
- Plaquetas: trombocitopenia moderada, com grandes plaquetas atípicas
- A medula óssea está hiper celular, com notável proliferação granulocítica e, em menor grau, monocítica; além disso, pode-se observar um aumento dos precursores eritroides com características diseritropoéticas. Os megacariócitos anormais completam o quadro morfológico. As análises citoquímicas e imunohistoquímicas do sangue periférico ou da medula óssea são úteis para a identificação das células displásicas imaturas como sendo de linhagem monocítica
- Imunofenótipo. Os antígenos mielomonocíticos CD33 e CD13 são positivos; ocorre expressão variável de CD14, 68 e 64. Com frequência, são observadas características aberrantes. Uma população crescente de CD34 antecipa a transformação em leucemia aguda
- A imunocoloração para lisozima em cortes histológicos também pode ajudar a identificar as células monocíticas
- Testes genéticos. Não ocorre rearranjo de PDGFRA e PDGFRB. É preciso excluir rearranjos nos casos com eosinofilia
- Citogenética. São encontradas anormalidades citogenéticas clonais inespecíficas em 20 a 40% dos pacientes. As anormalidades mais frequentes consistem em +8 –,7/Del(7q) e anormalidades estruturais do 12p. Alguns pacientes com t(5:12)(q33;p13) podem apresentar eosinofilia e podem responder à terapia com inibidores da tirosinoquinase. Esse grupo de pacientes provavelmente não deve ser incluído na categoria da LMMC, visto que esses casos resultam de fusões de PDGFRB com outros genes (ver anteriormente).

► Leitura sugerida

Orazi A, Bennett JM, Germing U, et al. Chronic myelomonocytic leukaemia. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:76–79.

Leucemia neutrofilica

► Definição

Doença mieloproliferativa rara, em que as células predominantes no sangue periférico consistem em PMN maduros.

► Quando suspeitar

- Pacientes com neutrofilia persistente, nos quais é excluída a possibilidade de infecção crônica, neoplasia ou processo inflamatório
- Quadro clínico de esplenomegalia e hepatomegalia de etiologia desconhecida. Ocorre sangramento mucocutâneo em 25 a 30% dos pacientes
- Devem-se excluir a policitemia vera, a mielofibrose primária e a trombocitemia essencial.

► Exames complementares

- Hemograma completo: caracterizado por leucocitose persistente (contagem de leucócitos $\geq 2.500 \times 10^9/\mu\ell$) devido à neutrofilia (neutrófilos segmentados de bastões > 80% dos leucócitos). Os granulócitos imaturos representam < 10% no esfregaço de sangue periférico. A Hb e a contagem de plaquetas estão normais no início da doença, mas anemia e trombocitopenia são encontradas com a evolução da doença
- Medula óssea: hiper celular com aumento dos neutrófilos maduros, porém com < 5% de mieloblastos
- Citogenética e análise genética: nenhum rearranjo do BCR-ABL1, PDGFRA, PDGFRB ou FGFR1.

► Leitura sugerida

Bain BJ, Brunning RD, Vardiman JW, Thiele J. Chronic neutrophilic leukaemia. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.

Leucemia prolinfocítica (LPL) dos subtipos de células B e T

► Definição

- A LPL de células B é uma doença linfoproliferativa clonal agressiva e rara, composta principalmente por prolinfócitos de células B. Acomete o sangue periférico, a medula óssea e o baço
- A LPL de células T é ainda mais rara e não será discutida de modo detalhado.

► Quando suspeitar

Pacientes que apresentam esplenomegalia proeminente, porém sem linfadenopatia, sintomas B, contagens de leucócitos > 100.000, constituídas, quase que exclusivamente, de linfócitos de aspecto anormal, frequentemente com anemia e trombocitopenia. Alguns pacientes apresentam história de LLC/LPL que, em certas ocasiões, transforma-se em LPL de células B.

► Exames complementares

- Hemograma completo
 - 50% dos pacientes apresentam anemia e trombocitopenia
 - O esfregaço de sangue periférico apresenta uma densa população de “prolinfócitos” de tamanho médio/grande, com cromatina moderadamente condensada e um único nucléolo vesicular proeminente. Os prolinfócitos têm de exceder 55% dos linfócitos, mas, com frequência, alcançam > 90%
- A medula óssea está infiltrada por prolinfócitos em um padrão intersticial
- Os linfonodos podem exibir nodularidade pouco definida, porém não há centros de proliferação
- Imunofenótipo
 - Os prolinfócitos expressam IgM e IgD de superfície brilhantes e CD20 brilhante (Tabela 10.3), bem como CD19, CD20, CD21, CD22, CD24, CD79a e b, e FMC7
 - A expressão de CD5 e CD23 é mínima ou inexistente. CD25, CD11c e CD103 são negativos
 - Ocorre expressão de ZAP 70 e CD38 em metade dos casos
- Citogenética. Existem poucas análises disponíveis. As anormalidades relatadas incluem 6q-, t(6;12) (q15;p13) e aberrações estruturais dos cromossomos. A FISH detecta a ocorrência de deleção em 13q14 em metade dos casos e deleção de ATM. Além disso, foi observado o isocromossomo 17q, resultando em deleção de 17p e TP53. A análise molecular de p53 detecta mutações em mais da metade dos casos. A t(11;14) (13;q32), que é típica do linfoma de células do manto, deve ser excluída, visto que esses casos são considerados variantes leucêmicas do linfoma de células do manto.

► Leitura sugerida

Campo E, Catovsky D, Montserrat E, et al. B-cell prolymphocytic leukaemia. WHO *Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France. International Agency for Research on Cancer; 2008:183–184.

Leucemias mielógenas crônicas

(Ver Neoplasias mieloproliferativas [p. 734])

► DOENÇAS DE MÚLTIPLAS LINHAGENS

Esplenomegalia

► Definição

- Aumento do baço, que pode ser demonstrado por exame físico ou por exames de imagem
- A esplenomegalia reflete uma doença subjacente. O achado de esplenomegalia deve levar a uma investigação sistêmica de sua etiologia.

► Quando suspeitar

- Pacientes com plenitude abdominal, saciedade precoce ou dor aguda ou crônica abdominal superior do lado esquerdo
- As causas comuns de esplenomegalia incluem:
 - Infecções
 - Endocardite infecciosa (ver Capítulo 4)
 - Mononucleose infecciosa (ver Capítulo 13)
 - Brucelose (ver Capítulo 13)
 - TB miliar (ver Capítulo 13)
 - Infecções parasitárias: malária, esquistossomose, calazar
 - Fungos
 - Congestão vascular (sistêmica ou porta) (esplenomegalia congestiva)
 - Distúrbios imunes
 - AR (síndrome de Felty)
 - LES (ver Capítulo 12)
 - Sarcoidose
 - Distúrbios hematológicos
 - Anemias hemolíticas (ver p. 707)
 - Talassemia *major* (ver p. 709)
 - Esferocitose hereditária (ver p. 701), ovalocitose (ver p. 702)
 - Policitemia vera (ver p. 734)
 - Trombocitemia essencial (ver p. 738)
 - Leucemia linfocítica crônica (ver p. 724)
 - Linfomas não Hodgkin (ver p. 738)
 - Linfoma de Hodgkin (ver p. 742)
 - Leucemia mieloide crônica (maciça)
 - Mielofibrose primária (maciça) (ver p. 732)
 - Mastocitose sistêmica
 - Esplenomegalia infiltrativa
 - Doenças de depósito de lipídios–doença de Gaucher (ver Capítulo 11), doença de Niemann-Pick (ver Capítulo 11) e muitas outras doenças
 - Amiloidose (ver p. 749)
 - Sarcoidose
 - Doença metastática
 - Anomalias de desenvolvimento

- Pacientes submetidos a múltiplas transfusões
- Em muitos casos de esplenomegalia, a capacidade do baço de sequestrar células sanguíneas está aumentada (hiperesplenismo), resultando em monocitopenias, bicitopenias ou pancitopenias.

Leucemia mielógena crônica (LMC)

► Definição

- A LMC é uma neoplasia mieloproliferativa, que resulta primariamente do aumento da contagem de células mielóides e, em menor grau, de células eritroides e plaquetas no sangue periférico, com acentuada hiperplasia na medula óssea. É induzida por um gene quimérico, que resulta da fusão do gene ABL no cromossomo 9 com o gene BCR no cromossomo 22, levando à formação de um novo gene de fusão específico de leucemia, que codifica tirosinoquinases constitucionalmente ativadas de diferente peso molecular. O cromossomo Filadélfia é o cromossomo 22 anormal, refletindo os 95% dos casos em que a translocação entre os cromossomos 9 e 22 é equilibrada
- Sem tratamento, a LMC evolui da fase crônica para a leucemia aguda (transformação blástica) dentro de 3 a 5 anos, frequentemente com uma fase “acelerada” intermediária. Além disso, pode manifestar-se na fase acelerada ou blástica quando diagnosticada pela primeira vez.

► Quando suspeitar

- Pacientes que apresentam leucocitose persistente, porém sem outra explicação, com aumento da linhagem mielóide
- Pacientes com fadiga, anorexia, perda de peso, sudorese excessiva e massa abdominal (esplenomegalia).

► Exames complementares

Fase crônica

- Hemograma completo:
 - A contagem de leucócitos está acentuadamente elevada, alcançando, em geral, 50.000 a 300.000/ $\mu\ell$, com predomínio de neutrófilos, bastões, metamielócitos e mielócitos, com poucos blastos e promielócitos. Quase sempre há basofilia. Pode ocorrer também eosinofilia. Monocitose absoluta e linfócitos absolutos normais
 - O Ht e a Hb podem estar normais ou discretamente diminuídos ou elevados; se houver anemia, é normocítica normocrômica. Em geral, são observados normoblastos no esfregaço de sangue periférico. A contagem de reticulócitos é $< 3\%$
 - As plaquetas podem estar normais; todavia, em cerca de 50% dos casos, são observadas contagens elevadas. A contagem de plaquetas está, às vezes, diminuída, particularmente à medida que a doença evolui. Plaquetas grandes (megatrombócitos) podem ser proeminentes
- Medula óssea
 - Hiperplásica, com aumento principalmente da linhagem mielocítica, aumento da razão mielóide:eritroide
 - Os mieloblastos constituem $< 5\%$. Aumento dos basófilos e eosinófilos, incluindo formas imaturas. Os megacariócitos podem estar aumentados. Fibrose de reticulina focal ou difusa em aproximadamente um terço dos casos
 - Aumento da vascularidade
- Citogenética ou FISH
 - A demonstração do cromossomo Filadélfia t(9,22) envolvendo os genes BCR-ABL1 é o padrão-ouro para o diagnóstico. Cerca de 5% dos pacientes com LMC não apresentam o cromossomo Filadélfia na cariotipagem, porém exibem a fusão dos genes BCR-ABL1 por FISH ou por técnicas de PCR em tempo real.⁵⁵ A FISH dos núcleos em interfase parece ser mais sensível para a detecção do BCR-ABL+ do que a análise das bandas cromossômicas
 - Ausência da mutação V617F JAK2
- Fosfatase alcalina leucocitária (LAP): não é necessário o achado de baixos níveis de LAP ou a sua ausência para o diagnóstico em pacientes positivos para o cromossomo Filadélfia
- Ácido úrico: elevado.

Fase acelerada

- Dez a 19% dos blastos no sangue periférico e/ou de células nucleadas na medula óssea
- $\geq 20\%$ de basófilos no sangue periférico
- Trombocitopenia persistente ($< 100.000/\mu\ell$) não relacionada com a terapia
- Aumento de tamanho do baço e contagem crescente de leucócitos que não respondem à terapia
- Evidências citogenéticas de evolução clonal.

Crise blástica

- $\geq 20\%$ de blastos no sangue periférico ou de células nucleadas na medula óssea
- Proliferação blástica extramedular
- Grandes focos ou agregados de blastos na biópsia de medula óssea.

► Critérios laboratoriais de resposta em pacientes tratados

- O monitoramento da doença é uma das principais estratégias de manejo da LMC para avaliar a resposta à terapia e detectar precocemente as recidivas. O método mais sensível para a detecção de LMC é a PCR em tempo real quantitativa (RT-PCR) do RNA mensageiro de BCR-ABL. Com essa metodologia, é possível detectar uma célula de LMC em 100.000 a 1 milhão de células. Outra vantagem dessa metodologia é o uso de sangue periférico, em lugar de medula óssea. Nos casos de resposta citogenética completa, as diretrizes atuais sugerem a realização de um teste molecular a cada 3 meses
- Em pacientes tratados com inibidores da tirosinoquinase, recomenda-se o monitoramento para novas mutações de ABL, visto que essas mutações indicam o desenvolvimento de resistência à terapia.

Resposta hematológica completa

- Normalização completa das contagens do sangue periférico, com contagem de leucócitos $< 10.000/\mu\ell$
- Contagem de plaquetas $< 450.000/\mu\ell$
- Ausência de células imaturas no sangue periférico.

Resposta citogenética

- Completa: ausência de cromossomo Ph em um mínimo de 20 metáfases
- Significativa: 0 a 30% de metástases Ph-positivas
- Menor: 35 a 90% de metástases Ph-positivas.

Resposta molecular

- Definida pela magnitude da redução das transcrições de BCR-ABL a partir de um valor padrão
- Resposta molecular *completa*: mRNA do *BCR-ABL1* indetectável por RT-PCR
- Resposta molecular *significativa*: > 3-log de redução do mRNA de *BCR-ABL1*; exibe uma boa correlação com a sobrevida. Nenhum paciente que obteve uma resposta citogenética completa e uma resposta molecular significativa em 18 meses evoluiu para a fase acelerada ou blástica em 60 meses.

► Leitura sugerida

Calabretta B, Perrotti D. The biology of CML blast crisis. *Blood*. 2004;103:4010–4022.

Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood*. 2008;112:4808–4817.

Radich JP. How I monitor residual disease in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;114:3376–3381.

Mielofibrose primária (MFP)

► Definição

- A MFP é uma neoplasia mieloproliferativa (NMP) crônica, caracterizada pela proliferação clonal de células mieloides e estimulação de fibroblastos da medula óssea
- A MFP é também denominada mielofibrose idiopática crônica na classificação da OMS e era anteriormente conhecida como metaplasia mieloide agnôgena ou primária. Trata-se da NMP crônica mais rara e mais grave, Filadélfia-negativa
- A MFP caracteriza-se por um quadro hematológico leucoeritroblástico, com poiquilocitose de eritrócitos em forma de lágrima, hematopoese extramedular e hepatoesplenomegalia progressiva. É preciso excluir outras causas de fibrose medular.

► Classificação

- A proposta de revisão pela OMS foi recentemente criticada. A principal crítica reside na dificuldade em diagnosticar o estágio pré-fibrótico da MFP. A revisão proposta é a seguinte:
 - Critérios principais
 - Achado de proliferação megacariocítica e atipia, habitualmente acompanhadas de fibrose por reticulina e/ou colágeno; na ausência de fibrose significativa de reticulina, as alterações dos megacariócitos devem ser acompanhadas de aumento da celularidade da medula óssea, caracterizada por proliferação granulocítica e, com frequência, diminuição da eritropoese (a fase celular pré-fibrótica da doença)
 - Ausência de critérios da OMS para PV, LMC, SMD ou outras neoplasias mieloides
 - Demonstração de V617F JAK2 ou outros marcadores clonais, ou, na ausência de marcador clonal, nenhuma evidência de que a fibrose da medula óssea deve-se a uma doença inflamatória subjacente ou outras doenças neoplásicas
 - Critérios menores.
 1. Leucoeritroblastose.
 2. Níveis séricos aumentados de LDH.
 3. Anemia.
 4. Esplenomegalia palpável.

► Indicação para rastreamento da MFP

- Pacientes com esplenomegalia progressiva, que alcança uma magnitude enorme e resulta em hiperesplenismo, manifestado por pancitopenia
- Pacientes > 65 anos de idade com sinais e sintomas constitucionais, anemia progressiva inexplicável com morfologia bizarra no esfregaço de sangue periférico e leucocitose
- Pacientes com trombose das veias esplâncnicas (veia porta e veias hepáticas).

► Exames complementares

- Hemograma completo
 - Eritrócitos. Anemia normocítica normocrômica progressiva, causada por hemólise e produção diminuída/não efetiva da medula óssea. O sangramento também pode participar na etiologia da anemia. O esfregaço de sangue periférico revela anisocitose e poiquilocitose acentuadas, com eritrócitos em forma de lágrima (daciócitos) (ver Capítulo 2), policromasia e eritrócitos nucleados (parte de um quadro leucoeritroblástico). A contagem de reticulócitos está aumentada
 - A contagem de leucócitos pode estar diminuída, normal ou elevada; podem-se observar formas anormais ou imaturas, cuja quantidade aumenta com o passar do tempo. À medida que a doença evolui, a contagem de leucócitos e de blastos aumenta (inicialmente, os blastos constituem < 5%). Os basófilos e os eosinófilos podem estar aumentados
 - A contagem de plaquetas pode estar diminuída, normal ou aumentada. A trombocitopenia se agrava com a evolução da doença. Existem formas anormais ou grandes. É comum a ocorrência de agregação deficiente com colágeno ou epinefrina
- A medula óssea revela fibrose progressiva, que pode ser visualizada por impregnação pela prata para reticulina e corante tricrômico para o colágeno maduro. Ocorre expansão dos sinusoides da medula óssea, bem como hematopoese intravascular. No estágio inicial, a medula óssea pode estar hiper celular, com fibrose mínima (fase celular da MFP, de diagnóstico difícil). Com frequência, o aspirado de medula óssea produz uma punção seca. A biopsia revela uma medula progressivamente hipocelular, substituída por fibrose. Os megacariócitos são os últimos elementos hematopoéticos remanescentes, cuja maioria apresenta morfologia anormal
- A biopsia de linfonodos (que habitualmente não é necessária) revela hematopoese extramedular envolvendo as três linhagens celulares. Podem ocorrer focos de hematopoese extramedular em quase todos os órgãos
- Genética e citometria de fluxo
 - Presença da mutação V617F JAK2 (no sangue periférico) em aproximadamente 50 a 60% dos casos
 - MPL (W515K/L): mutações ativadoras que afetam os receptores de trombopoetina MPL são encontradas em 5 a 7% dos casos
 - Pode-se detectar uma quantidade elevada de precursores hematopoéticos CD34+ no sangue periférico, o que diferencia a MFP da PV e TE, nas quais não existem nas fases crônicas
- Ocorrem anormalidades cariotípicas em 32 a 48% dos pacientes por ocasião do diagnóstico. As anormalidades favoráveis incluem deleções isoladas em 13q ou 20q, ou trissomia do 9. O rearranjo do cromossomo 5 ou 7 ou ≥ 3 aberrações, a trissomia do 8 ou 12p- indicam uma sobrevida precária. Os pacientes com anormalidades do cromossomo 17 são os que têm menor sobrevida, com sobrevida mediana de apenas 5 meses. Outras anormalidades cariotípicas que podem surgir durante a evolução da doença podem afetar ainda mais o prognóstico
- Recomenda-se a realização de análises citogenéticas não apenas para determinar o prognóstico, porém, o mais importante, para excluir a LMC pela ausência de translocação BCR-ABL (cromossomo Ph)
- O TP ou TTP podem estar prolongados e, às vezes, são observadas evidências laboratoriais de CID
- O nível de fosfatase alcalina leucocitária (LAP) está aumentado (não é rotineiramente recomendado)
- Os níveis de LDH, ácido úrico sérico e vitamina B₁₂ estão frequentemente elevados.

► Leitura sugerida

Levine RL, Gilliland DG. Myeloproliferative disorders. *Blood*. 2008;112:2190–2198.

Spivak JL, Silver RT. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. *Blood*. 2008;112:231–239.

Tam CS, Abruzzo LV, Lin KI, et al. The role of cytogenetic abnormalities as a prognostic marker in primary myelofibrosis: applicability at time of diagnosis and later during disease course. *Blood*. 2009;113:4171–4178.

Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposal and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007;110:1092–1097.

Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008;22:1422.

Neoplasias mieloproliferativas (NMP)

► Definição

- As NMP crônicas constituem um grupo heterogêneo de distúrbios malignos clonais, que surgem da transformação de células-tronco/progenitores hematopoéticos e que se caracterizam pela sua expansão. A hiperexpansão clonal leva à produção excessiva e desordenada de células sanguíneas de uma ou mais linhagens celulares, com predisposição das células progenitoras a sofrer transformação terminal em células blásticas leucêmicas
- As três NMP não leucêmicas mais comuns são policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose primária. Essas NMP caracterizam-se por dominância clonal e aumento desregulado, na circulação, de eritrócitos, leucócitos ou plaquetas, cada linhagem isoladamente ou em combinação. Surgem desafios diagnósticos devido à superposição das manifestações clínicas e laboratoriais desses três distúrbios (mimetismo fenotípico). Esse mimetismo foi ainda mais ampliado com a descoberta de uma mutação comum (*V617F*) em *JAK2*, que pertence à família Janus de tirosinoquinases
- As biopsias de medula óssea são valiosas para distinguir as várias NMP, bem como para monitorar a evolução da doença ou o efeito da terapia. Após a descoberta de mutações em genes cruciais, o diagnóstico das NMP tornou-se tanto morfológico quanto molecular.

► Classificação

- Segue-se a classificação revisada (2008) da OMS para as NMP
 - Leucemia mielógena crônica, BCABL+ (ver p. 730)
 - Leucemia neutrofilica crônica (ver p. 732)
 - Policitemia vera (ver a seguir)
 - Mielofibrose primária (ver p. 732)
 - Trombocitemia essencial (ver p. 738)
 - Leucemia eosinofílica crônica, não classificada de outra maneira (ver p. 723)
 - Mastocitose
 - Neoplasia mieloproliferativa, não classificável
- A abordagem diagnóstica dessas entidades será apresentada separadamente, em cada título específico.

► Leitura sugerida

Spivak JL. Narrative review: thrombocytosis, polycythemia vera, and JAK2 mutations: the phenotypic mimicry of chronic myeloproliferation. *Ann Intern Med*. 2010;152:300–306.

Policitemia vera (PV)

► Definição

- A PV é a neoplasia mieloproliferativa (NMP) crônica clonal mais comum. Caracteriza-se pela produção excessiva de células eritroides de morfologia normal, resultando em massa eritrocitária elevada
- O aumento da massa eritrocitária por si só é insuficiente para estabelecer o diagnóstico, visto que a massa eritrocitária também está aumentada em condições associadas a hipoxia ou na presença de tumores secretores de eritropoetina.

► Classificação

- Critérios propostos e revistos da OMS para o diagnóstico de PV (o diagnóstico exige a presença de critérios principais e de um critério menor, ou a presença do primeiro critério principal com dois critérios menores)
- Critérios principais
 - Hb > 18,5 nos homens, > 16,5 nas mulheres ou outras evidências de aumento da massa eritrocitária
 - Achado da mutação V617F JAK2 no éxon 14 ou outra mutação funcionalmente semelhante, como a mutação JAK2 no éxon 12
- Critérios menores
 - Biopsia de medula óssea revelando hiperplasia para a idade com crescimento de três linhagens (pan-mielose) e proliferação eritroide, granulocítica e megacariocítica proeminente
 - Nível sérico de eritropoetina abaixo dos valores de referência
 - Formação endógena de colônias eritroides *in vitro* (geralmente não disponível em laboratórios clínicos)
 - Alguns pesquisadores consideram a mutação V617F JAK2 em associação a baixos níveis de eritropoetina como critério suficiente para o diagnóstico de PV.

► Quando suspeitar

- Pacientes que apresentam elevação da Hb e do Ht (a doença pode permanecer assintomática por um longo período de tempo) que não pode ser explicada de outra maneira
- Pacientes com história de distúrbios policitêmicos familiares e elevação de Hb/Ht
- Pacientes com eventos trombóticos ou hemorrágicos inexplicáveis
- Pacientes com esplenomegalia sem outra explicação
- Pacientes com prurido, eritromelalgia e distúrbios visuais transitórios.

► Exames complementares

- Hemograma completo: elevação da Hb, do Ht e da contagem de eritrócitos; as contagens de plaquetas e granulócitos/monócitos estão modestamente elevadas por ocasião do diagnóstico; elevação discreta da contagem de reticulócitos
- Massa eritrocitária: elevada (exige a disponibilidade de exame com isótopo); o volume plasmático está normal ou elevado. Advertência: a deficiência de ferro deve ser corrigida antes da determinação da massa eritrocitária. A massa eritrocitária pode ser omitida em pacientes com elevações extremas da Hb/Ht
- Gasometria arterial: O₂ > 92%
- Medula óssea: hiperplasia das linhagens eritroide, granulocítica e megacariocítica, sem aumento das células imaturas; diminuição das reservas de ferro; aumento da reticulina, particularmente com a evolução da doença

- Genética molecular: a mutação V617F JACK2 é encontrada em 95 a 97% dos pacientes com PV; todavia, não é específica da PV e também pode ser observada na trombocitemia essencial e na mielofibrose primária. Quantidades crescentes do alelo V617F correspondem a um fenótipo mieloproliferativo mais pronunciado, favorecendo níveis mais altos de Hb e contagens de leucócitos. Outras mutações observadas em uma minoria de pacientes incluem mutações, inserções ou deleções no éxon 12
- Citogenética ou FISH: ausência de BCR-ABL1; as anormalidades que podem ser encontradas incluem: 20q-, +8, +9 e 9p-
- Nível sérico de eritropoetina: baixo ou indetectável
- Os níveis de fosfatase alcalina leucocitária e de vitamina B₁₂ no soro estão elevados, porém não são necessários para o diagnóstico.

► Leitura sugerida

Spivak JL, Silver RT. The revised World Health organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. *Blood*. 2008;112:231–239.

Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposal and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007;110:1092–1097.

■ Síndrome mielodisplásica (SMD)

► Definição

- A SMD refere-se a um grupo de distúrbios clonais da medula óssea, caracterizados por hematopoese ineficaz. A medula óssea está hiperclular, com displasia (morfologia normal) acometendo pelo menos 10% de uma linhagem mielóide específica, citopenia no sangue periférico e displasia de uma única linhagem ou de múltiplas linhagens
- Cerca de dois terços dos pacientes apresentam inicialmente doença de baixo risco. As categorias de doenças de graus mais altos tendem a evoluir para a leucemia mielóide aguda. As citopenias refratárias constituem a principal causa de morbidade e mortalidade
- O diagnóstico diferencial de SMD inclui outras causas de anemias macrocíticas ou refratárias, consumo de álcool e doença da tireoide.

► Quando suspeitar

- Paciente idoso, mais frequentemente homem, que apresenta citopenia(s) descoberta(s) no hemograma completo de rotina, ou com sintomas de anemia (fadiga, fraqueza, intolerância ao exercício, angina recente), menos frequentemente infecções, equinoses ou sangramento. Não há esplenomegalia nem linfadenopatia. Monocitose é sugestiva de leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) (ver anteriormente)
- A exposição prévia a toxinas ambientais, como benzeno, radioterapia ou tratamento com agentes alquilantes ou inibidores da topoisomerase II, pode resultar em SMD secundária
- Alternativamente, pacientes jovens com distúrbio hematológico herdado têm predisposição a desenvolver SMD.

► Classificação

- A classificação original FAB foi substituída pela classificação da OMS e não será descrita. A classificação da OMS demonstrou ser útil para o prognóstico e a escolha da terapia e é atualizada periodicamente. A classificação das SMD da OMS de 2008 contém oito entidades:
 1. Citopenias refratárias com displasia de única linhagem (CRDUL).
 2. Anemia refratária (AR): < 5% de blastos na medula óssea, ≤ 1% de blastos no sangue periférico; < 15% dos precursores eritroides consistem em sideroblastos em anel (que se caracterizam por pelo menos cinco grânulos de ferro que circundam o núcleo dos precursores eritroides). Variantes: neutropenia refratária (NR) e trombocitopenia refratária (TR).
 3. Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA): semelhante à AR, porém com > 15% de sideroblastos em anel na medula óssea. Displasia eritroide apenas.
 4. Citopenias refratárias com displasia de múltiplas linhagens (CRDML): displasia em ≥ 10% das células em duas ou mais linhagens e < 5% de blastos na medula óssea. ± 15% de sideroblastos em anel.
 5. Anemia refratária com excesso de blastos-1 (AREB-1): 5 a 9% de blastos na medula óssea, porém sem bastonetes de Auer. Citopenia(s), porém com < 5% de blastos no sangue periférico.
 6. Anemia refratária com excesso de blastos-2 (AREB-2): 10 a 19% de blastos na medula óssea, bastonetes de Auer ± ; 5 a 19% de blastos no sangue periférico, citopenia(s), ≤ 1.000/μℓ de monócitos.
 7. Síndrome mielodisplásica não classificada (SMD-NC): < 5% de blastos na medula óssea; a ocorrência de displasia em < 10% das células, quando acompanhada de anormalidade citogenética, é considerada como evidência presuntiva de diagnóstico de SMD; citopenias e ≤ 1% de blastos no sangue periférico.
 8. SMD associada a del(5q) (síndrome de 5q-). Medula óssea: megacariócitos normais ou aumentados com núcleos hipolobulados; < 5% de blastos; ausência de bastonetes de Auer; del(5q) como única anormalidade citogenética. Sangue periférico: anemia; contagem normal ou elevada de plaquetas, raros blastos (< 1%) ou ausência de blastos
- As síndromes com características mistas de distúrbios mielodisplásicos-mieloproliferativos são classificadas separadamente como SMD/SMP (ver anteriormente). O protótipo é a LMMC.

► Exames complementares

- Os achados variam com o subtipo de SMD (ver anteriormente). Serão descritos os achados comuns, bem como aqueles que distinguem os vários subtipos
 - Hemograma completo. É comum a ocorrência de citopenias de uma única linhagem, de duas ou três linhagens; todavia, na ausência de características displásicas, são insuficientes para o diagnóstico de SMD.
 - Eritrócitos: em geral, anemia macrocítica (VMC elevado); células microcíticas hipocrômicas na ARSA; ovalomacrocitose; pontilhado basofílico, corpúsculos de Howell-Jolly e eritrócitos nucleados megaloblastóides são encontrados no esfregaço de sangue periférico
 - Leucócitos: leucopenia, devido à neutropenia, por ocasião do diagnóstico em metade dos pacientes. Os granulócitos exibem grânulos reduzidos ou ausência de granulação, segmentação diminuída dos núcleos (pseudonúcleos de Pelger-Huet), padrão de cromatina agregado, núcleos em anel e bastões nucleares. Os granulócitos podem estar disfuncionais, resultando em infecções. Nos pacientes hipertransfundidos, observa-se linfopenia, devido à redução dos linfócitos T4. Monocitose leve é comum; entretanto, se a contagem de monócitos estiver muito elevada, deve-se pensar em LMMC (ver anteriormente)
 - Plaquetas: graus variáveis de trombocitopenia por ocasião do diagnóstico em cerca de 25% dos pacientes. Podem-se identificar plaquetas gigantes ou agranulares no esfregaço de sangue periférico. As plaquetas podem estar funcionalmente deficientes, e, com frequência, a agregação plaquetária é anormal. Alguns pacientes com ARSA apresentam trombocitose; a trombocitose também faz parte da síndrome 5q-, ou em pacientes com translocações envolvendo o cromossomo 3
 - O exame de medula óssea é rotineiramente efetuado para o diagnóstico e a classificação do subtipo de SMD. A fibrose medular é rara; quando presente, sugere SMD relacionada com terapia ou LMMC. Na maioria dos casos, a medula óssea é hiperplásica, e a hiperplasia dos eritrócitos, em associação à eritropoese ineficaz, tende a ser proeminente. Os precursores eritroides exibem alterações em seus núcleos. Cerca de 10 a 15% dos pacientes apresentam medula hipocelular, que é difícil de diferenciar da anemia aplásica (ver anteriormente).
 - É comum haver maturação deficiente da série mielóide, e a contagem de blastos é essencial para definir o subtipo e o prognóstico
 - A contagem de megacariócitos é normal ou aumentada; algumas vezes, os megacariócitos ocorrem em agregados
 - É comum que os megacariócitos tenham morfologia anormal
 - A citoquímica da medula óssea (particularmente ferro e corante PAS dos eritroblastos) é útil no diagnóstico dos vários subtipos de SMD
- A imunofenotipagem da medula óssea é útil para determinar a porcentagem de células CD34+, que acompanha a contagem de blastos. Uma população emergente

de células positivas para CD34 ou CD117 na SMD de baixo grau sugere doença mais agressiva

- As análises citogenéticas são úteis para o diagnóstico, podem fornecer informações prognósticas e mostram-se úteis para monitorar a resposta à terapia. Pacientes com a anomalia 5q- (isolada ou em associação a outras anormalidades) podem ser tratados de modo diferente, visto que eles frequentemente respondem à lenalidomida. Observam-se anormalidades citogenéticas clonais em aproximadamente 50 a 75% dos casos, que não são específicas dos subtipos, embora algumas anormalidades citogenéticas possam estar associadas a morfologia característica, como, por exemplo, a associação de rearranjos *EVII* em 3q26 com megacariócitos anormais. As anormalidades recorrentes incluem -5/5q-, -7/7q-, trissomia do 8 e 20q-. No International Prognostic Scoring System (IPSS) para SMD, a presença de cromossomos normais -Y, 5q- e 20q- é considerada como prognóstico satisfatório; a presença de -7/7q- ou de cariótipo complexo (≥ três anormalidades) é considerada como prognóstico reservado, enquanto outros achados são considerados intermediários. A del(17p) está associada à existência de granulócitos pseudo-Huët contendo pequenos vacúolos, deleção de TP53 e risco relativamente alto de transformação leucêmica. As anormalidades do gene *MLL* em 11q23 frequentemente representam SMD relacionada com terapia e estão associadas a um prognóstico reservado. Certas anormalidades citogenéticas clonais, como, por exemplo, -Y, +8 e 20q-, não são diagnósticas de SMD quando não existem achados morfológicos positivos
- Devem-se obter os níveis séricos de vitamina B₁₂ e folato para excluir deficiências capazes de simular morfológicamente a SMD. O cariótipo apresenta-se normal nessas deficiências
- A eletroforese da Hb pode revelar doença Hb H adquirida ou, raramente, síndrome talassêmica adquirida, porém não é necessária para o diagnóstico de SMD
- As imunoglobulinas séricas exibem anormalidades variáveis, e foi relatada a ocorrência de hipogamaglobulinemia, hipergamaglobulinemia policlonal e até mesmo gamopatias monoclonais
- Os exames para HPN (ver anteriormente) ajudam a diferenciar as duas doenças ou revelam várias combinações de HPN com anemia aplásica ou anemias refratárias como parte de um quadro de SMD
- A sorologia para infecção pelo HIV está indicada em alguns casos, visto que a AIDS está associada a hematopoese displásica e citopenias.

► Prognóstico

- O International Prognosis Scoring System (IPSS) classifica os pacientes com SMD em quatro categorias de prognóstico, com base na quantidade de citopenias, na citogenética e porcentagem de blastos na medula óssea.

► Leitura sugerida

- Brunning RD, Orazi A, Germing U, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:88–93.
- Doll DC, Landaw SA. Clinical manifestations and diagnosis of the myelodysplastic syndromes. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2008.
- Nimer SD. Myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2008;111:4841–4851.
- Stone RM. How I treat patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2009;113:6296–6303.
- Tefferi A, Vardiman JW. Mechanisms of disease: myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1872–1885.

■ Trombocitemia essencial (TE)

► Definição

A TE é uma neoplasia mieloproliferativa (NMP) que acomete principalmente a linhagem megacariocítica, caracterizada por trombocitose persistente. Trata-se da única NMP sem fenótipo específico, de modo que o seu diagnóstico é estabelecido por exclusão.

► Quando suspeitar

- Pacientes com trombocitose persistente sem causa subjacente
- Pacientes com esplenomegalia inexplicável
- Pacientes com oclusão vascular sem explicação.

► Exames complementares

- Hemograma completo: contagem sustentada de plaquetas > 450.000 (alguns recomendam contagens elevadas persistentes há ≥ 8 meses)
- Nenhuma evidência de trombocitose reativa
 - Biopsia de medula óssea revelando a proliferação da linhagem megacariocítica, com contagem elevada de grandes megacariócitos maduros; ausência de aumento e de desvio para a esquerda na granulopoese ou eritropoese
 - Nenhum critério para policitemia vera, mielofibrose primária, leucemia mielógena crônica, síndromes mielodisplásicas ou outras neoplasias mieloides
 - Testes genéticos: a mutação V617F JAK2 pode ser demonstrada em cerca da metade dos casos de TE; na sua ausência, deve-se excluir a trombocitose reativa, particularmente pela demonstração de níveis séricos normais de ferritina que excluem deficiência de ferro
 - Citogenética ou FISH: deve-se documentar a ausência de Bcr-Abl para excluir a LMC; ainda não foi descrita nenhuma anormalidade específica.

► Leitura sugerida

- Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposal and rationale for revision of the World Health Organization criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007;110:1092–1097.

► LINFOMAS NÃO HODGKIN

► Definição

- Os linfomas não Hodgkin são neoplasias de tecidos linfoides, que compreendem numerosas variantes. Trata-se de um grupo heterogêneo de distúrbios distintos, cuja maioria não tem nenhuma relação entre si, com espectro de graus histológicos e comportamento clínico. A classificação atual, conforme atualizada pela OMS, em 2008, reconhece três categorias de neoplasias linfoides: linfomas de células B, de células T e de células NK, e separadamente linfoma de Hodgkin e distúrbios plasmocitários. Entre os linfomas não Hodgkin, a maioria origina-se de células B. A classificação atual baseia-se nas técnicas morfológicas, imunofenotípicas e genéticas atualmente disponíveis, com tentativa de correlacionar os vários tipos com o seu comportamento clínico. Este último é utilizado como guia para prever o prognóstico e a terapia no International Prognostic Index
- Muitas questões ainda persistem, e a classificação da OMS de 2008 representa uma evolução dos conceitos. As tecnologias genômicas em rápido progresso, que incluem técnicas de rearranjo gênico e microarranjo, revelam múltiplos subtipos de diferentes etiologias moleculares, evolução clínica e resposta à terapia, todos incluídos nos tipos atualmente aceitos de linfomas
- Além disso, estudos de microRNA (mirRNA) (pequenos RNA não codificadores, que coordenam muitos aspectos da fisiologia celular e cuja desregulação está frequentemente associada a neoplasias distintas) demonstraram agrupamentos, como a hiperexpressão de 17 a 92 em vários tipos de linfomas de células B
- Devido à extrema raridade de alguns linfomas (leucemia/linfoma linfoblástico de células B ou T, linfoma de centro folicular cutâneo primário, leucemia agressiva de células NK, linfoma angioimunoblástico de células T, linfoma de células T periféricas [sem outra especificação], linfoma hepatoesplênico de células T, linfoma de células T, tipo nasal, leucemia/linfoma de células T do adulto, linfoma anaplásico de grandes células, linfoma de células T intestinal associado a enteropatia, ALK positivo ou negativo, linfoma de células T subcutâneo semelhante à paniculite, linfoma de células T gamadelta cutâneo primário, doença linfoproliferativa cutânea primária de células T CD30+, papulose linfomatoide e linfoma anaplásico de grandes células cutâneo primário) e à limitação de espaço, essas entidades não serão incluídas. O leitor deve consultar o manual de classificação da OMS ou livros especializados em hematopatologia
- Os seguintes tipos de linfomas não Hodgkin e suas abordagens diagnósticas são descritos em seções subsequentes:
 - Linfoma difuso de grandes células (ver p. 743)

- Linfoma folicular (ver p. 744)
- Linfoma de células do manto (ver p. 741)
- Linfoma de zona marginal (ver p. 747)
- Linfoma de Burkitt (ver p. 740)
- Linfoma cutâneo (ver adiante)
- Linfoma linfoplasmocítico (ver p. 745)
- Linfoma pós-transplante (ver a seguir).

► Achados laboratoriais comuns (os achados específicos de cada tipo serão apresentados em cada seção sobre linfoma)

- Anormalidades da imunidade humoral: hipogamaglobulinemia e, ocasionalmente, gamopatias monoclonais
- Anemia hemolítica autoimune e/ou trombocitopenia
- Achados laboratoriais devido ao comprometimento de outros órgãos (SNC, fígado, rim, sistema digestório, testículos)
- Achados laboratoriais e clínicos relacionados com a terapia:
 - Citopenias
 - Neuropatias periféricas
 - Em consequência de infecções
 - Disfunção gonádica
 - História de AIDS.

► Leitura sugerida

Jaffe ES, Harris LN, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood*. 2008;112:4384–4399.

Swedlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:158–166.

Distúrbio linfoproliferativo pós-transplante (DLPT)

► Definição

- O linfoma constitui a neoplasia maligna mais comum após transplante de células-tronco ou de órgãos sólidos. O DLPT compreende um espectro de linfomas classificados, pela OMS, como lesões precoces, DLPT polimórfico, DLPT monomórfico (classificado de acordo com a sua semelhança com linfomas de células B/T) e DLPT semelhante ao linfoma de Hodgkin clássico
- > 90% dos casos precoces (< 1 ano após o transplante) são positivos para o EBV. Os casos mais tardios (> 2 anos após o transplante) estão menos frequentemente associados a EBV positivo, e a sua etiologia é incerta.

► Quando suspeitar

- Pacientes pós-transplante que apresentam febre, linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia e ausência de infecção documentada. O trato GI, os pulmões e o fígado também podem estar acometidos, ocasionalmente como únicos órgãos
- A incidência do DLPT correlaciona-se com a intensidade da imunossupressão. É observado algumas vezes após transplante de células-tronco alogênicas de doadores não aparentados ou transplantes de sangue do cordão umbilical após imunossupressão intensiva.

► Exames complementares

- O exame do sangue periférico pode revelar linfócitos plasmocíticos muito atípicos
- A biópsia ou a aspiração com agulha fina de linfonodo é essencial para o diagnóstico e a classificação. Revela a presença de células linfoides plasmocitoides atípicas
- Deve-se efetuar uma biópsia de medula óssea se nenhuma outra fonte tecidual é facilmente obtida
- A citometria de fluxo de linfonodos ou biópsia de medula óssea revela uma razão κ/λ de 5:1
- A clonalidade e a carga de EBV ajudam a definir a etiologia.

► Leitura sugerida

Swedlow SH, Webber SA, Chadburn A, Ferry JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:343–349.

Linfoma de Burkitt (LB)

► Definição

- O LB é um linfoma não Hodgkin extraganglionar agressivo, com alterações morfológicas, genéticas e citogenéticas distintas, relacionadas com a hiperexpressão do proto-oncogene c-myc. O LB inclui uma fase leucêmica, semelhante à LLA
- Existem três formas distintas de LB: LB endêmico (na África Equatorial), esporádico (em países ocidentais) e associado à imunodeficiência.

► Quando suspeitar

1. Forma endêmica: crianças com tumores da mandíbula ou dos ossos faciais. Quase todos os casos endêmicos estão associados à infecção pelo EBV.
2. Nas áreas não endêmicas, prevalecem os tumores de órgãos não hematopoéticos. A incidência máxima é observada na segunda e na terceira década de vida. O LB exibe uma propensão a invadir a medula óssea e o SNC.
3. O LB pode desenvolver-se em pacientes infectados pelo HIV. Além do LB, outros linfomas associados à AIDS (ver AIDS, no Capítulo 13) incluem o linfoma difuso de grandes células B (ver adiante) com diferenciação imunoblástica-plasmocitoide, o linfoma com derrame primário, e suas variantes sólidas que ocorrem especificamente em pacientes HIV-positivos.

► Exames complementares

- Para o diagnóstico, é necessário efetuar uma biópsia com análise morfológica, genética e citogenética, bem como imunofenotipagem
 - Imuno-histoquímica. CD 10, 19, 20, 22, 38, 43 e 79a são positivos; sIgM+ monotípico; CD5 e TDT são negativos. Bcl-2 é habitualmente negativo. A fração de proliferação por Ki-67 é de quase 100%
 - Citogenética. A translocação (8:14)(q24;q32) é encontrada em 80% dos casos, no restante, t(8:22)(q24;q11) ou t(2:8)(p11;q24). Como essas translocações envolvem o gene MYC em 8q24, podem ser rapidamente detectadas por FISH
 - Análise genética. A desregulação do C-MYC com Bcl-6+ constitui o elemento essencial na patogenia do LB. Os estudos de perfil genético ajudam a diferenciar a LB atípica do linfoma difuso de grandes células, porém ainda não foi estabelecido um critério uniforme.

► Leitura sugerida

Carbone A, Cesarman E, Spina M, et al. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. *Blood*. 2009;113:1213–1224.

Leoncini L, Raphael M, Stein H, et al. Burkitt lymphoma. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:262–264.

Linfoma de células do manto (LCM)

► Definição

- O LCM é um linfoma moderadamente agressivo, composto por células linfoides de tamanho pequeno a médio, com contornos nucleares irregulares
- Representa 3 a 6% dos linfomas não Hodgkin
- A translocação t(11;14)(q13;q32) sempre é encontrada. A translocação determina a expressão ectópica e desregulada da ciclina D1, que é considerada como principal evento molecular na patogenia do LCM. As células acometidas do LCM são habitualmente positivas para CD5, criando dificuldades na diferenciação de LLC/LPL (ver anteriormente).

► Quando suspeitar

- Homens idosos com linfadenopatia generalizada não volumosa, possivelmente hepatoesplenomegalia, linfocitose, invasão da medula óssea, polipose linfomatosa múltipla do intestino e sinais e sintomas sistêmicos.

► Exames complementares

- O diagnóstico laboratorial do LCM baseia-se principalmente na morfologia dos linfonodos, citometria de fluxo e citogenética
- Hemograma completo: anemia e trombocitopenia proporcionais ao estágio clínico e ao grau de infiltração da medula óssea, ou podem refletir a quimioterapia. Uma contagem crescente de linfócitos indica um prognóstico reservado
- A biopsia de linfonodos revela proliferação linfoide com padrão vagamente nodular, difuso ou da zona do manto. Os linfócitos são homogêneos, de tamanho pequeno a médio, com núcleos irregulares ou “clivados” e nucléolos indiscerníveis
- Imunofenótipo. As células expressam IgM/IgD de superfície e cadeias leves (mais frequentemente lambda do que kapa). As células são positivas para CD5, CD19, CD20 brilhante, CD22, CD79a, FMC-7 e CD43. São negativas para CD10, BCL6, e, ao contrário da LLC/LPL, o CD23 é negativo ou fracamente positivo. Todos os casos são positivos para BCL2, e a expressão da ciclina D1 (detectado por imuno-histoquímica) é quase universal. Existe alguma variabilidade na expressão de antígenos. A presença de uma alta proporção de células positivas para Ki-67 indica um prognóstico reservado. O índice de proliferação Ki-67 parece ser o mais poderoso preditor de sobrevida na LCM
- Genética. Os perfis de análise da expressão gênica identificaram uma coorte de 20 genes de “assinatura de proliferação” que fornece uma previsão do tempo de sobrevida do paciente. A tecnologia ainda não está aplicável à prática diária
- Citogenética. Verifica-se a presença de t(11q;14)(q13;q32) em quase todos os casos de LCM
- A elevação da LDH está associada a um prognóstico ruim.

► Transformação

- A transformação caracteriza-se, morfológicamente, por aumento de tamanho das células (variante blástica), mitoses frequentes e evolução clínica agressiva
- A diferenciação morfológica da leucemia linfocítica aguda pode ser difícil.

► Leitura sugerida

Ghielmini M, Zucca E. How I treat mantle cell lymphoma. *Blood*. 2009;114:1469–1476.

Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111:558–565.

Perez-Galan P, Dreyling M, Wiestner A. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. *Blood*. 2011;117:26–38.

Swerdlow SH, Campo E, Seto M, Muller-Hermelink HK. Mantle cell lymphoma. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:230–232.

Linfoma de células T cutâneo (LCTC): micose fungoide (MF) e síndrome de Sézary (SS)

► Definição

- Os LCTC são tumores de células T auxiliares CD4+. A MF é o mais comum; trata-se de um linfoma não Hodgkin extraganglionar de evolução indolente
- A SS é uma variante leucêmica do LCTC, em que células malignas típicas e células de Sézary circulam no sangue periférico, mas também podem ser encontradas na pele e nos linfonodos.

► Quando suspeitar

- Paciente idoso com placas pruriginosas ou tumores subcutâneos (MF)
- Paciente idoso com grande quantidade de linfócitos atípicos (cerebriformes) no sangue periférico; infiltrados cutâneos (eritrodermia) e extracutâneos, com linfadenopatia acentuada.

► Exames complementares

- O diagnóstico é estabelecido pela morfologia típica da biopsia cutânea para MF e SS, bem como pelo exame do esfregaço de sangue periférico para SS. As biópsias de medula óssea e de fígado estão habitualmente normais
 - O hemograma completo está normal na MF. A contagem total de leucócitos está frequentemente elevada na SS. Em geral, há mais de 1.000/μℓ linfócitos atípicos, facilmente identificáveis
 - A VHS, a Hb e as contagens de plaquetas estão habitualmente normais nas duas condições
 - A imunofenotipagem pode ser tecnicamente difícil. Na MF, as células são positivas para CD2, CD3, CD5 e CD4; todavia, na maioria dos casos, são negativas para CD8. Em geral, são observadas alterações na expressão dos antígenos das células T, sendo a perda de expressão de CD7 mais comum. A imunofenotipagem ajuda a diferenciar o LCTC dos infiltrados linfoides reativos ou inflamatórios na pele, que habitualmente expressam todos os antígenos de células T maduras. Uma discordância epidérmica/dérmica para CD2, CD3, CD5 e CD7 sugere o diagnóstico de LCTC. Na SS, os linfócitos neoplásicos exibem acentuada expansão no sangue periférico, com razão CD4/CD8 > 10
 - Testes genéticos. O rearranjo dos genes dos receptores de células T ajuda a estabelecer o diagnóstico de MF quando os achados de biopsia da pele e resultados de imunofenotipagem não são elucidativos
 - Citogenética. As células tumorais exibem cariótipos complexos em muitos pacientes.

► Leitura sugerida

Hoppe RT, Kim YH. Clinical features, diagnosis, and staging of mycosis fungoides and Sézary syndrome. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2008.

Linfoma de Hodgkin (LH)

► Definição

- O LH, anteriormente denominado doença de Hodgkin, é uma neoplasia de linfócitos B transformados, que se caracteriza morfológicamente pela presença de células de Hodgkin ou células de Reed-Sternberg na biopsia
- O LH é constituído de duas entidades: o LH nodular com predomínio de linfócitos (LHNPL) e o LH clássico (LHc). Dentro do LHc, foram identificados quatro subtipos com morfologia e prognóstico distintos: com esclerose nodular (LHEN), de celularidade mista (LHCM), rico em linfócitos (LHRL) e com depleção de linfócitos (LHDL)
- A classificação por estadiamento modificada de Ann Arbor é usada para determinar o prognóstico e a terapia.

► Quando suspeitar

- Em geral, mas não de modo exclusivo, um adulto jovem com linfadenopatia indolente na região cervical ou em outras áreas. Em certas ocasiões, o paciente pode apresentar sintomas B (febre, sudorese noturna, perda de peso e prurido).

► Exames complementares

- O diagnóstico de LH baseia-se na biopsia tecidual de um linfonodo acometido, principalmente na sua morfologia
- A biopsia de medula óssea é positiva para células malignas em até 6,5% dos casos avançados. Afeta a terapia apenas de modo marginal e não é necessária na maioria dos casos
- Hemograma completo
 - Anemia normocítica normocrômica nos casos avançados. Anemia ou leucopenia à apresentação indica prognóstico reservado. Ocorre eosinofilia em 20% dos pacientes. Além disso, podem ocorrer linfopenia ou monocitose
 - A contagem de plaquetas pode estar diminuída (em alguns casos, ocorre trombocitopenia imune) ou aumentada
- A elevação da VHS e dos níveis de LDH e os baixos níveis séricos de albumina estão associados à doença avançada
- As provas de função hepática podem estar anormais
- O nível sérico de cálcio pode estar elevado, devido ao comprometimento ósseo ou à produção excessiva de calcitriol
- A análise genômica detecta o EBV em 40% dos casos de LHRL, 70% dos casos de LHCM e quase 100% dos casos de LHDL, mas não no LHEN ou no LHNPL. A ativação da via NF-κB é um evento central na patogénia do LH
- Imunofenótipo. As células neoplásicas no *LHc* expressam CD15 e CD30, mas carecem de antígenos pan-B e pan-T. A expressão de CD20 e do antígeno de membrana epitelial (EMA) é, em grande parte, negativa. Em contrapartida, no LHNPL, as células neoplásicas coram-se positivamente para CD19, 20, 22, 79a, 45 e EMA. Carecem de CD15 e 30
- Citogenética. Não existe nenhuma anormalidade citogenética típica. A maioria dos casos de LH clássico exibe anormalidades citogenéticas clonais, que diferem de um caso para outro. Muitos apresentam anormalidades do 14q. Recentemente, foi demonstrado que os ganhos envolvendo o cromossomo 16p11.2 a 13.3 têm sido associados a um prognóstico reservado e fracasso do tratamento
- Microbiologia. O LHDL pode ser acompanhado de infecção pelo HIV.

► Leitura sugerida

Armitage JO. Early-stage Hodgkin's Lymphoma. *New Engl J Medicine*. 2010;363:653–662.

Mauch PM. Initial evaluation and diagnosis of Hodgkin lymphoma in adults. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2008.

Linfoma difuso de grandes células B

► Definição

- O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é uma neoplasia agressiva de grandes células B, com tamanho nuclear mais de duas vezes maior que o de um linfócito normal. Representa 20 a 40% dos linfomas não Hodgkin do adulto nos países ocidentais
- O LDGCB caracteriza-se pela sua heterogeneidade clínica, morfológica, citogenética e molecular. O perfil de expressão gênica identificou três subgrupos moleculares distintos: linfoma semelhante ao de células B de centro germinativo, semelhante ao de células B ativado, e linfoma mediastínico primário de células B. Esses subgrupos apresentam sobrevida diferente e também respondem diferentemente à terapia.

► Quando suspeitar

- Pacientes na sétima década de vida que apresentam linfadenopatia de rápido crescimento e/ou tumores em locais extranodais, sendo o mais comum o sistema digestório
- A medula óssea também pode ser acometida, e, em muitos desses casos, células de linfoma podem ser detectadas no sangue periférico.

► Exames complementares

- O diagnóstico é mais bem estabelecido pela biopsia de um linfonodo aumentado ou outro órgão acometido. O padrão morfológico e o imunofenótipo estabelecem o diagnóstico e suas variantes. Cada vez mais, a genômica oferece melhores diferenciação e definição do prognóstico
 - O imunofenótipo pode ser determinado por citometria de fluxo ou imunoquímica do tecido biopsiado. Na maioria dos casos, as células tumorais são positivas para os marcadores de células B CD19, CD20, CD22, CD79a, bem como CD45. A IgM monoclonal de membrana da superfície celular está habitualmente positiva. Às vezes, as células do LDGCB são CD5 ou CD10-positivas
 - Citogenética. Não existem anormalidades cariotípicas específicas para o LDGCB. Até 30% dos casos exibem rearranjo do 3q27, envolvendo o gene BCL6; 30% apresentam t(14;18)(q32;q21), causando um rearranjo *BCL2-IGH*, observado mais tipicamente nos linfomas foliculares, enquanto cerca de 10% exibem um rearranjo *cMYC*
 - Níveis séricos elevados de LDH indicam doença agressiva.

► Leitura sugerida

Freedman AS. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of diffuse large B cell lymphoma. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2008.

Stein H, Warnke, RA, Chan WC, et al. Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. *WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphomatous tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:233–237.

Linfoma folicular (LF)

► Definição

- O LF é definido principalmente pelo seu padrão morfológico e pela translocação t(14;18), que leva à expressão desregulada do proto-oncogene BCL-2 antiapoptótico
- O LF é o segundo linfoma mais comum nos EUA e na Europa Ocidental depois do LDGCB
- É considerado um linfoma de evolução indolente, porém a maioria dos casos acaba se transformando em linfoma agressivo, habitualmente LDGCB (ver anteriormente). A evolução clínica é variável. O prognóstico pode ser determinado pelos critérios conhecidos como *The Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI, Índice Prognóstico Internacional do Linfoma Folicular).

► Quando suspeitar

Pacientes na sexta ou na sétima década de vida que se queixam de linfadenopatia progressiva generalizada e esplenomegalia, porém assintomáticos nos demais aspectos, apesar da alta incidência de comprometimento da medula óssea e doença generalizada.

► Exames complementares

- O diagnóstico é estabelecido por biopsia de um linfonodo acometido. De acordo com o número de centroblastos presentes no infiltrado neoplásico, o LF é subdividido em graus 1-3A, constituindo um *continuum* biológico. O grau 3B é composto exclusivamente por blastos e é habitualmente negativo para t(14;18)
- Biopsia de medula óssea e esfregaço de sangue periférico. Sempre que houver comprometimento da medula óssea, são observados agregados linfóides paratrabeculares. Quando existe comprometimento leucêmico do sangue periférico, linfócitos chanfrados ou clivados são observados
- Imunofenótipo. As células do LF (obtidas de linfonodo, de biopsia de medula óssea ou do sangue periférico) são positivas para CD19, CD20, CD22 e CD79a. Na maioria dos casos, as células também são positivas para CD10. Alguns casos, particularmente na doença de grau 3 (avançada), não apresentam expressão de CD10. As células também expressam BCL-2 e BCL-6 e não apresentam expressão de CD5 e CD43. Ocorre rearranjo das cadeias pesadas e leves de imunoglobulinas. Cerca da metade dos casos expressa IgM, e 40%, IgG
- Citogenética. A translocação t(14;18) (q32;q21) é encontrada em 90% dos casos. Não se trata de um achado específico, visto que 30% dos casos de LDGCB também são positivos para essas alterações. Além disso, foi constatado que a maioria dos indivíduos sadios apresenta essa translocação entre os linfócitos circulantes, sem evidência de LF. FISH detecta deleções em 3q.14 em 27% dos pacientes
- Um nível de Hb abaixo de 12 g/dℓ está associado a doença avançada
- O nível sérico de LDH está habitualmente normal, porém um valor elevado indica um prognóstico reservado.

► Leitura sugerida

Harris NL, Swerdlow SH, Jaffe ES, et al. Follicular lymphoma. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:220–226.

Solai-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104:1258–1265.

Linfoma linfoplasmocítico (LLP)/macroglobulinemia de Waldenstrom (MW)

► Definição

- Linfoma de células B devido ao acúmulo, predominantemente na medula óssea, de células linfoplasmocíticas clonalmente relacionadas, que secretam uma proteína IgM monoclonal, resultando em níveis séricos elevados de paraproteína IgM. Os casos de LLP estão, em sua maioria, associados a IgM, daí a MW *bona fide*. Menos de 5% dos casos de LLP são constituídos de IgA, IgG e células de LLP não secretoras, não sendo, portanto, excluídos da denominação clássica de MW
- Clinicamente, a MW pode ser diferenciada do linfoma linfoplasmocítico (LLP) com base nos sintomas de hiperviscosidade. Além disso, com base nas definições clínicas, a MW pode ser observada em outros tipos de linfomas. Entretanto, não parece haver justificativa para separar essas entidades. Empregaremos os termos de modo intercambiável, como LLP/MW
- O termo LLP/MW deve ser reservado para uma neoplasia distinta de pequenas células linfóides que são CD5–, CD10–, CD23– e que apresentam um fenótipo positivo com marcadores pancelulares B. Ocorre comprometimento variável da medula óssea, linfonodos e baço. A gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) da classe IgM (definida como infiltração medular < 10% e nível sérico de IgM monoclonal < 30 g/ℓ) tem sido associada a um risco aumentado de desenvolvimento de LLP/MW.

► Quando suspeitar

- Pacientes com linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, epistaxe, sangramento gengival e sinais e sintomas sistêmicos (fraqueza, fadiga, perda de peso, febre, sudorese noturna, infecções recorrentes – particularmente pneumonia com derrame pleural), manifestações características da síndrome de hiperviscosidade (turvação ou perda da visão, cefaleia, vertigem, nistagmo, tontura, diplopia, ataxia) e neuropatia periférica
- Deve-se investigar também o LLP/MW em pacientes com crioglobulinemia do tipo I ou II (ver adiante) e anemia hemolítica por crioaglutinina (ver anteriormente).

► Exames complementares

• Hemograma completo

- Eritrócitos: anemia normocítica normocrômica moderada a grave, com formação de *rouleaux* no esfregaço de sangue periférico. A anemia é multifatorial, sendo, em grande parte, o resultado de diluição dos eritrócitos pelo volume plasmático aumentado. O paciente pode ter anemia hemolítica autoimune em decorrência de anticorpos a quente ou a frio
- Leucócitos: é comum a ocorrência de linfocitose ou monocitose. Em certas ocasiões, há leucopenia
- Plaquetas: pode ocorrer trombocitopenia, algumas vezes de etiologia imune. A função plaquetária está comprometida em consequência do revestimento dos receptores de superfície plaquetários por paraproteínas IgM, resultando em redução da adesividade das plaquetas (não se dispõe de nenhum teste específico para a adesividade plaquetária). A agregação plaquetária pode revelar trombocitopenia

• Imunoglobulinas

- A eletroforese das proteínas séricas, um exame essencial no diagnóstico de LLP/MW, revela um pico homogêneo (componente M), quase sempre de mobilidade γ
- Os níveis séricos de proteína total e globulina estão acentuadamente aumentados
- A quantificação das imunoglobulinas revela aumento da IgM (> 30 g/ℓ na maioria dos casos, porém não há necessidade de um ponto de corte específico para o diagnóstico). Pode-se observar uma acentuada heterogeneidade nos pacientes entre os respectivos níveis séricos de IgM e o comprometimento da medula óssea. Ocorre diminuição recíproca da IgG e IgA. A quantificação seriada da IgM sérica é usada para monitorar o efeito da terapia ou a progressão da doença
- A imunofixação constitui um exame complementar mais definitivo, visto que identifica o pico M como proteína IgM monoclonal
- Cadeias leves séricas: predomínio das cadeias leves κ ou λ , com uma razão de incidência relatada de 4,5:1. A determinação dos níveis séricos das cadeias leves livres pode ser usada como um marcador tumoral substituto
- A presença de IgM monoclonal no soro não é patognomônica da MW. Pode ser observada em casos raros de mieloma múltiplo (pode-se excluir a MW quando esses pacientes apresentam lesões osteolíticas) e linfoma de zona marginal esplênico (ver adiante). Nos pacientes assintomáticos, pode-se considerar um diagnóstico de LLP/MW indolente. Se a medula óssea estiver infiltrada com < 10% de células clonais e o paciente for assintomático, deve-se considerar o diagnóstico de GMSI-IgM
- Viscosidade do soro: os sintomas clínicos de hiperviscosidade começam quando a viscosidade do soro é de > 4 centipoise. Com uma viscosidade de > 6 centipoise, os sintomas tornam-se mais graves. A frequência de hiperviscosidade varia de 6 a 20% dos casos. Pode-se observar uma grande variabilidade no nível de viscosidade do soro em que o paciente se torna sintomático
- Biopsia de medula óssea: foi proposto que o diagnóstico de LLP/MW deve basear-se no comprometimento da medula óssea pela doença. Com frequência, o aspirado de medula óssea mostra-se hipocelular. Entretanto, a amostra de biopsia demonstra hiperplasticidade com $\geq 10\%$ de infiltração por pequenas células linfocíticas e células plasmocitoides ou plasmócitos. O padrão de infiltração é habitualmente nodular, intersticial ou paratrabecular, misto ou difuso. As células anormais exibem um padrão nuclear em raio de roda dos plasmócitos, porém uma elevada razão nuclear/citoplasmática que é mais típica dos pequenos linfócitos. Todavia, pode-se observar a presença de plasmócitos típicos com corpúsculos de Russell e de Dutcher. Com frequência, a contagem de mastócitos

está aumentada

- A biopsia de linfonodos revela infiltração linfoplasmocítica, porém a arquitetura normal é preservada. Pode ser difícil diferenciar o LLP/MW de outros linfomas de células B, particularmente o linfoma de zona marginal de células B
- Transformação histológica: o LLP pode transformar-se em um tipo mais agressivo de linfoma, semelhante à transformação de Richter em LLC (ver anteriormente). A transformação pode ser demonstrada por biópsia de linfonodo ou de medula óssea. Indica um quadro clínico agressivo resistente à terapia. Em certas ocasiões, a doença pode evoluir para a amiloidose AL (ver adiante)
- Foi descrita a ocorrência de infiltração do SNC com plasmócitos e linfócitos (síndrome de Bing-Neel). Observa-se a presença de neuropatia periférica em até 20 a 25% dos pacientes. A avaliação de glicoproteína associada a antimielina IM antigangliosídeo e anticorpos IgM antissulfatídeo pode ser apropriada
- A citometria de fluxo demonstra um estágio mais precoce de diferenciação das células B do que os plasmócitos do mieloma múltiplo. As células clonais são IgM+ de superfície, CD19+, CD20+, CD22+, CD25+, CD27+, CD38+, CD79a, FMC7+, BCL2+, PAX5+, CD3-, CD103-, CD138-. Pode-se observar alguma variabilidade nos achados imunofenotípicos. Até 20% dos pacientes podem expressar CD5, CD10 ou CD23
- Citogenética. As anormalidades cromossômicas são comuns, porém não específicas da condição. A anormalidade recorrente mais comum relatada é a deleção de 6q (abrangendo 6q21-25). Foram também relatadas as trissomias do 4, do 5 e monossomia do 8. A translocação (9;14) é rara de acordo com alguns pesquisadores, porém pode estar presente em quase 50% dos pacientes na opinião de outros. O exame citogenético pode ser útil para diferenciar o LLP/MW do mieloma de IgM
- Coagulação sanguínea: o tempo de trombina está prolongado, devido à inibição da polimerização da fibrina pela paraproteína (o comprometimento da coagulação pode desempenhar um papel na diátese hemorrágica)
- O nível sérico de β -2 microglobulina está elevado na metade dos pacientes
- A velocidade de hemossedimentação e a proteína C reativa podem estar muito elevadas
- Os níveis de LDH e de fosfatase alcalina, quando elevados, estão correlacionados com uma evolução desfavorável
- Foi relatada a ocorrência de hiperuricemia e hipercalcemia
- A azotemia pode estar presente, com base no depósito de cadeias leves ou de amiloide, bem como no comprometimento renal parenquimatoso por células linfoplasmocíticas
- Exames que não são mais recomendados
 - Imunoeletroforese (substituída pela imunofixação)
 - A proteína de BJ poderá ser substituída, no futuro, pela determinação das cadeias leves no soro (seu papel ainda precisa ser validado), visto que a quantidade de IgM excretada na urina pode estar abaixo do nível de detecção, não exibindo uma boa correlação com a carga tumoral. Além disso, a análise das cadeias leves no soro torna desnecessária uma coleta de urina de 24 h.

► Limitações

- Resultados espúrios: os níveis elevados de IgM podem interferir nos resultados do analisador automático, produzindo, em particular, níveis artificialmente baixos de HDL-colesterol e níveis falsamente elevados de Hb
- Em certas ocasiões, o nível sérico de IgM pode estar artificialmente baixo, devido à sua polimerização. Deve-se obter uma coleta em banho quente para amostras de sangue de pacientes com suspeita de crioglobulinemia, a fim de evitar uma subestimativa da IgM sérica
- Pode-se encontrar dificuldade na prova cruzada do sangue.

► Leitura sugerida

Lin P, Medeiros LJ. Lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia. *Adv Anat Pathol*. 2005;12: 246–255.

Vijay A, Gertz MA. Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2007;109:5096–5103.

Vitolo U, Ferreri AJM, Montoto S. Lymphoplasmacytic lymphoma-Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clinical Rev Oncol Hematol*. 2008;67:172–185.

Linfomas de zona marginal (LZM)

► Definição

- De acordo com a classificação da OMS de 2008 dos linfomas, o LZM inclui três linfomas de células B distintos: o LZM esplênico (\pm linfócitos vilosos); o LZM extraganglionar do tecido linfoide associado à mucosa (MALT); e o LZM nodal. Esses três subtipos de linfoma são clinicamente distintos
- Os primeiros dois tipos serão apresentados nesta seção.
 - A. O linfoma marginal de células B esplênico é um linfoma indolente composto de pequenos linfócitos que circundam e substituem os centros germinativos da polpa branca do baço. A condição pode estar associada a linfócitos vilosos no sangue periférico. Os linfonodos hilares esplênicos e a medula óssea frequentemente estão acometidos.
 - B. O LZM que se origina em mucosas (linfoma MALT) é um linfoma de baixo grau, que se origina em locais normalmente desprovidos de tecido linfoide, como o epitélio glandular; com frequência, é precedido de inflamação crônica do local acometido ou está associado a doenças autoimunes, como síndrome de Sjögren e tireoidite de Hashimoto. Enquanto a maioria dos casos apresenta comprometimento gástrico, outros órgãos de epitélio brônquico podem ser acometidos. A infecção bacteriana por *Helicobacter pylori* está associada a 92% dos linfomas MALT gástricos. O trato GI (glândulas salivares, intestino delgado e estômago) constitui o local mais comum de apresentação. Em geral, o MALT manifesta-se como doença localizada.

► Quando suspeitar

- Linfoma marginal de células B esplênico: pacientes idosos com desconforto abdominal, devido a esplenomegalia, linfocitose e citopenias. Não é comum a ocorrência de linfadenopatia periférica e comprometimento de órgãos extralinfáticos – exceto a medula óssea
- LZM que se origina em mucosas (linfoma MALT): paciente com sintomas GI sem diagnóstico ou com infecção demonstrada do estômago por *H. pylori* e lesão gástrica. A maioria dos pacientes apresenta doença de estágio I ou II.

► Exames complementares

Linfoma marginal de células B esplênico

- Hemograma completo. Anemia, trombocitopenia (ambas podem ter etiologia autoimune) e neutropenia são comuns; com frequência, há linfocitose, que não é essencial para o diagnóstico. Os linfócitos apresentam um núcleo redondo, cromatina condensada e citoplasma basofílico abundante, com pequenas projeções “vilosas” na superfície
- O TTP pode estar prolongado, devido a um inibidor adquirido, como o anticoagulante lúpico
- A biopsia de medula óssea ou de linfonodo está indicada na ausência de achados diagnósticos no sangue periférico ou de histologia esplênica disponível
- Imunofenótipo. Os linfócitos neoplásicos expressam imunoglobulinas de superfície (IgM ou IgD +), antígenos de células B (CD19, CD20, CD22, CD79a) e bcl-2. Ao contrário da LLC/LPL, são negativos para CD5. São negativos para CD10, CD43, CD23, CD25 e CD103. Diferentemente do linfoma de células do manto, a ciclina D1 é negativa. CD10 e BCL6 negativos ajudam a excluir o linfoma folicular
- Citogenética e genética. Não foi identificada nenhuma anormalidade genética característica; todavia, na maioria dos pacientes, observa-se um cariótipo anormal com alterações cromossômicas complexas. As aberrações mais comuns consistem em ganhos de 3q e deleção de 7q22-36. A presença da deleção 7q31 indica uma evolução clínica agressiva. Foi descrito um perfil de expressão gênica diferente daquele de outros linfomas de células B.

LZM que se origina em mucosas (linfoma MALT)

- Para pacientes que apresentam linfoma MALT gástrico, o diagnóstico é estabelecido por biópsia endoscópica
- Microbiologia. A pesquisa de *H. pylori* é positiva para o linfoma MALT gástrico; entretanto, outros microrganismos foram implicados na patogenia de outro LZM
- Citogenética. A detecção de t(11;18) (q21;q21) sugere doença amplamente disseminada.

► Achados laboratoriais de prognóstico desfavorável

- Linfoma marginal de células B esplênico: Hb < 12 g/dℓ; nível sérico elevado de LDH; nível sérico de albumina < 3,5 g/dℓ; genes das cadeias pesadas de imunoglobulinas sem mutação.

► Transformação

- O LZM esplênico tem o potencial de se transformar em linfoma de alto grau.

► Leitura sugerida

Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, et al. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood*. 2006;107:4643–4649.

Isaacson PG, Piris MA, Berger F, et al. Splenic marginal zone lymphoma. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:185–187.

► GAMOPATIAS MONOCLONAIS

- Essa seção descreve os distúrbios de plasmócitos e proteínas plasmáticas. Essas neoplasias resultam da expansão de um clone de linfócitos B de diferenciação terminal, secretores de Ig. Essas neoplasias são conhecidas como gamopatias monoclonais, visto que elas expressam produtos monoclonais de imunoglobulinas homogêneas (ou fragmentos) produzidas pelas células B anormais neoplásicas. As proteínas monoclonais podem ser encontradas no soro, na urina e no LCS
- Esta seção irá seguir a 4ª edição da *Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* da OMS. Inclui o mieloma de plasmócitos, o plasmocitoma, a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) de precursores benignos e as síndromes definidas pela consequência do depósito tecidual de imunoglobulinas, a amiloidose primária (AL) e a doença de depósito de cadeias leves e pesadas. O linfoma linfoplasmocítico (ver anteriormente) e as doenças de cadeias pesadas (ver adiante) são descritos separadamente.

► Leitura sugerida

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:200–213.

Amiloidose primária (AP)⁵⁶

► Definição

- A AP é causada pelo depósito extracelular de cadeias leves de Ig intactas ou de fragmentos, ou, raramente, de cadeias pesadas na forma de lâminas β insolúveis
- A AP ocorre no contexto das discrasias de plasmócitos – GMSI e MCP ou linfoma linfoplasmocítico (ver anteriormente). Na atualidade, é também classificada como amiloidose AL (associada a cadeias leves), que deve ser diferenciada da amiloidose secundária ou amiloidose tipo AA. A doença por depósito de cadeias leves (DDCL; ver adiante) é uma entidade diferente, caracterizada pelo depósito de cadeias leves, sem formação de lâminas β amiloides.

► Quando suspeitar

- Homens de meia-idade (idade mediana de 64 anos) com achados clínicos ou laboratoriais de GMSI ou MCP
- As manifestações clínicas comuns consistem em edema devido à insuficiência cardíaca e síndrome nefrótica, má absorção, macroglossia, hepatomegalia, púrpura, dor óssea, neuropatia periférica e síndrome do túnel do carpo. Pode haver diátese hemorrágica, devido à fragilidade aumentada dos vasos sanguíneos em decorrência do depósito amiloide, em associação à deficiência de fator X (devido à excreção renal de fator X).

► Exames complementares

- Biópsia e aspirado de medula óssea. São observadas evidências de mieloma franco ou linfoma linfoplasmocítico, juntamente com substituição por amiloide. As lâminas β exibem uma coloração rosada com o vermelho do Congo. Estão sendo desenvolvidas novas tecnologias (p. ex., análise proteômica baseada na espectrometria de massa em *tandem*) para tipagem da amiloidose em amostras de biópsia
 - A biópsia tecidual dos órgãos acometidos – por exemplo, coração, rim e fígado –, mostrando evidências de depósito amiloide positivo com coloração pelo vermelho do Congo é positiva na AL (a DDCL é negativa para coloração pelo vermelho do Congo, porém positiva para coloração com anticorpo anti-κ ou λ). A amiloidose secundária (AA) é negativa para ambas
 - Hemograma completo. Em geral, pode-se observar a formação de *rouleaux* (devido à paraproteinemia)
 - Os níveis séricos de proteínas podem estar elevados, e existe hipogamaglobulinemia
 - A eletroforese e imunofixação das proteínas séricas (ver Capítulo 2) revelam uma cadeia leve monoclonal (λ em 70% dos casos) e, raramente, cadeia pesada monoclonal
 - A eletroforese e imunofixação das proteínas na urina (ver Capítulo 2) demonstram a presença de proteína M (proteína de BJ), que é composta de cadeias leves urinárias. A secreção de cadeia leve λ está associada a um prognóstico reservado
 - Imunoensaio para cadeias leves livres no soro (ver Capítulo 2). Observa-se uma razão κ: λ alterada na AP
 - As provas de função renal podem estar anormais nos casos de proteinúria de cadeias leves monoclonais. Os níveis séricos aumentados de creatinina estão associados a um prognóstico reservado
 - Imunofenótipo. O imunofenótipo dos plasmócitos assemelha-se ao do MCP e GMSI (ver adiante)
 - Citogenética. As anormalidades genéticas assemelham-se às descritas para o MCP. É interessante assinalar o achado de t(11;14) em uma porcentagem mais alta de casos de amiloidose (> 40%), em comparação com discrasias plasmocitárias sem amiloidose.

► Prognóstico

- Na AP, a sobrevida mediana é de aproximadamente 2 anos a partir do estabelecimento do diagnóstico, sendo a insuficiência cardíaca a principal causa de morte.

► Leitura sugerida

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:209–212.

Criofibrinogenemia

► Definição

- O criofibrinogênio (CF) é produzido por uma mistura de fibrinogênio, fibrina, fibronectina e produtos de degradação da fibrina que precipitam reversivelmente em sangue anticoagulado em temperaturas frias
- Um indivíduo cujo plasma, mas não soro, forma um crioprecipitado, tem criofibrinogenemia.

► Quando suspeitar

- Pacientes com eventos trombóticos induzidos pelo frio ou pacientes com neoplasias hematológicas e sólidas, transitoriamente em algumas infecções, síndromes autoimunes, incluindo distúrbios do tecido conjuntivo, e pacientes com úlceras dolorosas, púrpura, livedo reticular e eritema doloroso ou pruriginoso dos membros
- A doença é comum em pacientes com HCV
- Alguns indivíduos podem ser assintomáticos, e o CF pode ser descoberto acidentalmente no laboratório.

► Exames complementares

- O sangue precisa ser coletado a 37°C com anticoagulante. O plasma é colocado em um tubo de Wintrobe e refrigerado a 4°C durante 72 h. Nesse momento, o criócrito é quantificado por centrifugação enquanto permanece resfriado a 4°C. O resultado é expresso como porcentagem do criócrito. Os componentes individuais do precipitado podem ser analisados, quando indicado
- Pode ocorrer CF em indivíduos saudáveis, porém habitualmente em níveis < 50 mg/ℓ.

► Limitações

- Se a coleta não for obtida a 37°C, a formação de crioprecipitado não ocorre, podendo levar a um resultado falso-negativo. A coleta de sangue com heparina ou até mesmo a administração de heparina podem levar a resultados falso-positivos
- O CF pode produzir contagens incorretas dos leucócitos nos contadores eletrônicos.

► Leitura sugerida

Peng SL. Cryofibrinogenemia. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.: 2009.

Crioglobulinemia

► Definição

- As crioglobulinas (CG) são proteínas que se precipitam no corpo em temperatura baixa ou com a conservação do soro em temperatura refrigerada. São insolúveis a 4°C e podem sofrer agregação em temperatura de até 30°C. As CG consistem em imunoglobulinas ou em uma mistura de imunoglobulinas e componentes do complemento. As CG podem fixar o complemento e iniciar reações inflamatórias
- O termo crioglobulinemia é frequentemente empregado para referir-se a uma síndrome inflamatória sistêmica ou a vasculite com CG séricas, porém a maioria dos indivíduos com CG é assintomática. As CG também podem ser detectadas em pacientes com infecção e/ou inflamação crônicas.

► Quem deve ser avaliado para CG

- Pacientes com manifestações cutâneas, síndrome de hiperviscosidade, vasculite, sensibilidade ao frio, incluindo fenômeno de Raynaud, e tríade de Meltzer: artralgia, púrpura e fraqueza.

► Exames complementares

- O teste para CG é efetuado com soro (para diferenciá-las do criofibrinogênio, que é determinado no plasma [ver Capítulo 2]). A amostra de sangue é obtida em tubos de ensaio sem anticoagulante; o sangue é pré-aquecido a 37°C e deixado coagular na mesma temperatura. O soro é incubado a 4°C para detectar a ocorrência de turvação ou precipitado depois de 24 a 72 h. Essa amostra é comparada com uma alíquota do soro do mesmo paciente mantida a 37°C, que não precipita
- O valor normal das CG é < 80 µg/dℓ no soro. São encontrados valores patológicos na crioglobulinemia, na faixa de 500 a 5.000 mg/dℓ. Para determinar a sua natureza, as CG devem ser redissolvidas por aquecimento, sendo a amostra analisada. Isso ajuda a classificar os vários tipos de crioglobulinemia
- **Outros achados laboratoriais pertinentes**
 - Evidências sorológicas de hepatite e doença hepática
 - Diminuição dos componentes séricos
 - Evidência sorológica de infecção pelo HIV
 - Doença renal (p. ex., glomerulonefrite membranoproliferativa) com proteinúria ou hematúria
 - A biópsia de pele revela vasculite cutânea
 - A VHS e a proteína C reativa geralmente estão elevadas.

► Classificação

- *Tipo I*: imunoglobulina monoclonal, especialmente IgG ou IgM do tipo κ
 - Pode causar síndrome de hiperviscosidade em 5 a 25% dos casos
 - Mais comumente associado a MCP e macroglobulinemia de Waldenstrom (linfoma linfoplasmocítico); outras neoplasias linfoproliferativas com componentes M; pode ser idiopática
 - As CG estão frequentemente presentes em grandes quantidades (5 a 10 mg/dℓ) com criócitos > 70%. O sangue pode gelificar quando coletado
 - Sinais e sintomas graves (síndrome de Raynaud, gangrena sem outras causas)
 - A pele, os rins e a medula óssea são predominantemente acometidos
- *Tipo II (crioglobulinemia mista essencial)*: imunoglobulina monoclonal misturada com pelo menos outro tipo de imunoglobulina policlonal, tipicamente IgM ou IgA e IgG policlonal; sempre associado a FR
 - Responsável por 40 a 60% dos casos
 - Associado mais frequentemente a infecção crônica por HCV ou HIV; menos frequentemente, a infecções por HBV, EBV, infecções bacterianas e parasitárias, doenças autoimunes, síndrome de Sjögren e síndrome de crioglobulinemia mista essencial, nefrite por imunocomplexos
 - Títulos elevados de FR sem doença reumática definida
 - Os níveis de C4 estão diminuídos
- *Tipo III*: imunoglobulina policlonal mista, mais comumente combinações de IgM-IgG, em certas ocasiões IgA-IgG, habitualmente com FR. Em geral, os tipos II e III produzem 1 a 5 mg/dℓ de CG
 - Responsável por 40 a 50% dos casos
 - Mais comumente associado a distúrbios do tecido conjuntivo (LES, síndrome de Sjögren), infecções persistentes (HIV, HCV) e, raramente, distúrbios linfoproliferativos
 - Nos tipos II e III, a pele, o sistema nervoso periférico e os rins são predominantemente acometidos.

► Limitações

- Podem ser obtidos resultados falso-negativos se a amostra de sangue for resfriada abaixo de 37°C durante a sua coleta; caso o sangue tenha coagulado

imediatamente, a centrifugação pode remover as CG com o coágulo. A centrifugação também tem de ser realizada em uma centrífuga de temperatura controlada

- A CG pode levar a contagens incorretas dos leucócitos em contadores eletrônicos.

► **Leitura sugerida**

Peng SL, Schur PH. Overview of cryoglobulins and cryoglobulinemia. UpToDate. Rose P, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

Doenças por depósito de cadeias leves e pesadas monoclonais⁵⁷

► **Definição**

- Esses distúrbios incluem a doença por depósito de cadeias leves (DDCL), a doença por depósito de cadeias pesadas (DDCP) e a doença por depósito de cadeias leves e pesadas (DDCLP). Essas doenças são observadas no contexto dos distúrbios de plasmócitos ou linfomas com diferenciação plasmocítica
- Ocorre depósito anormal de cadeias leves, cadeias pesadas ou ambas nos tecidos; entretanto, diferentemente da amiloidose, não formam lâminas β e não se coram com vermelho Congo. A sobrevida mediana é de 4 anos.

► **Quando suspeitar**

- Homens de meia-idade (idade mediana de 56 anos) com sintomas de depósito de Ig em vários órgãos: rins (síndrome nefrótica e insuficiência renal), coração, fígado, nervos periféricos, pulmões, vasos sanguíneos, articulações.

► **Exames complementares**

- Biopsia e aspirado de medula óssea. Pode haver evidências de plasmocitose, mieloma franco, linfoma linfoplasmocítico ou linfoma de zona marginal
- A biopsia de tecido dos órgãos acometidos (p. ex., coração, rim, fígado) revela evidências de material eosinofílico amorfo não amiloide e não fibrilar. A DDCL apresenta coloração positiva para anticorpos contra as cadeias κ ou λ
- A imunofluorescência com anticorpos contra κ ou λ demonstra depósitos lineares de cadeias leves ao longo da borda externa da membrana basal tubular renal
- O hemograma completo está habitualmente normal. Pode-se observar a formação de *rouleaux* (devido à paraproteinemia)
- O nível sérico de proteínas pode estar elevado, e existe hipogamaglobulinemia
- Os níveis séricos de complemento podem estar diminuídos na DDCP
- A eletroforese e a imunofixação das proteínas séricas (ver adiante) revelam a existência de cadeia leve monoclonal (κ em 80% dos casos) e/ou de cadeia pesada
- A eletroforese e imunofixação das proteínas urinárias demonstram a proteína M (proteína de BJ), composta de cadeias leves urinárias
- Imunoensaio para cadeias leves livres no soro (ver adiante): razão $\kappa:\lambda$ alterada
- As provas de função renal podem estar anormais nos casos com proteinúria de cadeias leves monoclonais. O nível sérico aumentado de creatinina está associado a um prognóstico reservado
- Imunofenótipo: os plasmócitos exibem imunofenótipo semelhante àquele descrito para o mieloma de plasmócitos e a GMSI (ver a seguir).

► **Leitura sugerida**

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:209.

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI)⁵⁸

► **Definição**

- A GMSI é uma condição pré-neoplásica, caracterizada pela presença, no soro, de:
 - Proteína M $< 30 \text{ g/l}$
 - Plasmócitos clonais da medula óssea $< 10\%$
 - Ausência de lesão de órgãos-alvo
 - Nenhuma manifestação clínica ou evidência de outro distúrbio proliferativo de células B
- Os poucos plasmócitos neoplásicos são habitualmente encontrados na medula óssea; entretanto, podem ser observadas células produtoras de IgM que se originam no baço e linfonodos. O risco de evolução para mieloma de plasmócitos franco, amiloidose (ver anteriormente), linfoma linfoplasmocítico (ver anteriormente) ou outro distúrbio linfoproliferativo é de 1% por ano.

► **Quando suspeitar**

- A GMSI é mais comum em homens (1,5:1) e em indivíduos afro-americanos; sua incidência é de 3% nos indivíduos com mais de 50 anos de idade e de 5% naqueles com mais de 70 anos
- Não existem sintomas ou achados físicos distintos associados a esse distúrbio
- Setenta e nove a 82% dos pacientes com a síndrome de extravasamento capilar sistêmica têm GMSI.

► **Exames complementares**

- Biopsia e aspirado de medula óssea. Os plasmócitos estão aumentados, porém < 10 ; distribuição intersticial e em pequenos agregados
- O hemograma completo está habitualmente normal. Pode-se observar a formação de *rouleaux* (devido à paraproteinemia)
- Os níveis séricos de proteínas podem estar elevados, com aumento das globulinas (razão A/G diminuída) e hipoalbuminemia
- Pode ocorrer hipogamaglobulinemia na GMSI de cadeias leves, na qual são produzidas apenas cadeias leves
- A eletroforese e a imunofixação das proteínas séricas revelam uma proteína monoclonal (κ ou λ) e identificam um predomínio de uma cadeia de imunoglobulina específica (IgG em 70% dos casos, IgA em 12%, cadeia leve em 20%, IgM em 15% e biclinal em 3%)
- A eletroforese e a imunofixação das proteínas urinárias revelam a presença de proteína M (proteína de BJ) em um terço dos casos, refletindo a cadeia leve na urina
- Imunoensaio para cadeias leves livres no soro. A relação normal entre κ e λ é de 0,26 a 1,65. A observação de uma razão normal na GMSI constitui um fator de risco significativo para evolução para o mieloma
- As provas de função renal podem estar anormais na GMSI. Pode-se verificar a presença de cadeias leves e proteinúria
- Imunofenótipo. A análise por citometria de fluxo frequentemente mostra duas populações de plasmócitos: uma população com imunofenótipo normal (CD38 brilhante, CD19+ e CD56-) com expressão de cadeia leve citoplasmática politípica, e a outra com fenótipo aberrante (CD38+, CD19-, CD56+), com expressão leve citoplasmática monotípica
- Citogenética. As anormalidades genéticas assemelham-se àquelas descritas para o mieloma de plasmócitos (ver adiante), porém são demonstradas com pouca frequência.

► **Leitura sugerida**

Leucemia de plasmócitos (LCP)⁵⁹

► Definição

- A LCP é um tipo agressivo de mieloma de plasmócitos, que consiste em plasmócitos clonais que circulam no sangue periférico. A LCP pode ocorrer *de novo* (LCP primária) ou pode surgir como característica tardia na evolução do mieloma de plasmócitos (LCP secundária)
- Apresenta prognóstico reservado, com sobrevida mediana de 7 a 11 meses nos casos tratados.

► Quando suspeitar

- A LCP é mais comum em homens e em afro-americanos. A incidência é de 0,02 a 0,03 caso/100.000 indivíduos. Ocorre LCP secundária em 1 a 4% dos casos de mieloma de plasmócitos
- Os pacientes com LCP apresentam manifestações clínicas semelhantes àquelas do mieloma de plasmócitos (MCP) (ver a seguir). Os casos primários exibem um menor pico da proteína M no soro, contagem mais elevada de plaquetas, idade mais jovem (55 anos *versus* 65 para a LCP secundária) e sobrevida mais longa
- Além do sangue periférico e da medula óssea, os plasmócitos clonais são encontrados frequentemente no baço, no fígado, em derrames pleurais, na ascite e no SNC.

► Exames complementares

- Hemograma completo. Leucocitose com plasmócitos clonais que ultrapassam $2.000/\mu\ell$ ou 20% na contagem diferencial. Há também anemia leve e/ou trombocitopenia. Os plasmócitos apresentam citoplasma relativamente escasso e podem assemelhar-se a linfócitos plasmocitoides. Além disso, podem ter a morfologia de plasmoblastos
- Os resultados de biopsia e aspirado da medula óssea são semelhantes àqueles do MCP (ver a seguir)
- A eletroforese e imunofixação das proteínas séricas (ver Capítulo 2) revelam uma proteína monoclonal (κ ou λ) e identificam uma cadeia pesada específica. A distribuição relativa do tipo de Ig é a seguinte: IgG 30%, IgA 20%, cadeia leve 35%, IgD 3% e IgE 1%
- A eletroforese e a imunofixação das proteínas urinárias revelam a presença de proteína M (proteína de BJ)
- Imunoensaio para cadeia leve livre no soro (ver Capítulo 2). Pode-se observar uma razão entre κ e λ anormal
- As provas de função renal podem estar anormais em casos com proteinúria de cadeia leve monoclonal
- Imunofenótipo. Em geral, observa-se a presença de CD38 e/ou CD138 brilhante com κ ou λ citoplasmática monoclonal. Contrariamente ao MCP, observa-se raramente uma coloração para CD56. Com frequência, ausência de CD19 e/ou CD20
- Citogenética. Com frequência, são encontrados cariótipos anormais (de modo semelhante ao MCP), e observa-se uma maior incidência de citogenética desfavorável—del 13q14, t(4,14), t(14,16) e del 17q113.

► Leitura sugerida

Rajkumar SV, Kyle RA, Connor RF. Plasma cell leukemia. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2008.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:203.

Mieloma de plasmócitos⁶⁰

► Definição

- O mieloma de plasmócitos (anteriormente mieloma múltiplo) é uma neoplasia de células B, que consiste na proliferação neoplásica de plasmócitos, ocorrendo principalmente na medula óssea. A classificação atual da OMS estratifica esse distúrbio em duas categorias distintas, com base em critérios específicos: (1) mieloma de plasmócitos sintomático e (2) mieloma assintomático (indolente) (ver adiante)
- Clinicamente, o mieloma de plasmócitos manifesta-se por lesões osteolíticas, insuficiência renal, hipercalcemia, anemia, hiperviscosidade e proteína M (monoclonal) no soro/urina.

► Quando suspeitar

- Pacientes de meia-idade na década de 60 anos que apresentam anemia, dor óssea, fraturas inexplicadas, infecções frequentes, sangramento, sintomas de hipercalcemia (sede e micção excessivas, constipação intestinal, náuseas, perda do apetite e confusão mental), e sintomas neurológicos que surgem em decorrência de fraturas de vértebras com compressão
- Existe um amplo espectro clínico, que abrange desde um estado assintomático até formas agressivas e distúrbios devido ao depósito de cadeias de imunoglobulina nos tecidos.

► Exames complementares

- O diagnóstico baseia-se em critérios estabelecidos (OMS) para o mieloma de plasmócitos:
 - Mieloma de plasmócitos sintomático
 - Proteína M no soro ou na urina: IgG $> 30 \text{ g}/\ell$ ou IgA $> 20 \text{ g}/\ell$ ou cadeias leves $> 1 \text{ g}/\text{urina}$ de 24 h; alguns pacientes com mieloma sintomático podem apresentar níveis mais baixos.
 - Plasmócitos clonais na medula óssea (habitualmente $> 10\%$ das células nucleadas) ou plasmocitoma(s).
 - Comprometimento relacionado de órgãos ou tecidos (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia, lesões ósseas, amiloidose, hiperviscosidade ou infecções recorrentes)
 - Mieloma assintomático (indolente): os pacientes evoluem para o mieloma sintomático ou a amiloidose a uma taxa de 10% ao ano nos primeiros 5 anos
 - Proteína M no soro ou na urina (IgG $> 30 \text{ g}/\ell$; IgA $> 20 \text{ g}/\ell$ ou cadeias leves $> 1 \text{ g}/\text{urina}$ de 24 h
 - e/ou
 - Dez por cento ou mais de plasmócitos clonais na medula óssea
 - Ausência de comprometimento relacionado de órgãos ou tecidos
- O diagnóstico laboratorial é essencial para o diagnóstico e prognóstico, bem como para determinar a ocorrência de remissão completa (RC) após a terapia. A definição atual de RC baseia-se mais nos resultados sorológicos e citológicos do que nos exames moleculares
 - Biopsia e aspirado de medula óssea. A biopsia e o aspirado são recomendados para a identificação e quantificação dos plasmócitos morfológicamente e por imunofenótipo (CD138+). Os plasmócitos são visualizados em camadas ou aglomerados anormais. Observa-se morfologia plasmoblástica com células características
 - Hemograma completo. Anemia normocítica normocrômica com ou sem leucopenia, trombocitopenia e normoblastos nos casos de substituição significativa da medula óssea. Há formação de *rouleaux* (devido à paraproteinemia) no esfregaço de sangue periférico

- O nível sérico de proteína está acentuadamente elevado, com aumento das globulinas (razão A/G diminuída) (50 a 75% dos pacientes) e hipoalbuminemia. Diminuição das gamaglobulinas policlonais
- Hipogamaglobulinemia no mieloma de cadeias leves que produz apenas cadeias leves
- A eletroforese (ver Capítulo 2) e a imunofixação (ver Capítulo 2) das proteínas séricas revelam uma proteína monoclonal (κ ou λ) e identificam uma cadeia pesada específica (IgG em 50% dos casos, IgA em 20%, cadeia leve em 20%, IgD, IgE, IgM e biclonal em < 10% dos casos)
- A eletroforese e a imunofixação das proteínas na urina revelam a presença de proteína M (proteína de BJ), refletindo a cadeia leve na urina. Na presença de extensa lesão renal, podem aparecer albumina e moléculas integrais de imunoglobulinas na urina
- Imunoensaio para cadeias leves livres no soro (ver Capítulo 2). Normal: κ/λ é de 0,26 a 1,65. Esta razão encontra-se alterada no mieloma não secretor, no mieloma oligossecutor e no mieloma de cadeias leves. Esse ensaio mostra-se útil para o diagnóstico, o monitoramento durante e após o tratamento e, talvez, o prognóstico de pacientes com mieloma múltiplo e imunoglobulina intacta
- Pode-se verificar a presença de crioglobulinas ou crioglobulinas (ver Capítulo 2)
- O nível sérico de cálcio (ver Capítulo 2) pode estar elevado devido a lesões osteolíticas
- A hipercalcúria resulta de desidratação e disfunção tubular renal
- O nível sérico de ácido úrico (ver Capítulo 2) está elevado em 50% dos casos
- A VHS (ver Capítulo 2) está em geral (90% dos casos) acentuadamente elevada
- O nível sérico de β_2 microglobulina (ver Capítulo 2) pode estar elevado. Um nível de $> 6 \mu\text{g}/\text{mL}$ indica prognóstico reservado
- As provas de função renal pode estar anormais na presença de proteinúria de cadeias leves monoclonais
- Imunofenótipo. Classicamente, os plasmócitos neoplásicos são CD138+, CD38^{alt}, CD19-, CD56+ (60 a 80%), CD79a+ e expressam κ ou λ citoplasmática monotípica. Além disso, os plasmócitos também podem exibir uma expressão aberrante de CD117, CD20, CD52, CD10 e, em certas ocasiões, antígenos mieloides e monocíticos. A expressão da ciclina D1 pode ser observada em casos de translocação t(11,14)
- Citogenética. As anormalidades genéticas podem ser detectadas por citogenética convencional em 30% dos casos e por FISH em $> 90\%$ dos casos. As anormalidades estruturais incluem t(11,14) (15 a 18%), t(14,16) (5%), t(4,14) (15%), t(6,14) (3%) e t(14,20) (2%), envolvendo, todas elas, o *locus* de cadeia pesada IG no cromossomo 14q32. As anormalidades quantitativas envolvem hiperdiploidia de cromossomos de número ímpar 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 e 21. A monossomia ou deleção parcial do 13, as mutações K ou NRAS (30 a 40%), a mutação FGFR3, a deleção TP53 (17p13), a translocação MYC e a inativação de RB1 ou p18^{INK4c} representam uma progressão da doença
- Microbiologia: infecções bacterianas repetidas causadas por *Diplococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*
- Exame complementar que não é mais recomendado: imunoeletroforese do soro.

► Leitura sugerida

Harousseau JL, Attal M, Avet-Louiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood*. 2009;114:3139–3146.

Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood*. 2008;111:2962–2972.

McPherson RA, Pincus MR. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 21st ed. Saunders Elsevier; 2007:576.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:202–208.

■ Plasmocitoma

► Definição

- O plasmocitoma refere-se a tumores de plasmócitos monoclonais solitários (ou múltiplos), sem comprometimento da medula óssea ou do sangue. Não existem manifestações clínicas típicas associadas ao plasmocitoma
- Os plasmocitomas são classificados em:
 1. Plasmocitoma solitário do osso (PSO), uma lesão óssea localizada.
 2. Plasmocitoma extraósseo (PE), uma neoplasia de plasmócitos localizada, que surge em outros tecidos que não o osso (vias respiratórias superiores, vias respiratórias superiores, seios da face, laringe, sistema digestório, linfonodos, bexiga, mama, tireoide, testículos, parótides, SNC e pele)
- O PSO e o PE constituem 3 a 5% de todas as neoplasias de plasmócitos. Cerca de 75% dos pacientes com PSO evoluem para o MCP, ou aparecem lesões ósseas adicionais, com sobrevida mediana de 10 anos. Em contrapartida, os casos de PE têm prognóstico mais satisfatório, e apenas 15% evoluem para o mieloma plasmocitário.

► Quando suspeitar

- Deve-se suspeitar de PSO em pacientes de meia-idade com dor óssea, fraturas ou sintomas neurológicos associados a compressão nervosa
- Pacientes com PE apresentam habitualmente epistaxe, rinorreia e obstrução nasal associadas à massa tumoral. Outras manifestações dependem da localização do PE.

► Exames complementares

- A biopsia e o aspirado de medula óssea estão habitualmente normais. São necessários para excluir a possibilidade de MCP
- Biopsia do PSO ou PE. Observa-se a presença de plasmócitos monoclonais. Alguns plasmócitos podem exibir morfologia plasmoblástica ou anaplásica. Casos de PE podem representar um desafio diagnóstico, visto que pode ser difícil diferenciá-los dos linfomas linfoplasmocíticos (ver anteriormente)
- O hemograma completo está habitualmente normal
- A eletroforese e a imunofixação das proteínas séricas (ver Capítulo 2) podem revelar uma proteína monoclonal (κ e λ) e identificar uma cadeia pesada específica (os pacientes com PE costumam apresentar IgA)
- A eletroforese e imunofixação das proteínas urinárias (ver Capítulo 2) podem revelar proteína M (proteína de BJ)
- A razão entre cadeias leves livres no soro mostra-se útil para o prognóstico
- As provas de função renal podem estar anormais na presença de proteinúria de cadeias leves monoclonais
- O imunofenótipo assemelha-se ao do MCP (ver anteriormente)
- Citogenética. As anormalidades genéticas assemelham-se àquelas descritas para o MCP, porém são demonstradas infreqüentemente.

► Leitura sugerida

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008:208–209.

► DISTÚRBIOS DA HEMOSTASIA E TROMBOSE

■ Distúrbios das plaquetas: trombocitopenias

As trombocitopenias representam a redução da contagem de plaquetas circulantes abaixo do limite inferior da normalidade estabelecido pelo laboratório (ver Capítulo 2). Podem ser classificadas de diversas maneiras. Em primeiro lugar, deve-se determinar se a condição é congênita ou adquirida. As trombocitopenias adquiridas podem ser agudas ou crônicas. As causas de trombocitopenia podem ser classificadas de acordo com a etiologia (Figura 10.2): destruição aumentada,

diminuição da produção, artificial e diversas. A PTT/SHU são discutidas separadamente (ver adiante).

Pseudotrombocitopenia (espúria)

Definição

- Falsa diminuição das contagens de plaquetas. Pode ser causada por:
 - Aglutinação das plaquetas induzida pela coleta de sangue em EDTA (o anticoagulante de rotina empregado para hemograma completo; trata-se da causa mais comum de pseudotrombocitopenia)
 - Satelitose plaquetária (as plaquetas formam rosetas ao redor dos leucócitos)
 - Crioaglutininas plaquetárias
 - Plaquetas gigantes omitidas pelos contadores automáticos
 - Contagem muito elevada de eritrócitos
 - Artefatos consequentes a técnica inapropriada na coleta de sangue (coágulos, enchimento excessivo dos tubos a vácuo)
- Em um bom laboratório de análises clínicas, os técnicos observam todos os tubos para hemograma completo sinalizados com baixa contagem de plaquetas à procura de coágulos e examinam novamente o esfregaço de sangue periférico corado à procura de agregados.

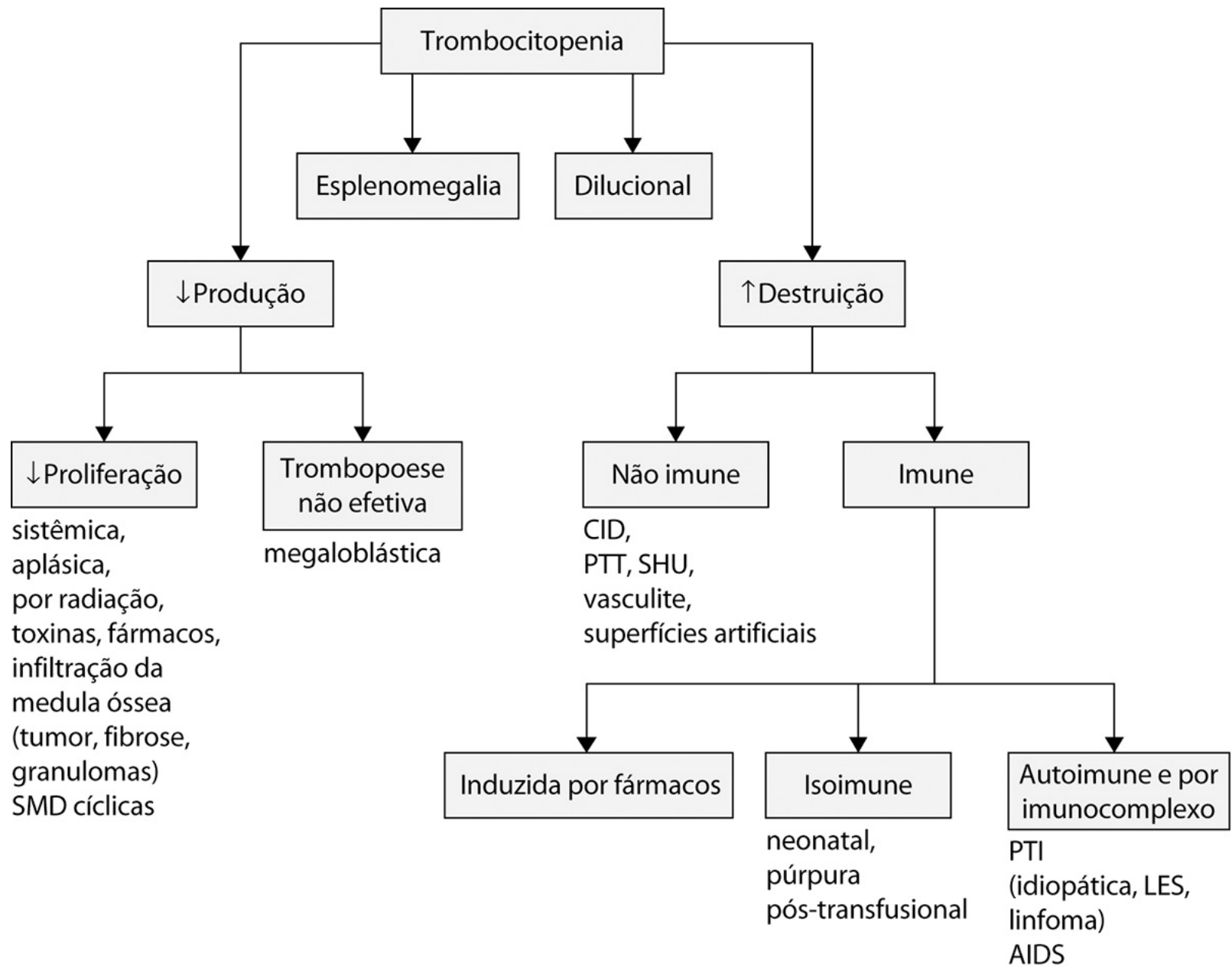


Figura 10.2 Etiologia da trombocitopenia. CID, coagulação intravascular disseminada; SHU, síndrome hemoliticourêmica; PTT, púrpura trombocitopênica trombótica; SMD, síndromes mielodisplásicas.

Leitura sugerida

Bussel J. Diagnosis and management of the fetus and neonate with alloimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2009;7(Suppl 1):253–257.

Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Park ET. The ITP syndrome: pathogenetic and clinical diversity. *Blood.* 2009;113:6511–6521.

Fernandes CJ. Neonatal thrombocytopenia. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

Pouplar C, Gueret P, Fouassier M, et al. Prospective evaluation of the “4Ts” score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2007;5:1373–1379.

Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115:168–186.

Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009;113:2386–2393.

Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC, et al. Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassay. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1304–1312.

Púrpura trombocitopênica imune (PTI)

Definição

- A PTI (anteriormente conhecida como púrpura trombocitopênica idiopática) é uma doença adquirida e imunomediada, caracterizada pela diminuição transitória ou persistente da contagem de plaquetas, devido à destruição acelerada por autoanticorpos e ao comprometimento na sua produção
- Tipicamente, a PTI é uma trombocitopenia isolada (os leucócitos ou eritrócitos não estão afetados), com contagem plaquetária $< 100.000/\text{micro}/\text{m}^{\ell}$. Dependendo da gravidade da trombocitopenia e de outros fatores contribuintes, os pacientes com PTI correm risco aumentado de sangramento
- A PTI é um grupo heterogêneo de distúrbios. Os casos são, em sua maioria, considerados primários, enquanto outros são secundários a outras condições autoimunes que precisam ser excluídas, como LES, bem como infecções pelo HIV e HCV.

Quando suspeitar

- Indivíduos sem história progressiva de sangramento e sem doença hematológica que se queixam de sangramento das mucosas (particularmente epistaxe, sangramento gengival ou sangramento menstrual excessivo) e cutâneo, na forma de petéquias ou equimoses
- Indivíduos sem esplenomegalia (à exceção de pacientes jovens, nos quais pode ocorrer esplenomegalia discreta) ou linfadenopatia
- Indivíduos que não fazem uso de fármacos passíveis de causar trombocitopenia induzida por fármacos
- Nas crianças, a PTI é frequentemente precedida de infecção viral, e a maioria dos casos tem remissão espontânea.

► Exames complementares

- Os achados laboratoriais são inespecíficos; não existe um “padrão-ouro” que possa estabelecer o diagnóstico de modo confiável
- Hemograma completo
 - Eritrócitos: contagem normal, a não ser que o sangramento tenha sido excessivo e de longa duração; nesta circunstância, pode ocorrer anemia, e a contagem de reticulócitos pode estar elevada
 - A contagem de leucócitos está normal; nos casos de hemorragia grave, pode-se observar um desvio para a esquerda (células imaturas)
 - As plaquetas estão acentuadamente diminuídas na maioria dos casos agudos, com contagens de $< 20.000/\mu\ell$ na apresentação. Nos casos crônicos ou naqueles que se manifestam de modo insidioso, a diminuição da contagem de plaquetas pode ser moderada a marginal
 - O esfregaço de sangue periférico está normal, exceto pela contagem diminuída de plaquetas; os demais elementos frequentemente estão grandes (liberação precoce e acelerada da medula óssea), e o VPM está aumentado (ver Capítulo 2). É preciso excluir a ocorrência de agregação plaquetária (pseudotrombocitopenia). Não são observados esquistócitos
- A medula óssea (a biopsia não está indicada, a não ser que haja suspeita de doença hematológica subjacente ou que o paciente tenha > 60 anos de idade) está normal. Em alguns pacientes, existe uma quantidade aumentada de megacariócitos de aspecto mais imaturo, que não parecem liberar plaquetas
- Todos os testes da coagulação estão normais
- A sorologia para excluir a possibilidade de LES (ver Capítulo 12) é obrigatória na PTI do adulto. O ANA (ver Capítulo 2) também pode ser útil
- Dispõe-se de ensaios para detecção e identificação de anticorpos antiplaquetários em laboratórios de referência. São oferecidos o ELISA e a citometria de fluxo. Entretanto, devido à alta frequência de resultados falso-positivos e falso-negativos (os anticorpos são detectados em apenas 60% dos pacientes), não se recomenda o uso de testes sorológicos para anticorpos antiplaquetários
- Microbiologia: as infecções pelo HIV e pelo vírus da hepatite C precisam ser excluídas em populações de risco. A identificação do *H. pylori* pode ser pertinente, visto que a eliminação de certas cepas erradica a PTI
- É necessário obter a tipagem de grupo sanguíneo Rh (D) se o uso de Ig anti-D for considerado na terapia
- Devem-se determinar os níveis basais de Ig.

Trombocitopenia imune fármaco-induzida

► Definição

- Destrução aguda das plaquetas causada por anticorpos dependentes de fármacos. Os anticorpos reagem com vários epítopos na superfície das plaquetas.

► Quando suspeitar

- Paciente com trombocitopenia isolada e histórico de medicamentos que resultam em trombocitopenia induzida por fármacos. As substâncias agressoras mais comuns incluem: quinina, quinidina, heparina (discutida separadamente na TIH, ver adiante), sulfonamidas, digoxina, antagonistas da GPIIb/IIIa, vancomicina, compostos de ouro, antibióticos betalactâmicos, ácido valproico, levodopa, procainamida e vacinas contra sarampo-caxumba-rubéola.

► Exames complementares

- Trombocitopenia (que pode ser grave) sem anormalidades nos eritrócitos ou leucócitos
- São usados exames laboratoriais para demonstração da presença de anticorpos específicos em laboratórios de pesquisa; todavia, esses exames não foram validados para uso geral
- O padrão-ouro para o diagnóstico consiste na recuperação da trombocitopenia após a interrupção do fármaco, que é habitualmente imediata, exceto no caso da trombocitopenia induzida por compostos de ouro, que pode surgir muito tempo após a interrupção da terapia e que pode persistir por vários meses.

Trombocitopenia induzida por heparina (TIH)

► Definição

- A TIH é uma complicação da heparinoterapia, que resulta em diminuição da contagem de plaquetas
 - A TIH do tipo 1 refere-se a queda modesta da contagem de plaquetas, de etiologia não imune, observada durante os primeiros 2 dias de administração de heparina; as contagens normalizam-se sem a necessidade de suspender a heparina
 - A TIH do tipo 2 é uma TIH imunomediada, com anticorpos contra o complexo de heparina e fator plaquetário 4 (PF4)
- TIH ocorre em cerca de 3% dos pacientes tratados com heparina não fracionada, porém raramente (0,2%) naqueles que recebem tratamento com heparina de baixo peso molecular (todavia, ocorre reatividade cruzada dos anticorpos entre as duas) ou com o pentassacarídeo fondaparinux. Ocorre mais frequentemente em pacientes cirúrgicos do que clínicos, particularmente após cirurgia com circulação extracorpórea
- A sua gravidade é ressaltada pela complicação frequente de trombozes venosas e arteriais, que resultam em uma taxa de mortalidade de até 20%, com taxas de amputação de membro de 2 a 3%
- O termo TIHT é usado para referir-se à TIH associada à trombose.

► Diagnóstico

- O diagnóstico clínico de TIH baseia-se nos critérios dos “4T”:
 1. Queda $> 50\%$ da contagem de plaquetas ou contagem plaquetária mínima de 20 a $100.000/\mu\ell$;
 2. Início 5 a 10 dias após a instituição da heparina ou < 1 dia em pacientes com exposição à heparina nos 100 dias precedentes;
 3. Ocorrência de trombose, necrose cutânea ou reação sistêmica aguda após injeção direta de heparina;
 4. Nenhuma outra causa evidente para a queda da contagem de plaquetas.Existem exceções a essas regras. Uma delas é observada em pacientes que desenvolvem TIH após a interrupção da heparina. Nos pacientes com TIH típica, a contagem de plaquetas normaliza-se geralmente 1 semana após a interrupção da administração de heparina.

► Exames complementares

- Existem dois tipos de ensaios: imunológicos e funcionais. Alguns pacientes podem desenvolver anticorpos específicos sem qualquer manifestação clínica de TIH. Nesses casos, os imunoenaios são positivos, mas não os funcionais. Os imunoenaios mostram-se sensíveis para a detecção de anticorpos da TIH, porém nenhum deles é totalmente específico. Para aumentar a especificidade dos imunoenaios, os fabricantes desenvolveram ensaios específicos de IgG. Esses ensaios apresentam um valor preditivo negativo muito alto
- Imunoenaios atualmente disponíveis em laboratórios de coagulação:
 - O PIFA heparina/PF4 é um teste de triagem qualitativo de imunofiltração de partículas que detecta anticorpos contra o PF4. Tem bom valor preditivo negativo (VPN); entretanto, devido à sua especificidade relativamente baixa, a obtenção de um resultado positivo tem de ser seguida por um ensaio imunológico ou funcional mais específico
 - PF4 IgG^M é um ensaio por ELISA elaborado para detectar anticorpos reativos ao PF4. É dirigido exclusivamente contra a IgG, e não contra todas as classes de imunoglobulinas. Esse ensaio apresenta excelente VPN (com ponto de corte $< 0,4$ de Densidade Óptica [DO]) e alto valor preditivo positivo (VPP). Foi constatada uma boa relação com o ensaio de liberação de serotonina (ver adiante) em leituras de $DO > 1,4$. O desempenho bem-sucedido do ensaio exige alta

habilidade técnica

- A citometria de fluxo para a detecção de anticorpos contra o PF4 está disponível em laboratórios de pesquisa
- A liberação de serotonina de plaquetas-14^C (LSP) é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de TIH. Tem excelentes sensibilidade e especificidade. Devido ao uso de serotonina radioativa como principal reagente, esse ensaio só é realizado em alguns laboratórios de referência e os resultados demoram pelo menos 1 semana. Em consequência, o ensaio só pode ser usado para confirmação final do diagnóstico
- A agregação plaquetária induzida por heparina é uma alternativa para a LSP. O ensaio pode ser realizado em laboratórios que oferecem agregometria plaquetária (ver Capítulo 2), porém não está bem padronizado, e, embora tenha uma excelente especificidade, a sua sensibilidade é baixa. Espera-se que a metodologia seja aperfeiçoada com a disponibilidade de equipamento mais sofisticado para agregação plaquetária.

Trombocitopenia neonatal

► Classificação

- As trombocitopenias no recém-nascido podem ser classificadas em trombocitopenias causadas por destruição aumentada ou produção diminuída.

Destruição aumentada

- A trombocitopenia aloimune neonatal (TAIN) ocorre quando as plaquetas fetais contêm um antígeno herdado do pai e que a mãe não apresenta. A trombocitopenia fetal e neonatal é o equivalente plaquetário da doença Rh; o antígeno plaquetário mais comumente envolvido é HPA-1a ou PI^A¹. Quando a mãe fica exposta às plaquetas fetais durante a gravidez, são produzidos anticorpos anti-HPA-1a, que atravessam a placenta, resultando em trombocitopenia fetal. A hemorragia intracraniana constitui uma complicação potencialmente grave
- Exames laboratoriais:
 - As contagens de plaquetas no recém-nascido são frequentemente $< 50.000/\mu\ell$
 - Os antígenos plaquetários são testados na mãe e no pai para estabelecer a incompatibilidade. Deve-se proceder ao rastreamento do HPA 1, 3 e 5 em todos os casos potenciais, bem como HPA 4 se o paciente for de descendência asiática. O teste deve demonstrar incompatibilidade de antígeno plaquetário entre os genitores ou um anticorpo materno dirigido contra o antígeno. Esses ensaios precisam ser realizados em laboratórios muito especializados. Não foi ainda definido se é preciso instituir uma triagem pré-natal
- A trombocitopenia autoimune no recém-nascido resulta de PTI na mãe (ver anteriormente), com anticorpos que atravessam a placenta e reagem com as plaquetas do feto
- Os recém-nascidos cujas mães têm PTI apresentam, em sua maioria, trombocitopenia leve (contagens $> 50.000/\mu\ell$); todavia, em certas ocasiões, estão gravemente acometidos
- Outras causas de trombocitopenia devido à destruição aumentada das plaquetas no recém-nascido:
 - Coagulação intravascular disseminada (CID) como complicação de uma doença subjacente aguda ou em consequência de consumo na CID com hemangiomas capilares (síndrome de Kasabach-Merritt)
 - Infecção grave
 - Hiperesplenismo
 - Trombocitopenia fármaco-induzida na mãe
 - Hiperesplenismo em recém-nascido com esplenomegalia
 - Enterocolite necrosante
- Os exames laboratoriais são direcionados para a condição subjacente e para o monitoramento das contagens plaquetárias.

Produção diminuída

- Distúrbios genéticos: síndrome de trombocitopenia e ausência de rádio (ver adiante); trombocitopenia megacariocítica congênita; anemia de Fanconi (ver anteriormente); certas anormalidades cromossômicas; distúrbios plaquetários congênitos (ver adiante); doença de depósito de lipídios
- Causas adquiridas: doenças da medula óssea (leucemia neonatal, neuroblastoma); lesão tóxica dos megacariócitos devido a fármacos ou infecções; recém-nascidos cujas mães têm pré-eclâmpsia; asfixia ao nascimento; após exsanguineotransfusão.

► Exames complementares

- Contagens seriadas de plaquetas
- Exames para trombocitopenia materna
- Perfil de CID (ver adiante) em recém-nascidos com risco de CID.

■ Distúrbios da função plaquetária

- Os distúrbios da função plaquetária são também denominados trombocitopatias. As plaquetas desempenham o seu principal papel fisiológico na hemostasia, interrompendo o sangramento em pequenos vasos sanguíneos. Para o desempenho ideal dessa função, tanto a contagem quanto a função das plaquetas precisam estar normais
- As trombocitopatias podem ser congênitas; entretanto, são mais comumente adquiridas. Na maioria das trombocitopatias adquiridas, a contagem de plaquetas está normal. Em alguns dos distúrbios congênitos, a contagem plaquetária também está reduzida
- Deve-se suspeitar dos indivíduos que apresentam sangramento mucocutâneo recente ou durante toda a vida. Devido à apresentação semelhante das trombocitopatias e da maioria dos casos de doença de von Willebrand, a pesquisa de ambas as condições deve ser iniciada simultaneamente.

■ Trombocitopatias adquiridas

► Induzidas por fármacos

- As trombocitopatias adquiridas são, em sua maioria, induzidas por fármacos. Os seguintes fármacos estão associados a uma redução da função plaquetária:
 - Efeito forte
 - Ácido acetilsalicílico (AAS) e anti-inflamatórios não esteroides (AINE). O AAS afeta as plaquetas devido à acetilação irreversível da ciclo-oxigenase (COX)1. Essa inibição compromete a formação do tromboxano A₂ necessária para ativação integral com agonistas fracos. Os AINE afetam as mesmas vias, porém sem acetilação permanente. O efeito do AAS sobre as plaquetas dura aproximadamente 10 dias, enquanto o efeito de um AINE é de curta duração, de 24 a 48 h.
 - Sulfimpirazona
 - Os derivados tienopiridínicos, ticlopidina (raramente usada hoje em dia, devido à alta incidência de PTT), clopidogrel e outros fármacos semelhantes em fase de desenvolvimento são agentes antitrombóticos, que inibem a resposta das plaquetas ao ADP ao bloquear o seu receptor P2Y₁₂. O efeito pleno do clopidogrel demanda 4 a 7 dias e persiste por um período de até 7 dias após a sua interrupção.
 - São utilizados agentes anti-IIb-IIIa principalmente nas síndromes coronarianas agudas: abciximabe, eptifibatida, tirofibana
 - Dipiridamol

- Antibióticos, particularmente quando administrados em grandes doses: penicilina, carbenicilina, ampicilina, ticarcilina, nafcilina, azlocilina, mezlocilina, cefalosporinas, nitrofurantoína
- Expansores do volume plasmático: dextrana, hidroxietilamido
- Efeito fraco
 - Agentes quimioterápicos: bis-cloronitrosureia (BCNU), antraciclina, mitramicina
 - Fármacos cardiovasculares: betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, nitroglicerina
 - Álcool etílico
 - Anticonvulsivantes: ácido valproico
 - Antidepressivos tricíclicos: imipramina, amitriptilina
 - Fenotiazinas: clopromazina, trifluoperazina
 - Anestésicos: halotano
 - Ácido épsilon-aminocaproico administrado em grandes doses
 - Agentes de contraste radiológicos
 - Certos alimentos (cebolas, alho, gengibre, fungo *Auricularia auricula*) e suplementos alimentares.

► Induzidas por doença ou iatrogênicas

- Neoplasias mieloproliferativas (ver anteriormente): defeito moderadamente grave
- Síndromes mielodisplásicas (ver anteriormente): defeito habitualmente leve
- Uremia: defeito devido ao acúmulo de ácido guanidinossuccínico. É parcialmente corrigida por diálise. Contagens de plaquetas normais
- Cirrose hepática: contagens de plaquetas normais, exceto nos casos com hiperesplenismo
- Paraproteinemias: contagens normais de plaquetas, exceto nos casos avançados, ou em consequência de quimioterapia
- A CID (ver adiante) afeta a função plaquetária principalmente devido ao efeito dos produtos de degradação da fibrina (PDF) sobre as plaquetas
- A cirurgia com circulação extracorpórea provoca acentuada disfunção plaquetária, bem como trombocitopenia temporária.

► Exames complementares

- Hemograma completo
- A contagem de plaquetas pode estar normal, diminuída ou elevada, dependendo da etiologia (ver anteriormente)
- O esfregaço de sangue periférico revela plaquetas normais ou plaquetas gigantes e trombocitopenia, dependendo da etiologia
- O tempo de sangramento pode estar prolongado, porém não é confiável (ver Capítulo 2) e não é recomendado
- A retração do coágulo, raramente solicitada, não ocorre na forma grave da trombostenia de Glanzmann.

► Outras considerações

- A agregação plaquetária e os estudos de quimioluminescência (ver Capítulo 2) com vários agonistas (ADP, epinefrina, colágeno, trombina e ácido araquidônico) e a aglutinação com ristocetina constituem, no momento atual, os melhores ensaios para avaliar a função plaquetária. Testes mistos com ristocetina (plaquetas do paciente com plasma normal e plaquetas normais com plasma do paciente) são usados para diferenciar a doença de von Willebrand do tipo IIb da doença de von Willebrand do tipo plaquetário (Tabela 10.4)
- O PFA-100 é um dispositivo para o diagnóstico rápido de defeitos funcionais das plaquetas (ver Capítulo 2). Quando positivo, o diagnóstico precisa ser apurado com testes de agregação plaquetária
- A citometria de fluxo é uma ferramenta sensível para avaliar a função plaquetária, porém pode não estar facilmente disponível
- A microscopia eletrônica pode determinar o estado dos grânulos plaquetários, porém a sua utilidade restringe-se, principalmente, a propósitos de pesquisa.

► Leitura sugerida

Kottke-Marchant K, Corocoran G. The laboratory diagnosis of platelet disorders. An algorithmic approach. *Arch Path Lab Med.* 2002;126:133–146.

Trombocitopenias herdadas

- Defeitos na interação entre plaquetas (defeitos de agregação)
 - Trombastenia de Glanzmann: grave distúrbio hemorrágico autossômico recessivo. É causada pela ausência (tipo 1) ou redução (tipo 2) do receptor GPIIb-IIIa ($\alpha_{2bb}\beta_3$) integrina das plaquetas. A contagem plaquetária está normal. O sangramento resulta da incapacidade de ligação da plaqueta ao fibrinogênio. A agregação com todos os agonistas está ausente ou reduzida, porém as plaquetas aglutinam-se normalmente com ristocetina (Tabela 10.4). Ocorre liberação normal com agonistas fortes, como a trombina. Foi descrita a ausência completa de retração do coágulo na doença do tipo 1
 - Afibrinogenemia: na ausência de fibrinogênio, as plaquetas não podem aderir, com consequente ausência de agregação
- Os distúrbios na secreção e transdução de sinais incluem deficiências do compartimento de armazenamento dos grânulos ou conteúdo dos grânulos das plaquetas, bem como defeitos de transdução primários. O sangramento é habitualmente leve
 - Na síndrome das plaquetas cinzentas, ocorre deficiência dos grânulos α das plaquetas. Os testes de agregação plaquetária produzem resultados variáveis. A agregação induzida por ADP, epinefrina, ácido araquidônico e a aglutinação com ristocetina estão normais (ou quase normais), porém foi relatada uma diminuição ou ausência da agregação com colágeno. A contagem de plaquetas varia de 20.000 a 150.000/ $\mu\ell$. No esfregaço de sangue periférico, as plaquetas são grandes e exibem uma coloração cinzenta ou azul-acinzentada, são vacuoladas ou semelhantes a células-fantasma. Os pacientes têm tendência a desenvolver mielofibrose

Tabela 10.4		Anormalidades da função plaquetária.			
Distúrbio	Características	Colágeno	ADP e epinefrina	Ácido araquidônico	Ristocetina
Trombastenia de Glanzmann	Ausência da retração do coágulo	↓	↓↓	↓	N
Distúrbios de armazenamento	Ausência dos grânulos plaquetários α ou δ	↓	N ↓	N	N
Ingestão de AAS e distúrbio armazenamento semelhante à ingestão de ácido acetilsalicílico	Diminuição da produção de tromboxano 2	↓	N ↓	↓↓	N
Síndrome de Bernard-Soulier	Trombocitopenia e plaquetas gigantes	N	N	N	↓
Doença de von Willebrand, exceto do tipo 2B	Defeito plasmático que afeta a função plaquetária. Contagem normal de plaquetas	N	N	N	↓ ou N
Doença de von Willebrand do tipo 2B	Trombocitopenia	N	N	N	↑↑

- As doenças do compartimento de armazenamento Δ caracterizam-se pela ausência de corpúsculos densos. Na maioria dos casos, não existe a segunda onda de agregação com ADP e epinefrina. Existem vários subtipos:
 - Doença do compartimento de armazenamento Δ sem outra associação: autossômica dominante
 - Síndrome de Hermansky-Pudlak: herança autossômica recessiva, com deficiência de corpúsculos densos. Está associada a albinismo oculocutâneo. A síndrome de Hermansky-Pudlak tem uma elevada prevalência na região noroeste de Porto Rico e constitui a causa mais comum de albinismo oculocutâneo no Japão
 - Síndrome de Chediak-Higashi: deficiência autossômica recessiva de corpúsculos densos; associada a albinismo oculocutâneo. Grânulos citoplasmáticos gigantes são encontrados nos neutrófilos, monócitos e linfócitos
 - Síndrome de trombocitopenia e ausência do rádio: autossômica recessiva. Associada a trombocitopenia hipomegacariocítica
 - Síndrome de Wiskott-Aldrich: distúrbio recessivo ligado ao X, devido a deficiências de corpúsculos densos e regulação citoesquelética. Associada a trombocitopenia, eczema e imunodeficiência de células T
 - A anomalia de May-Hegglin é uma anormalidade autossômica dominante dos granulócitos e plaquetas, associada a trombocitopenia, plaquetas gigantes, corpúsculos semelhantes aos corpúsculos de Dohle nos neutrófilos e doença renal crônica
- Defeitos de transdução de sinais, devido a receptores plaquetários anormais. Não se sabe ao certo até que ponto a presença de defeitos isolados nos receptores resulta em sangramento clínico
 - Integrina $\alpha 2\beta 1$ e GPVI (defeitos dos receptores de colágeno)
 - P2Y12 (defeito do receptor de ADP)
 - Defeito do receptor de epinefrina
 - Deficiência do receptor de tromboxano A_2
- Defeitos de transdução de sinais devido a anormalidades nas vias do ácido araquidônico e síntese de tromboxano A_2
 - Pacientes com síntese anormal de tromboxano A_2 apresentam um defeito semelhante à ingestão de ácido acetilsalicílico
 - Comprometimento da liberação de ácido araquidônico
 - Deficiência de ciclo-oxigenase
 - Deficiência de tromboxano sintase
- Distúrbios da interação entre plaquetas e parede vascular (defeitos de adesão plaquetária)
 - Síndrome de Bernard-Soulier: autossômica recessiva. Causada pela ausência ou por anormalidades no complexo receptor GPIb-IX-V da plaqueta. Caracteriza-se por trombocitopenia moderada a grave e plaquetas gigantes. As plaquetas sofrem agregação normal com ADP, epinefrina, colágeno e ácido araquidônico, porém exibem agregação tardia com trombina e ausência de resposta à ristocetina (Tabela 10.4)
 - Doença de von Willebrand do tipo plaquetário (ver adiante): distúrbio autossômico dominante associado a trombocitopenia intermitente, morfologia normal das plaquetas e níveis diminuídos de multímeros de vWF de alto peso molecular. Tem de ser diferenciada da doença de von Willebrand do tipo 2B
- Distúrbios da função plaquetária relacionados com outros defeitos
 - Distúrbio plaquetário de Quebec: fibrinólise excessiva em consequência do aumento na expressão e armazenamento do ativador da enzima uroquinase plasminogênio fibrinolítico nas plaquetas, resultando em sangramento de início tardio após traumatismo ou cirurgia
 - Síndrome de Scott: distúrbio autossômico recessivo, devido a defeito da membrana das plaquetas, resultando em incapacidade de montagem dos complexos de protrombinase e tenase intrínseca
 - A síndrome da plaqueta de Montreal foi recentemente documentada como variante da doença de von Willebrand do tipo 2B.

■ Distúrbios devido a deficiências dos fatores da coagulação: defeitos congênitos da coagulação

■ Deficiência de fator XI (F XI)

- A deficiência de fator XI é, na maioria dos casos, um distúrbio hereditário autossômico recessivo. Já foram descritas mais de 100 mutações no gene do fator XI. Embora a deficiência de fator XI seja rara na população em geral, ela é comum em judeus asquenaze e em alguns grupos árabes
- O sangramento é muito variável. Pacientes com deficiência leve do fator XI podem apresentar complicações hemorrágicas, e aqueles com deficiência grave podem não apresentar sangramento excessivo. Em geral, os pacientes homocigotos apresentam uma grave deficiência de fator XI, de < 1 a 20%. Em geral, não está associada a hemorragia espontânea; entretanto, esses indivíduos podem sofrer sangramento excessivo após lesão ou cirurgia, particularmente em áreas corporais com alta atividade fibrinolítica, como cirurgia dentária. O autor observou a ocorrência de abortos espontâneos em uma paciente com grave deficiência de fator XI.

► Leitura sugerida

Lorand L. Factor XIII and the clotting of fibrinogen: from basic research to medicine. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1337–1348.

■ Deficiência de fator XII (F XII)

► Definição

- A deficiência de fator XII foi descrita pela primeira vez no pré-operatório de um paciente chamado Hageman (daí o sinônimo fator de Hageman), que apresentava prolongamento do TTP sem história de sangramento nem deficiência de qualquer proteína da coagulação conhecida. O paciente veio a sucumbir de um evento trombótico. Os pacientes acometidos não apresentam diátese hemorrágica. A constatação de que os pacientes com grave deficiência de fator XII, pré-caliceína e cininogênio de baixo peso molecular não apresentam sangramento, mesmo quando expostos a traumatismo intenso ou cirurgia, sugere que essas proteínas desempenham um papel mínimo ou nenhum papel na hemostasia
- A controvérsia sobre uma incidência aumentada de trombose e infarto do miocárdio em pacientes com grave deficiência de fator XII ainda não foi resolvida.

► Níveis diminuídos

- Congênitos: herança autossômica recessiva: os níveis de fator XII são de 40 a 60% no estado heterocigoto e indetectáveis nos homocigotos
- Adquiridos
 - Choque séptico
 - Doença hepática grave
 - Síndrome nefrótica
 - Hiperlipoproteinemia tipo II
 - Pacientes com anticorpos anticardiolipina podem apresentar anticorpos circulantes contra o fator XII, além de níveis de fator XII falsamente diminuídos em pacientes com anticoagulante lúpico (ver Capítulo 2).

Deficiência de fator XIII (F XIII)

► Definição

- A deficiência de fator XIII é uma condição rara, que leva à diátese hemorrágica de intensidade variável. É herdada como distúrbio autossômico
- Congênita
 - Várias mutações levam à deficiência de fator XIII. A maioria dos pacientes com deficiência de fator XIII não apresenta o fator no plasma e nas plaquetas
 - Na deficiência homocigota, os pacientes apresentam diátese hemorrágica grave. Nos casos mais graves ocorre sangramento do cordão umbilical alguns dias após o nascimento. O indivíduo com deficiência heterocigota pode sofrer sangramento tardio e cicatrização deficiente de feridas
- Adquirida
 - Doença hepática, prematuridade, plasmocitoma, cirurgia, CID
 - Leucemia promielocítica aguda e algumas leucemias crônicas
 - Aloanticorpos são encontrados em pacientes com grave deficiência após exposição terapêutica ao antígeno. Podem surgir anticorpos inibidores após exposição a determinados fármacos, como fenitoína, isoniazida, penicilina ou ácido valproico
 - Os anticorpos dirigidos contra o F XIII podem resultar em sangramento grave.

► Exames complementares

- Um ensaio qualitativo investiga a solubilidade do coágulo em ureia 5 molares (o coágulo plasmático de um paciente com deficiência de F XIII é facilmente dissolvido em ureia, ácidos e bases). Se não houver fator XIII, os coágulos permanecem solúveis. Se o teste for positivo, são recomendados exames de mistura para excluir inibidor do fator XIII. Se não for detectado inibidor, a deficiência deve ser confirmada por um teste quantitativo
- A deficiência de fator XIII não afeta o TP (INR), o TTP, o tempo de trombina ou os níveis de fibrinogênio
- O fator XIII não é afetado pela deficiência de vitamina K nem por anticoagulantes orais.

Doença de von Willebrand (DvW)⁶¹

► Definição

- A DvW é um grupo heterogêneo de distúrbios qualitativos e quantitativos do vWF, resultando em defeito hemostático. Nos casos graves, ocorre defeito da coagulação. Trata-se da diátese hemorrágica herdada mais frequente, ocorrendo em até 1% da população caucasiana
- o vWF é sintetizado nas células endoteliais e nos megacariócitos e liberado na forma de grandes multímeros. Sofre a ação de uma metaloprotease, ADAMTS 13, resultando na formação de multímeros de tamanho variável. Medeia a adesão das plaquetas por intermédio de um receptor plaquetário, GP1b. Além disso, atua como transportador do fator VIII. A herança é autossômica recessiva na maioria dos casos.

► Quando suspeitar

- Pacientes com história pessoal de sangramento das mucosas (exceto a DvW do tipo III, em que o sangramento é grave, e do tipo IIN, que simula a hemofilia; ver adiante)
- Mulheres com menorragia grave manifestando-se na menarca
- A obtenção de uma história familiar positiva de sangramento das mucosas é útil (os níveis muito baixos de vWF são altamente hereditários, enquanto os níveis de vWF na extremidade inferior da distribuição da população [35 a 50 UI] exibem baixa hereditariedade e não podem ser definitivamente diagnosticados como DvW)
- Embora a DvW seja relativamente comum, nem todos os pacientes são diagnosticados, visto que nem todos apresentam história de sangramento diferente daquela que seria considerada como história de sangramento normal em uma população geral.

► Exames complementares

- Devido à semelhança nas manifestações clínicas da DvW e dos defeitos plaquetários, a investigação laboratorial para função plaquetária e DvW deve ser iniciada simultaneamente, exceto nos casos com história familiar definida
- É preciso ter em mente que existe um *continuum* dos níveis de vWF entre a população normal e pacientes com DvW verdadeira. Estão sendo desenvolvidos critérios mais bem definidos para estabelecer níveis de corte, bem como ensaios genéticos
- Exames complementares de primeira linha:
 1. vWf Ag (vWF:Ag).
 2. Fator VIII coagulante.
 3. O ensaio do cofator de ristocetina (vWF:RCo) mede a atividade do vWF. Uma razão de vWF:RCo/vWF:Ag < 0,7 indica um defeito qualitativo do vWF.
 4. Alguns autores sugeriram o uso do analisador de função plaquetária PFA-100 como teste de rastreamento para DvW. Apresenta melhor reprodutibilidade do que o tempo de sangramento.
- Exames complementares de segunda linha:
 1. Multímeros do vWF uma vez estabelecido o diagnóstico. Úteis para determinar vários subtipos da doença.
 2. Agregação plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA). Nesse teste, as plaquetas e o plasma do paciente são usados como fonte de vWF (ver Capítulo 2).
- Foram descritas sete variantes clínicas com base nos resultados laboratoriais e história clínica:
 1. A DvW do tipo 1 (70 a 80% dos casos) é um defeito quantitativo com sangramento leve. O diagnóstico pode representar um desafio e pode exigir exames repetidos. RIPA é insensível a defeitos quantitativos leves (ver Capítulo 2).
 2. A DvW tipo 2A (10 a 15% dos casos) é um defeito qualitativo com sangramento moderado a grave. Não há multímeros de vWF de alto peso molecular.
 3. A DvW do tipo 2B é um defeito qualitativo raro, com mutação pontual de “ganho de função” no domínio de ligação do vWF à GP1b. Os pacientes exibem aglutinação plaquetária espontânea, resultando em trombocitopenia. Não há multímeros de vWF de alto peso molecular. A administração de DDAVP está contraindicada.
 4. A DvW do tipo 2M é um defeito qualitativo raro, principalmente autossômico dominante, com sangramento moderado a grave. Existe um defeito no domínio de ligação do vWF à GP1b, impedindo a ligação às plaquetas. Nos tipos 2A, 2B e 2M, observa-se uma baixa razão (< 0,7) entre atividade do vWF e antígeno.
 5. A DvW do tipo 2N é um defeito qualitativo raro, com sangramento moderado a grave. Existe um defeito no domínio de ligação do vWF ao FVIII. Simula a hemofilia.
 6. A DvW do tipo 3 é um defeito quantitativo raro com sangramento grave. Esses pacientes podem desenvolver aloanticorpos contra o vWF após múltiplas transfusões.
- 7. A DvW do tipo plaquetário não é uma verdadeira variante de DVW (ver anteriormente), porém um defeito qualitativo das plaquetas, causado por um ganho de função no receptor GP1b das plaquetas. Isso leva a uma afinidade aumentada pelo vWF, resultando em aglutinação plaquetária espontânea e trombocitopenia. A DvW do tipo plaquetário pode ser diferenciada da DvW do tipo IIB por meio de exames de mistura ou com crioprecipitado. As plaquetas da síndrome de Bernard-Soulier (ver anteriormente) não sofrem agregação na presença de ristocetina. A condição precisa ser diferenciada da DvW.
- A DvW adquirida é observada em neoplasias linfoproliferativas, mieloma múltiplo, GMSI, doenças autoimunes, hipotireoidismo, estenose aórtica devido a proteólise intensificada por estresse de cisalhamento, comunicação interventricular e telangiectasia GI
- Os principais padrões para diferenciar os vários tipos de DvW são descritos na Tabela 10.5.

► Limitações

- Os níveis de Ag e atividade do vWF são 20 a 30% inferiores em indivíduos do grupo O do que naqueles com outros grupos sanguíneos
- Os níveis de vWF flutuam. Tanto o vWF quanto o fator VIII são reagentes de fase aguda. Os níveis podem aumentar duas a cinco vezes no terceiro trimestre de gravidez, com exercício físico vigoroso e estresse intenso. Pode ser necessário repetir o teste.

Tabela 10.5		Subtipos de doença de von Willebrand.				
Tipo	vWF	FVIII	Cofator de ristocetina	Agregação plaquetária induzida pela ristocetina	Multímeros	
1	↓	↓	↓	N/↓	N (globalmente ↓)	
2A	↓/N	↓/N	↓	↓	Ausência de APM	
2B	↓/N	↓/N	↓/N	↑	Ausência de APM	
2M	N	N	↓	↓	N	
2N	N	↓	N	N	N	
3	↓	↓	↓	↓	↓ (globalmente baixos)	
Tipo plaquetário	↓/N	↓/N	↓	↑	N	

N, normal; ↓, diminuição; ↑, aumento com baixa dose de ristocetina; APM, multímeros de alto peso molecular.

► Leitura sugerida

- Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) expert panel report (USA). *Hemophilia*. 2008;14:171–232.
- Sadler JE, Budde U, Eikenboom, JC, et al. Update of the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2103–2114.

Hemofilia

► Definição

- A hemofilia A (deficiência de fator VIII) e a hemofilia B (deficiência de fator IX), anteriormente conhecida também como doença de Christmas, são distúrbios hemorrágicos vitalícios, herdados como caráter recessivo ligado ao cromossomo X, limitados, portanto, quase que exclusivamente ao sexo masculino
- A prevalência da hemofilia B é cerca de um décimo da hemofilia A
- A deficiência de fator XI era classificada no passado como hemofilia C; será discutida separadamente (ver anteriormente)
- A hemofilia adquirida é uma diátese hemorrágica grave, que resulta do desenvolvimento de autoanticorpos contra o fator VIII ou, raramente, o fator IX, em um paciente sem história pregressa de sangramento. Afeta homens e mulheres.

► Quando suspeitar

- Homem com história familiar de sangramento em parentes do sexo masculino do lado materno (um terço dos casos apresenta história familiar negativa) e história pessoal de episódios de sangramento significativo espontâneo (principalmente nas articulações, mas também intracraniano, nos músculos esqueléticos e em outros órgãos), resultando, em alguns casos, em incapacidade crônica ou morte quando não tratados apropriadamente. Nos lactentes, a ocorrência de sangramento na circuncisão, por ocasião da erupção dos dentes ou quando a criança fica pela primeira vez em pé (nas articulações do joelho) deve levantar a suspeita de hemofilia
- A intensidade do sangramento é semelhante para os mesmos níveis de deficiência de fator nas hemofilias A e B
- Deve-se suspeitar de hemofilia adquirida em mulheres após o parto, pacientes com neoplasias linfoproliferativas ou no indivíduo idoso sem outros fatores predisponentes, exceto a idade
- Deve-se suspeitar do desenvolvimento de aloanticorpos (contra o fator VIII ou IX) em hemofílicos politransfundidos com o respectivo fator, que se tornam refratários à terapia de reposição. Esses anticorpos desenvolvem-se em 15 a 30% dos pacientes com hemofilia A e em 3 a 5% dos pacientes com hemofilia B. Na maioria dos casos, os aloanticorpos desenvolvem-se antes dos 20 anos de idade.

► Exames complementares

- Testes de triagem. A contagem de plaquetas, o TP e o TTP são recomendados como investigação inicial de pacientes que apresentam diátese hemorrágica. A contagem de plaquetas e o TP estão normais nos hemofílicos, enquanto se observa um prolongamento variável do TTP
- Testes definitivos. Os níveis dos fatores VIII e IX são determinados por quantificação dos fatores VIII e IX, respectivamente (ver Capítulo 2). Os indivíduos com hemofilia grave apresentam níveis dos fatores VIII ou IX situados entre 0 e < 2%; os com hemofilia grave tem níveis situados entre 2 e 5%, e os casos leves, de > 5% a níveis abaixo do limite inferior de normalidade do ensaio. Os pacientes incluídos neste último grupo não apresentam sangramento espontâneo, mas podem ter hemorragia grave em decorrência de eventos traumáticos, algumas vezes de maneira surpreendente, visto que não têm nenhuma história pregressa de sangramento. Os pacientes com hemofilia A leve apresentam uma tendência inesperada ao desenvolvimento de inibidores
- As portadoras obrigatórias (mulheres com mais de um filho hemofílico ou filhas de um indivíduo hemofílico) não precisam ser investigadas. As portadoras podem ter níveis de fator VIII coagulante e imunológico em torno de 50%, porém esses níveis exibem uma ampla distribuição, e, quando há um desvio para baixos níveis, pode ocorrer sangramento clínico (“mulher hemofílica”). Um diagnóstico mais definitivo para portadoras suspeitas ou para diagnóstico pré-natal consiste na análise genética com o uso de técnicas baseadas no DNA. A anormalidade mais encontrada em portadores de hemofilia A grave consiste na inversão do íntron 22 no gene do fator VIII. O diagnóstico genético é mais fácil nos portadores de fator IX do que naqueles do fato VIII, devido a uma grande deleção no gene do fator IX
- O diagnóstico de inibidores dos fatores VIII ou IX é estabelecido por ensaios específicos, e os títulos de inibidores são expressos em unidades Bethesda (ver Capítulo 2).

► Limitações

- A doença de von Willebrand dos tipos III e 2N exibe a mesma apresentação clínica da hemofilia, e ambas as doenças podem ter níveis muito baixos do FVIII (ver anteriormente). São necessários exames laboratoriais detalhados para distinguir essas duas condições da hemofilia. Além disso, também ocorrem em mulheres.

► Leitura sugerida

- Mannucci PM, Tuddenham GD. The hemophiliac—from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med*. 2001;344:1773–1779.
- Preston FE, Kitchen S, Jennings TA, et al. SSC/ISTH classification of hemophilia A: can hemophilia center laboratories achieve the new criteria? *J Thromb Haemost*. 2004;2:271–274.

■ Distúrbios hemorrágicos adquiridos de etiologia multifatorial

Alterações hemostáticas nas cirurgias com circulação extracorpórea

► Definição

- O sangramento é uma complicação comum em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca a céu aberto. Sua etiologia é multifatorial, conforme indicado pelas

múltiplas anormalidades laboratoriais. Ocorre ativação das plaquetas, do sistema fibrinolítico, das vias tanto extrínseca quanto intrínseca da coagulação e do sistema complemento

- As principais causas de sangramento nas cirurgias com circulação extracorpórea incluem: excesso de heparina, fibrinólise e diminuição na contagem e função das plaquetas.

► Exames complementares

- A hemostasia, a função plaquetária e a fibrinólise podem ser monitoradas por técnicas convencionais ou, no centro cirúrgico, por tromboelastografia
 - Trombocitopenia (defeito funcional das plaquetas): ocorrência frequente devido à ativação das plaquetas durante a cirurgia com circulação extracorpórea; exacerbada pelo uso de fármacos que interferem na função plaquetária
 - Trombocitopenia: ocorre declínio temporário na contagem de plaquetas. No final da cirurgia, a contagem está tipicamente reduzida em 40 a 60% devido a hemodiluição, ativação e consumo durante a cirurgia com circulação extracorpórea. Em certas ocasiões, o declínio é mais grave e compromete a hemostasia
 - Hiperfibrinólise: elevação dos produtos de degradação da fibrina (fibrinogênio) (PDF) (ver Capítulo 2)
 - Efeito da heparina e sua neutralização pela protamina. As causas de sangramento relacionadas com o uso de heparina devem-se, principalmente, a inativação incompleta pela protamina. “Rebote de heparina” descreve a liberação tardia de heparina do sistema linfático após a depuração da protamina do plasma. Pode resultar em sangramento após o término da cirurgia. A “resistência à heparina” pode ser secundária à deficiência de antitrombina III. A infusão excessiva da própria protamina pode resultar em sangramento
 - CID. As concentrações de dímero D (ver Capítulo 2) e de fibrinopeptídeos A e B estão aumentadas.

Anticoagulantes circulantes

► Definição

- Os anticoagulantes circulantes são anticorpos que inibem a função de fatores específicos da coagulação, mais comumente os fatores VIII ou IX. Podem ser adquiridos após múltiplas transfusões em hemofílicos (aloanticorpos) ou espontâneos (autoanticorpos), mais comumente, também, contra o fator VIII (ver anteriormente)
- AL (ver Capítulo 2).

► Quando suspeitar

- Deve-se suspeitar de anticoagulante circulante em duas condições:
 - Paciente com hemofilia A ou B que recebeu múltiplas transfusões e cujo sangramento não cessa com a infusão do fator ausente
 - Indivíduo de meia-idade, particularmente com linfoma, ou paciente pós-parto que apresenta hemorragia não provocada.

► Interpretação

- No paciente com hemofilia, as determinações seriadas do fator ausente não demonstram elevação após infusões
- No paciente sem história progressiva de sangramento, o achado de prolongamento do TTP deve levantar a suspeita de anticoagulante circulante adquirido. Se a incubação a 37°C de metade do plasma normal misturado com metade do plasma do paciente durante 1 a 2 h não corrigir o TTP prolongado, significa a existência de um anticoagulante circulante
- Deve-se efetuar uma titulação específica da potência do inibidor para os inibidores dos fatores VIII e IX, sendo os resultados expressos em unidades Bethesda.

Coagulação intravascular disseminada (CID)

► Definição

- A CID é uma síndrome complexa sistêmica adquirida, que provoca tanto hemorragia quanto trombose. Trata-se de uma condição secundária, que se desenvolve como complicação de vários tipos de distúrbios (Tabela 10.6)
- A CID consiste na ativação sistêmica da coagulação, resultando em múltiplos trombos na microcirculação, consumo de proteínas da coagulação e plaquetas (no passado, a síndrome era também denominada coagulopatia de consumo), levando, por sua vez, à diátese hemorrágica. O mecanismo fibrinolítico torna-se ativado paralelamente, exacerbando a tendência hemorrágica
- Os casos de CID são, em sua maioria, francos (agudos), e os pacientes são tratados e diagnosticados, em sua maioria, em UTI. Nos casos de CID não franca (crônica e de baixo grau), a coagulação sanguínea é ativada continuamente ou de modo intermitente por pequenas quantidades de fator tecidual, como as que são liberadas por neoplasias malignas disseminadas.

Tabela 10.6	Etiologias subjacentes comuns da coagulação intravascular disseminada (CID).
Infecções	Septicemia bacteriana, gram-positiva e gram-negativa Alta prevalência na meningococemia Viremia
Choque	Séptico Hemorrágico
Anormalidades metabólicas	Acidose
Intercorrências obstétricas	Eclâmpsia, embolia por líquido amniótico, retenção de feto morto, descolamento prematuro da placenta
Neoplasias	Neoplasias metastáticas, particularmente do pâncreas, próstata; adenocarcinomas
Condições hematológicas	Leucemia aguda, particularmente promielocítica Hemólise intravascular devido a transfusões de sangue incompatível Distúrbios mieloproliferativos
Traumatismos físicos	Traumatismo maciço ou fechado com substancial lesão tecidual; cirurgia de grande porte Queimaduras
Malformação vascular (coagulação intravascular disseminada crônica)	Hemangiomas capilares (síndrome de Kasabach-Merritt); hemangiomas gigantes; grande aneurisma aórtico
Toxinas	Picadas de serpente, picadas de aranha reclusa marrom

► Exames complementares

- Os achados laboratoriais de CID são variáveis. Dependem da etiologia subjacente e do estágio da síndrome. Alguns ensaios, como o fibrinogênio, um reagente de fase aguda, estão elevados em uma fase precoce, porém diminuem progressivamente devido a seu consumo à medida que o distúrbio evolui. A fibrinólise patológica diminui ou desaparece nos casos muito graves, quando ocorre consumo completo das proteínas fibrinolíticas

- Por outro lado, pode ocorrer fibrinólise excessiva na ausência de CID, como a que ocorre com a infusão direta de agentes trombolíticos e no paciente com câncer de próstata
- Como a CID é basicamente um diagnóstico à cabeceira do paciente, o diagnóstico é estabelecido quando, além do sangramento e eventos trombóticos, documenta-se uma lesão do órgão-alvo
- Os exames laboratoriais repetidos são mais úteis do que uma única determinação. Os achados descritos adiante são categorizados em três grupos:
 1. Ativação pró-coagulante e consumo
 - Podem-se observar prolongamentos variáveis do TP, TTP e tempo de trombina; todavia, são inespecíficos e, portanto, de pouco valor diagnóstico
 - O fibrinogênio é útil em testes seriados, visto que consegue demonstrar um processo dinâmico de coagulopatia de consumo. Como determinação isolada, tem menos utilidade, particularmente durante a fase inicial, quando pode estar acentuadamente elevado
 - As contagens de plaquetas podem estar diminuídas, porém a trombocitopenia é inespecífica. Nos casos de trombocitopenia e trombose, pode ser necessário excluir a possibilidade de TIH (ver Capítulo 2)
 - Os melhores marcadores de hipercoagulabilidade consistem na elevação do dímero D (ver Capítulo 2). Para evitar resultados falso-positivos, recomenda-se um teste menos sensível, como o látex semiquantitativo, em lugar dos testes supersensíveis para dímero D do tipo ELISA, usados para excluir TVP e EP (ver Capítulo 2)
 - Os seguintes ensaios são reproduzíveis e apresentam um alto VPP; entretanto, não estão disponíveis na maioria dos laboratórios hospitalares: aumento dos fragmentos de protrombina (F1 e F2), fibrinopeptídeos A e B, complexos de trombina-antitrombina e fibrina solúvel
 - Muitos fatores da coagulação ou proteínas inibitórias (proteínas C e S) estão diminuídos, em consequência de seu consumo. Os mais sensíveis e os que sofrem maior redução são os fatores V e VIII. Sua determinação geralmente não é necessária para o diagnóstico de CID
 - Como a CID é uma síndrome microangiopática (ver anteriormente), anemia hemolítica com esquistócitos no esfregaço de sangue periférico ocorre nos casos graves
 2. Ativação fibrinolítica: níveis elevados de produtos de degradação da fibrina (fibrinogênio) (PDF), dímero D com látex (ver anteriormente) e fibrina solúvel (não amplamente disponível). Na fibrinólise primária, os PDF estão acentuadamente elevados, mas não os dímeros D. As contagens de plaquetas estão normais.
 3. Consumo de inibidores
 - Diminuição progressiva da antitrombina (ATIII) (ver Capítulo 2)
 - Níveis elevados de trombina-antitrombina e plasmina-antiplasmina
 - Diminuição da α 2-antiplasmina (não é necessária para o estabelecimento do diagnóstico).

► Recomendações

- Sugerimos um “perfil de CID” simples e seletivo, baseado nas três categorias mencionadas anteriormente: titulação do dímero D com látex, PDF e ATIII. O ensaio de ATIII é útil para observar a evolução da síndrome, visto que uma acentuada redução indica prognóstico reservado. Os PDF e os dímeros D também estão elevados na CID crônica. Além do painel anterior, é imperativo obter painéis bioquímicos para avaliar a lesão do órgão-alvo
- Outras recomendações foram publicadas pela International Society on Thrombosis and Haemostasis em 2003, e revistas em 2007, bem como pelo Ministério de Saúde e Bem-estar do Japão, em 1987.

► Leitura sugerida

Toh CH, Hoots WK on behalf of the SSC on Disseminated Intravascular coagulation of the ISTH. The scoring system of the Scientific and Standardization Committee on Disseminated Intravascular coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost.* 2007;5:604–606.

Yu M, Nardella A, Pechet L. Screening tests of disseminated intravascular coagulation: guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med.* 2000;28:1777–1780.

■ Coagulopatia da doença hepática

► Definição

- Síndrome de sangramento excessivo, algumas vezes com trombose, em consequência de doença hepática grave. A coagulopatia é multifatorial, devido às numerosas funções do fígado na hemostasia e trombose
 - Síntese diminuída dos fatores da coagulação → sangramento. A pré-caliceína e o fator VII são as primeiras proteínas da coagulação que estão diminuídas na doença hepática. O fibrinogênio é uma das últimas proteínas a sofrer diminuição
 - Depuração diminuída dos fatores da coagulação ativados (particularmente o fator Xa) → tendência à CID
 - Síntese diminuída de plasminogênio e antitrombina → tendência à trombose
 - Síntese diminuída de inibidores fibrinolíticos → fibrinólise excessiva com sangramento aumentado
 - Síntese de fatores da coagulação anormais → sangramento; em certas ocasiões, risco de trombose
 - Hiperesplenismo → trombocitopenia que exacerba o sangramento
 - A coagulopatia do transplante de fígado é extremamente complexa, com predomínio de CID e fibrinólise patológica.

► Exames complementares

- O TP está prolongado (não se recomenda o INR para avaliar a função hepática ou a diátese hemorrágica). Se o TP for > 4 segundos mais longo do que o limite superior da normalidade, constitui um indicador de prognóstico reservado
- O TTP está prolongado, porém menos consistentemente do que o TP
- Os níveis de fatores V, VII, II, IX, X e fibrinogênio, mas não do fator VIII, estão diminuídos
- O nível de antitrombina III está diminuído
- Inibidores fibrinolíticos: o inibidor fibrinolítico ativado por trombina (TAFI), o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) e a α 2-antiplasmina estão diminuídos
- O perfil de CID (ver anteriormente) pode ser positivo. Pode ser difícil diferenciar a CID da fibrinólise excessiva. As duas condições podem coexistir.

■ Distúrbios trombóticos

■ Púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemoliticourêmica (PTT/SHU)

► Definição

- PTT e SHU são microangiopatias trombóticas graves caracterizadas por agregados plaquetários sistêmicos que provocam isquemia orgânica acometendo múltiplos sistemas de órgãos, trombocitopenia e fragmentação dos eritrócitos. Essas condições manifestam-se por anemia hemolítica microangiopática (ver anteriormente), trombocitopenia e comprometimento neurológico e renal
- A PTT e a SHU são distúrbios com muitas semelhanças. Entretanto, existem diferenças suficientes entre essas duas condições para que sejam discutidas separadamente.

► Quando suspeitar

PTT

- Classicamente, os pacientes com PTT apresentam a seguinte pênade: febre, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e comprometimento da função renal e neurológica. Na realidade, a maioria dos pacientes apresenta alguns dos componentes da pênade, mas nem todos eles
- A PTT pode ser congênita, devido à deficiência da protease ADAMTS 13, ou adquirida, em decorrência de anticorpos contra ADAMTS 13, ou após certas infecções ou fármacos (Figura 10.3).
- A ADAMTS 13 é uma metaloprotease, que cliva componentes de peso molecular muito alto do pró-vWF, reduzindo assim a propensão do pró-vWF a aglutinar as plaquetas *in vivo*. Sua ausência resulta na liberação de multímeros de vWF de peso molecular muito alto na circulação

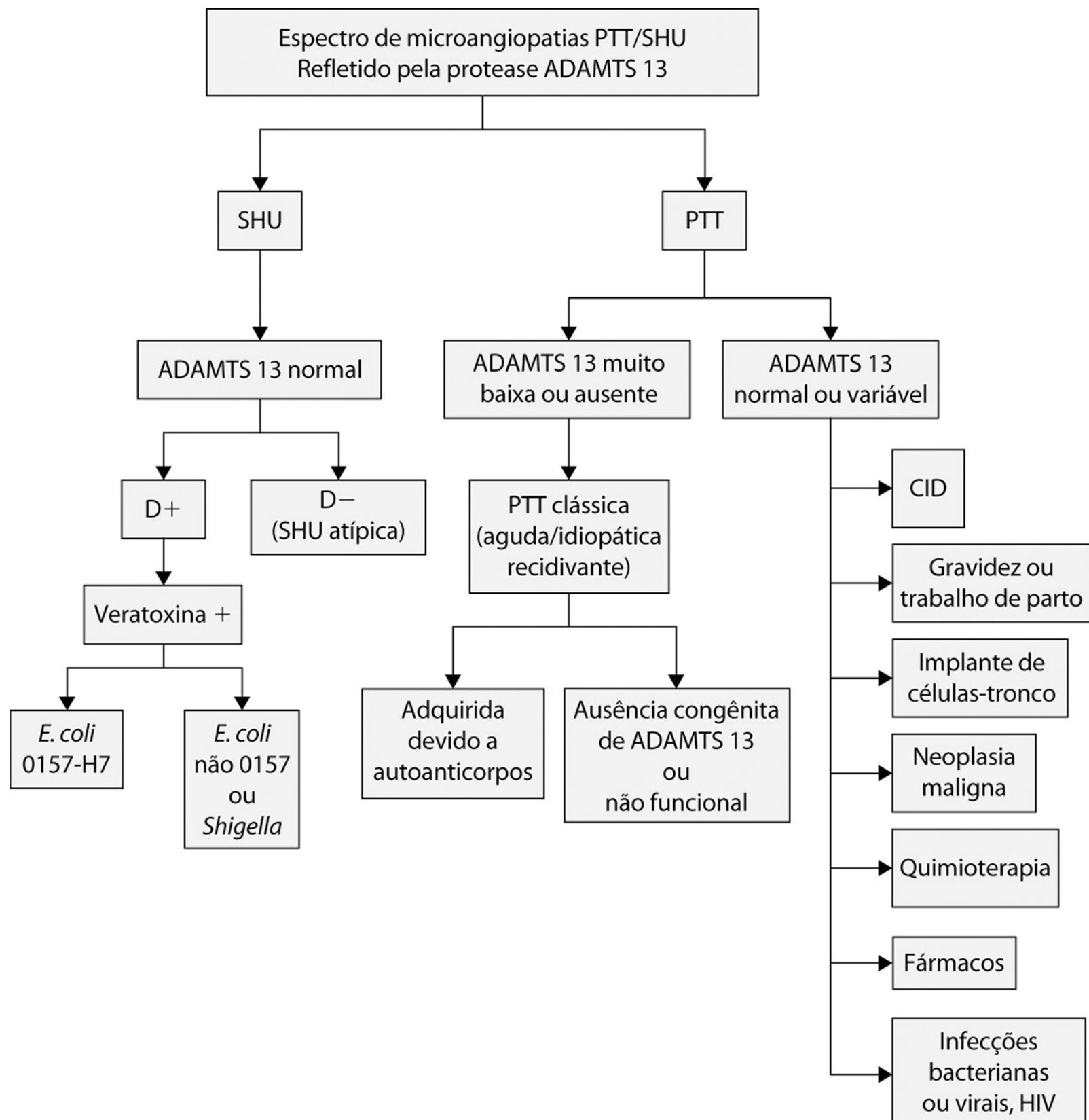


Figura 10.3 O espectro de microangiopatias da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)/síndrome hemolíticoourêmica (SHU), refletido pela protease ADAMTS 13. *E. coli*, *Escherichia coli*.

- Devido à ampla variação na apresentação da PTT, a combinação de trombocitopenia de outro modo inexplicada (ver anteriormente) e de anemia hemolítica microangiopática (ver anteriormente) na prática clínica é suficiente para suspeitar do diagnóstico de PTT
- A PTT pode ser dividida em duas categorias: a PTT idiopática aguda (clássica, observada em cerca de um terço dos casos) e a PTT secundária (em dois terços dos casos), na qual é possível identificar uma condição ou agente etiológico: infecções bacterianas ou virais (incluindo AIDS), gravidez (sobretudo durante o terceiro trimestre e no período pós-parto), certos fármacos: inibidores ADP, inibidores da função plaquetária (ticlopidina [raramente usada hoje em dia] e, raramente, clopidogrel), quinina, mitomicina C, cisplatina, bleomicina, α -interferona, ciclosporina, tacrolimo, outros agentes imunossupressores ou quimioterápicos, neoplasia maligna disseminada e transplante de células-tronco alogênicas. A PTT clássica ocorre principalmente em adultos e exibe maior incidência nas mulheres. O tipo congênito raro foi descrito como síndrome Upshaw-Schulman.

SHU

- A SHU é predominantemente uma doença pediátrica. Manifesta-se comumente em uma criança que recentemente sentiu dor abdominal e apresentou diarreia sanguinolenta e que desenvolve anemia hemolítica microangiopática aguda, trombocitopenia e insuficiência renal aguda. Trata-se de uma complicação de infecção causada por uma cepa de *E. coli* 0157:H7 produtora de verotoxina (causa mais comum nos EUA) ou *Shigella* (Figura 10.3). Em diferentes países, outras bactérias foram identificadas como agente etiológico na SHU. A SHU é uma doença autolimitada
- Como a ocorrência precedente de diarreia não é universal, a SHU foi dividida em duas categorias: SHU associada à diarreia (D+) (a forma comum) e SHU não associada à diarreia (D-) ou atípica, que compreende cerca de 10% dos casos. Aproximadamente metade dos pacientes com a forma atípica apresenta mutações em genes que regulam o sistema complemento, com deficiência do fator H do complemento. Nesses pacientes, pode-se detectar um baixo nível sérico de C3.

► Exames complementares

PTT

- Hemograma completo
 - Anemia hemolítica microangiopática com Hb < 8 g/ℓ
 - A contagem de leucócitos pode estar elevada (com neutrofilia) ou normal
 - Plaquetas: trombocitopenia grave (habitualmente 20.000/ μ ℓ), que responde rapidamente à terapia efetiva
 - Esfregaço de sangue periférico: os eritrócitos fragmentados (esquistócitos) (ver Capítulo □) representam 1% dos eritrócitos (ou dois ou mais por CGA);

diminuem com a resposta à terapia (em raros casos, não há esquistócitos). Características: eritrócitos nucleados; pontilhado basofílico; policromasia em decorrência da reticulocitose

- O nível de LDH está muito elevado (não é incomum observar um nível $> 1.000 \text{ U/l}$ na apresentação); os níveis diminuem com a terapia e são úteis na avaliação da resposta
- Nível diminuído de haptoglobina
- Nível elevado de bilirrubina indireta
- O teste de Coombs direto é negativo
- O coagulograma é normal e ajuda a excluir a possibilidade de CID (ver anteriormente)
- Pode ocorrer aumento da creatinina, porém um aumento pronunciado fala a favor do diagnóstico de SHU
- A sorologia para HIV é necessária para excluir o HIV como um agente etiológico
- ADAMTS 13 (Figura 10.3)
 - O valor da determinação dessa protease e de seus inibidores por ocasião do diagnóstico permanece incerto. Além disso, como a sua determinação só é feita em alguns laboratórios de referência, o resultado pode demorar um pouco (embora a tecnologia esteja sendo aprimorada, e exista a expectativa de uma redução desse intervalo de tempo); em consequência, as medições da ADAMTS 13 são úteis de modo retroativo para confirmar o diagnóstico de PTT e para acompanhamento, visto que o ensaio fornece uma informação prognóstica útil
 - *Em nenhuma circunstância, o médico deve aguardar os resultados dos níveis de ADAMTS 13 ou dos anticorpos contra a enzima antes de iniciar a terapia se existirem outros critérios para PTT.* Níveis plasmáticos indetectáveis de ADAMTS 13 ($< 5\%$) são específicos da PTT. Foram encontrados na PTT idiopática, bem como na PTT associada a gravidez, doenças autoimunes e inibidores ADP da função plaquetária. A ausência de ADAMTS 13 por ocasião do diagnóstico é preditiva de diagnósticos recidivantes em cerca de 20 a 30% dos casos. Ausência da enzima mensurável durante a remissão indica recidiva em 60% dos pacientes
 - Na PTT secundária a transplante de células-tronco halogênicas, quimioterapia e outros fármacos, bem como na SHU (ver adiante), os níveis da protease estão normais. O teste da ADAMTS 13 não são úteis na maioria dos pacientes com PTT secundária. Visto que $> 90\%$ dos casos de PTT idiopática são adquiridos e causados por anticorpos ADAMTS 13, deve-se efetuar uma pesquisa de anticorpos simultaneamente com a determinação da enzima. Os resultados podem influenciar a terapia, porém ainda não existem estudos prospectivos.

SHU

- O hemograma completo, os níveis de LDH, haptoglobina e bilirrubina indireta, o teste de Coombs direto e o coagulograma são semelhantes aos da PTT
- Na maioria dos casos, o nível de creatinina está muito elevado na apresentação
- O exame de urina revela proteinúria e cilindros hemáticos
- Foi constatada elevação acentuada do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) (ver Capítulo □) em crianças com SHU D+
- O nível de ADAMTS 13 está normal na maioria das crianças com SHU.

► Leitura sugerida

George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura:2010 *Blood*. 2010;116:4060–4069.

Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS 13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008;112: 11–18.

Veyrader A, Meyer D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its diagnosis. *J Thromb Haemost*. 2005;3:2420–2427.

Trombofilia⁶²

► Definição

- O termo trombofilia refere-se à propensão ao desenvolvimento de trombose, devido à anormalidade no sistema da coagulação (*i. e.*, estado hipercoagulável). A anormalidade pode ser congênita ou adquirida. A trombose pode ter predileção por artérias ou veias. Não existe urgência na obtenção de testes para trombofilia em pacientes que apresentam tromboembolia venosa (TEV) aguda, visto que essa informação não modifica as decisões de terapia aguda
- Deve-se aventar a investigação de trombofilia, se indicada, quando o paciente recupera-se do evento agudo e, de modo ideal, quando se interrompe a administração de varfarina e/ou heparina durante pelo menos 2 a 4 semanas.

► Quando suspeitar

I. Suspeita de trombofilia herdada

A. Trombofilia venosa

- História familiar de TEV
- TEV em idade jovem (< 45 anos)
- TEV recorrente sem fatores de risco óbvios
- TEV após provocação mínima ou sem provocação
- TEV em local incomum (membro superior, veia mesentérica, veia cerebral)
- Embolia pulmonar (EP) sem etiologia conhecida
- Púrpura fulminante neonatal
- Necrose cutânea induzida por varfarina

B. Trombofilia arterial

- Pacientes com eventos trombóticos arteriais inesperados/não explicados

II. Suspeita de hipercoagulabilidade adquirida

- Pacientes com tromboembolia venosa ou arterial não provocada, na ausência de história familiar conhecida. Alguns pacientes apresentam eventos trombóticos venosos e arteriais.

► Exames complementares

I. Suspeita de trombofilia herdada

A. Trombofilia venosa

- Exames complementares de primeira escolha⁶³
 - Resistência à proteína C ativada (RPCA): ensaio funcional
 - Protrombina G20210A: ensaio genético
 - Atividade da proteína C⁶⁴: ensaio funcional
 - Atividade da proteína S⁶⁵: ensaio funcional
 - Atividade da antitrombina (AT): ensaio funcional
- Exames complementares de segunda linha
 - Mutação do fator V de Leiden (se a RPCA estiver anormal): ensaio genético

- Antígeno da proteína C (se o teste funcional estiver baixo): ensaio imunológico
- Antígeno da proteína S (total e livre) (se o teste funcional for baixo): ensaio imunológico
- Antígeno AT (se o teste funcional estiver baixo), exceto na CID, heparinoterapia ou doença hepática: os ensaios imunológicos raramente são necessários
- Exames complementares de terceira linha
 - Tempo de trombina e fibrinogênio para disfibrinogenemia
 - Alguns fatores da coagulação (fibrinogênio, fatores VII, VIII, IX, vWF) para avaliar elevação pronunciada – a sua utilidade não está definitivamente documentada
 - Homocisteína (pode ser também valiosa para a trombofilia arterial congênita).

B. Trombofilia arterial⁶⁶

- Perfil lipídico
- Lipoproteína a
- Homocisteína

II. Suspeita de hipercoagulabilidade adquirida

- Exames complementares de primeira linha:
 - Anticoagulante lúpico
 - Anticorpos anticardiolipina e anti-β2 glicoproteína 1 (IgG e IgM)
 - Anticorpos antinucleares (ANA)
 - CID (painel de CID recomendado: PDF, dímero D em látex, antitrombina) (ver anteriormente)
 - TVP/EP: deve-se utilizar um ensaio quantitativo sensível para dímeros D (ver Capítulo □) em relação com um algoritmo de probabilidade
 - Perfil lipídico
 - Homocisteína
- Exames complementares de segunda linha
 - Investigação abrangente de possível neoplasia subjacente ou distúrbio mieloproliferativo, incluindo mutação JAK-2
 - Devem-se excluir as seguintes condições:
 - Gravidez
 - Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) – citometria de fluxo (ver anteriormente).
 - Quimioterapia, talidomida e tamoxifeno
 - Se houver forte suspeita de PTT (ver anteriormente), iniciar terapia e solicitar o ensaio para ADAMTS 13
 - Em caso de suspeita de leucemia promielocítica (M3 na classificação FAB), solicitar exames complementares (FISH, cariótipo, citometria de fluxo) no aspirado de medula óssea e instituir imediatamente a terapia.

► Leitura sugerida

Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*. 2008;112: 19–27.
 Tripodi A, Mannucci PM. Laboratory Investigation of Thrombophilia. *Clin Chem*. 2001;47:1597–1606.

► MEDICINA TRANSFUSIONAL

Distúrbios de sobrecarga de ferro (DSF) e hemocromatose hereditária (HH)

► Definição

- O termo DSF refere-se a pacientes com aumento das reservas de ferro em consequência de aporte de ferro que excede a capacidade do organismo de eliminá-lo. Em virtude de sua toxicidade, o ferro em excesso resulta em lesão tecidual (cirrose hepática frequentemente acompanhada de carcinoma hepatocelular, diabetes melito e miocardiopatia). O DSF pode ser primário, comumente hereditário ou secundário (adquirido). O tipo mais comum do DSF nos EUA é a HH
- Hemocromatose hereditária (primária)
 - A HH é um defeito autossômico recessivo ligado à HLA, causado pela absorção duodenal aumentada de ferro, resultando em depósito excessivo de ferro em vários órgãos. A HH é causada por um gene anormal encontrado em 10% dos norte-americanos brancos (ver adiante, em Testes genéticos). A doença manifesta é muito rara, em contraste com o fenótipo genotípico ou bioquímico
 - Outros tipos genéticos de hemocromatose: hemocromatose hereditária juvenil, hemocromatose neonatal
 - Aceruloplasminemia
 - Mutações no receptor de transferrina 22 ou ferroportina 1 e sobrecarga de ferro africana (combinação de absorção aumentada hereditária e aporte excessivo, observada sobretudo em populações Bantu)
 - Atransferrinemia congênita
- Hemocromatose secundária
 - Uso aumentado e persistente (p. ex., durante períodos prolongados) de suplementos de ferro
 - Anemias com eritropoese não efetiva e/ou hemólise extravascular (particularmente quando associada a múltiplas transfusões): anemia falciforme, β -talassemia *major*, anemia aplásica, síndromes mielodisplásicas
 - Hemodiálise crônica
 - Porfiria cutânea tardia (*minor*)
 - Doença hepática alcoólica (depósito de ferro nas células de Kupffer) e outros distúrbios hepáticos crônicos
 - Após *shunts* portossistêmicos

► Quando suspeitar

- Deve-se suspeitar de DSF em indivíduos com história familiar de HH ou, na sua ausência, naqueles com doença hepática crônica ou diabetes melito sem fatores predisponentes, bem como em pacientes com artrite e miocardiopatia inexplicáveis
- Indivíduos com a forma secundária de DSF apresentam habitualmente uma história de doença que predispõe a aumento das reservas de ferro ou de múltiplas transfusões de hemácias.

► Exames complementares

- O diagnóstico de DSF é estabelecido pela demonstração de aumento do ferro corporal com: determinações dos níveis séricos de ferro, técnicas radiológicas (RM utilizando técnicas especiais), biopsia hepática e avaliação da resposta à flebotomia ou quelação do ferro. Quando há suspeita de uma das formas hereditárias, os testes genéticos são úteis

- A saturação da transferrina (ver Capítulo □) é o melhor método para a triagem de populações de ascendência da Europa Setentrional com suspeita de DSF. Um valor persistentemente > 45% desde a juventude é o melhor teste fenotípico preditivo para a mutação C282Y homozigota (ver adiante). A saturação percentual da transferrina é frequentemente > 70% e pode chegar a 100%
- A capacidade total de ligação do ferro é semelhante à saturação da transferrina e acompanha o aumento das reservas de ferro
- Elevação dos níveis séricos de ferritina (ver Capítulo □) é encontrada em cerca de dois terços dos pacientes com DSF. Níveis > 350 $\mu\text{g}/\ell$ em homens e > 250 $\mu\text{g}/\ell$ em mulheres são os limiares recomendados para triagem adicional DSF. O nível sérico de ferritina é habitualmente > 1.000 $\mu\text{g}/\ell$ por ocasião do diagnóstico e indica acúmulo bioquímico de ferro tecidual. O limiar crítico associado ao desenvolvimento de cirrose hepática não é conhecido
- O nível sérico de ferro (ver Capítulo □) está habitualmente aumentado para > 200 $\mu\text{g}/\text{d}\ell$ nas mulheres e para > 250 $\mu\text{g}/\text{d}\ell$ nos homens, porém trata-se de um teste menos confiável, particularmente se for o único exame realizado
- Outros exames laboratoriais exploram a lesão de vários órgãos:
 - Avaliação para diabetes
 - Condrocalcinose (pseudogota)
 - Disfunção hipofisária
 - Provas de função hepática
- Testes genéticos para HH. Nota: a análise fenotípica deve ser a primeira etapa na triagem para HH, e as estratégias de triagem devem incluir determinação da saturação da transferrina e nível sérico de ferritina, antes de proceder aos testes genéticos
 - Hemocromatose genética HFE
 - Na maioria dos pacientes de ascendência europeia, a HH resulta de mutações em dois genes específicos conhecidos como HFE, encontrados no *locus* de histocompatibilidade principal no cromossomo 6. O gene HFE tem duas mutações *missense* (com troca de sentido) comuns: a C282Y (raras em populações não caucasianas) e a H63D encontrada tanto em indivíduos caucasianos como não caucasianos, porém com papel menos bem definido na HH
 - Pacientes com genótipo C282Y/C282Y são homozigotos para HH e correm risco de doença HH fenotípica. A doença parece ter baixa penetrância. O motivo da ocorrência da penetrância totalmente expressa desses genes (DSF devastador) ainda não foi determinado. Em geral, o indivíduo homozigoto exibe maior prevalência de provas de função hepática anormais, independentemente da HH. Os fatores modificadores podem ser genéticos, ligados ao gênero e por ingestão significativa de ferro ou de álcool etílico. *Não se recomenda a triagem genética da população para estas mutações quando os indivíduos não apresentam sinais clínicos ou bioquímicos de hemocromatose. A triagem de famílias com um probando documentado com HH ajuda a detectar outros membros afetados com as mesmas mutações*
 - Os pacientes com genótipo C282Y/tipo silvestre são heterozigotos para HH e correm um risco menor de sobrecarga de ferro
 - Os pacientes com genótipo C282Y/H63D (um alelo de cada mutação) têm uma chance de 60% de DSF de grau intermediário, e 35% apresentam reservas normais de ferro
 - Hemocromatose genética não HFE
 - A hemocromatose juvenil (HJ) resulta de uma mutação no gene HJV no cromossomo 1q21. Trata-se de um raro distúrbio autossômico recessivo semelhante à HH, porém com início na segunda década de vida; uma forma grave de HJ é causada por mutações em HAMP, o gene da hepcidina (em sua forma silvestre, a hepcidina torna-se elevada para bloquear a absorção de ferro quando as reservas de ferro tornam-se aumentadas)
 - Mutações no gene da ferroportina causam HH autossômica dominante
 - Mutações nos genes da transferrina e ceruloplasmina provocam distúrbios autossômicos recessivos de sobrecarga de ferro.

► Limitações

- Os níveis séricos de ferritina aumentam em condições inflamatórias graves e na cirrose hepática, na ausência de DSF. Em pacientes com HH, torna-se elevada em uma fase mais tardia da vida do que a saturação de transferrina
- Os níveis séricos de ferro exibem flutuação diurna, sendo os valores mais baixos observados no final do dia, e os mais altos, entre 7 h da manhã e meio-dia.

► Leitura sugerida

Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med.* 2008;358:221–230.
Schrier SL, Bacon BR. Pathophysiology and diagnosis of iron overload syndromes. UpToDate Rose B, editor. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

Transfusão de hemoderivados

► Indicações

- As indicações para hemoderivados variam para diferentes componentes. As indicações, como as praticadas em nossa instituição (ligeiramente modificadas), são apresentadas na Tabela 10.7. Com relação à transfusão de hemácias, que constituem o componente mais usado, existem alguns princípios gerais:
 - As transfusões de hemácias são administradas para elevar o Ht em pacientes com anemia ou para repor as perdas após episódios de sangramento agudo. As diretrizes formais para transfusões de hemácias e reposições de volume em adultos foram publicadas pelo British Committee for Standards in Haematology, em 2001
 - Os testes obrigatórios antes da transfusão de sangue incluem tipagem ABO e RH, teste de Coombs direto e triagem de anticorpos. Os testes de compatibilidades subsequentes baseiam-se nos resultados desses exames. A decisão quanto à transfusão de um hemoderivado deve basear-se na avaliação do risco de anemia ou trombocitopenia *versus* o risco das transfusões (ver adiante).

► Efeitos adversos das transfusões de sangue (Tabela 10.8)

- Embora a transfusão de sangue seja cada vez mais segura, ela continua sendo perigosa em muitos aspectos. Ocorrem efeitos adversos em cerca de 1 em 1.000 componentes e em cerca de 1 de cada 38.000 unidades de concentrados de hemácias transfundidas, principalmente devido a uma transfusão ABO incompatível por erro, com possíveis consequências adversas

Tabela 10.7

Indicações para transfusão de sangue e processamento especial de hemoderivados.

Hemácias (após a interrupção do sangramento, uma unidade de concentrado de hemácias aumenta a Hb do receptor em 1 g/dℓ)

Perda ativa de sangue

Ht ≤ 21% ou Hb ≤ 7 g/dℓ

Ht ≤ 24% ou Hb ≤ 8 g/dℓ e paciente sintomático

Ht ≤ 25% ou Hb ≤ 8,3 g/dℓ e síndrome coronariana aguda

Outras indicações

Plaquetas

Plaquetas ≤ 10.000 $\mu\ell$

Plaquetas ≤ 20.000/ $\mu\ell$ e sepse, falência multissistêmica ou alto risco de hemorragia ambulatorial

Plaquetas ≤ 50.000 $\mu\ell$ com cirurgia ou sangramento ativo

Defeito da função plaquetária e paciente sintomático ou cirurgia/procedimento invasivo iminentes

Defeito hemostático intraoperatório

Processamento especial de hemoderivados (não necessário rotineiramente)

Hemoderivados irradiados

Componente de parente consanguíneo (para evitar doença de enxerto-versus-hospedeiro)

Quimioterapia intensiva com supressão da medula óssea

Candidato ou receptor de transplante de célula-tronco

Recém-nascido, prematuridade, transfusão intrauterina

Hemácias lavadas

Deficiência congênita de IgA com anticorpos

Reações transfusionais graves e repetidas por hipersensibilidade, apesar da medicação apropriada

Plasma

Tempo de protrombina prolongado (p. ex., doença hepática) e paciente sintomático ou planejamento de procedimento invasivo

Deficiência de fator XI ou XIII

Microangiopatia trombótica

Deficiência de inibidor da C1 esterase (angioedema hereditário) e paciente sintomático

Defeito hemostático intraoperatório

Superdosagem de antagonista da vitamina K oral com evidência de sangramento

Como expensor de volume

Crioprecipitado (contém fibrinogênio, fatores VIII e XIII, fator de von Willebrand e fibronectina)

Deficiência de fator VIII leve e paciente sintomático ou com cirurgia/procedimento invasivo

Doença de von Willebrand e paciente sintomático ou com cirurgia/procedimento invasivo

Hipofibrinogenemia e paciente sintomático ou com cirurgia/procedimento invasivo

Defeito hemostático intraoperatório

Hemocomponentes leucorreduzidos

≥ 2 reações transfusionais febris documentadas

Com dependência crônica de transfusão

Candidato ou receptor de transplante

Alto risco de citomegalovírus

Gestante

Recém-nascido, prematuridade, transfusão intrauterina

Paciente submetido à esplenectomia

Paciente com imunodeficiência congênita

Tabela 10.8

Efeitos adversos das transfusões de sangue.

Condição/infecção	Frequência ou risco/unidade transfundida
Imunomediada	
Aguda	
Reações transfusionais hemolíticas agudas. Os achados laboratoriais refletem hemólise intravascular aguda, insuficiência renal aguda, coagulação intravascular disseminada (CID) e insuficiência cardiovascular	1 em 76.000 reações hemolíticas agudas; 1 em 1,8 milhão de unidades incompatíveis transfundidas é fatal
Resposta humoral anamnésica comumente devida à sensibilização prévia das hemácias contra anticorpos de grupos sanguíneos menores (não ABO); resulta em reação transfusional tardia (2 a 10 dias) com hemólise extravascular. Achados clínicos e laboratoriais leves. Raramente é grave e até mesmo fatal, sobretudo em paciente com anemia falciforme	1 em 6.000 unidades transfundidas
Reação não hemolítica febril; ocorre 1 a 6 h após a transfusão. Induzida por leucócitos ou citocinas e habitualmente acompanhada por dispneia, calafrios, hipotensão ou hipertensão arterial	< 1% a > 16% para transfusões de hemácias 30% das transfusões de plaquetas
Reação transfusional alérgica	1:333
Anafilaxia aguda (choque, hipotensão, angioedema, angústia respiratória); ocorre alguns segundos a alguns minutos durante a transfusão	1:20.000 a 1:50.000, pode ser mais comum
Lesão pulmonar aguda relacionada com transfusão (TRALI)	1: 1.000 a 1:2.400 transfusões de hemoderivados
Crônica (tardia)	
Aloimunização	
Lise de hemácias	1 em 1.500
Hemólise tardia	1 em 4.000
Refratariedade das plaquetas (multifatorial: aloimunização, sepse, esplenomegalia)	1 em 3.300 a 10.000
Doença do enxerto-versus-hospedeiro* (associada à transfusão)	Muito rara, parece estar aumentando
Púrpura pós-transfusional: trombocitopenia nos 5 a 10 dias após transfusão de sangue contendo plaquetas	1 em 7.000 transfusões
Não mediada imunologicamente	
Aguda (imediata)	
Sobrecarga de volume	1:100 a 1:200
Hemólise não imune (calor, frio, osmótica, mecânica)	Infrequente
Desequilíbrio eletrolítico (K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺)	Incomum
Efeitos químicos (excesso de citrato)	Incomum

Coagulopatia (p. ex., CID; habitualmente com transfusões maciças)	Incomum
Crônica (tardia)	
Refratariedade plaquetária	1:3.300 a 1:10.000
Hemossiderose transfusional	Múltiplas transfusões na anemia aplásica, SMD, anemia falciforme, talassemia <i>major</i>
Infecções virais	
Hepatite A	1:1.000.000**
Hepatite B	1:50.000 a 1:170.000**
Hepatite C	1: 1 a 2.000.000
HIV	< 1:2.000.000**
HTLV dos tipos I e II	1:19.000 a 1:80.000**
Citomegalovírus (CMV)	3 a 12 em 100; infrequente com componentes leucorreduzidos
Parvovírus B19	1:10.000** (mais comum em produtos derivados do plasma)
RBV	Rara
Herpes-vírus humano 8	3,2% de soroprevalência
Vírus do Oeste do Nilo, outros arbovírus	23 casos confirmados nos EUA em 2002
Dengue	2 casos confirmados
Causadas por príons	
Doença de Creutzfeldt-Jakob clássica e variante e encefalopatia espongiforme bovina	4 casos prováveis notificados no Reino Unido
Bacterianas	
Contaminação bacteriana por unidade de concentrado de hemácias transfundida nos EUA	1:500.000
Contaminação bacteriana por unidade de plaquetas	1:5.000
Sífilis	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Provável, porém sem evidências definitivas
Febre maculosa das Montanhas Rochosas (<i>Rickettsia rickettsii</i>), <i>Rickettsia</i>	Desconhecida
Parasitária	
<i>Plasmodium</i>	1:4.000.000
<i>Babesia</i>	> 20 casos notificados
<i>Trypanosoma cruzi</i> (doença de Chagas)	Desconhecida
<i>Leishmania</i>	< 1:20.000
<p>*A doença do enxerto-versus-hospedeiro associada à transfusão (DEVH-AT) ocorre quando linfócitos T de imunocompetentes são transfundidos para um paciente que não consegue rejeitá-los; ocorre enxerto desses linfócitos T no receptor, que proliferam e desencadeiam um ataque imune contra os tecidos do hospedeiro. A DEVH-AT ocorre 4 a 30 dias após a transfusão de qualquer hemoderivado. Pode ocorrer em um receptor não imunocompetente ou em um receptor imunocompetente que recebe linfócitos de doador histocompatível, particularmente de parentes consanguíneos, que conseguem reconhecer um haplótipo HLA diferente no receptor. Existem técnicas moleculares para o diagnóstico da DEVH-AT. A taxa de mortalidade é de quase 90% na síndrome plenamente desenvolvida. A leucorredução reduz essa complicação.</p> <p>**Estimativas publicadas pelo British Committee for Standards in Haematology (ver Leituras sugeridas).</p>	

- As reações transfusionais hemolíticas agudas são causadas, em sua maioria, por erros de escrita
- As duas outras causas importantes de complicações relacionadas com transfusões são a lesão pulmonar aguda relacionada com transfusão (TRALI) e a infecção devido à contaminação bacteriana. Estima-se que a TRALI ocorre em 1 em cada 5.000 transfusões, com taxa de mortalidade de até 15%. Trata-se da causa mais frequente de morte relacionada com transfusão: 48% das mortes confirmadas por transfusão nos EUA. A TRALI surge no decorrer ou dentro de 6 h após a transfusão. Apresenta manifestações clínicas características (início súbito de angústia respiratória aguda, febre, taquicardia e taquipneia) e características radiográficas de SARA, em consequência do acúmulo de leucócitos nos pulmões sem evidência de sobrecarga circulatória. A etiologia exata ainda é motivo de controvérsia. Parece resultar de anticorpos do doador contra antígenos leucocitários, incluindo anticorpos anti-HLA, bem como sCD40L derivada das plaquetas, uma citocina pró-inflamatória. A TRALI tem sido observada após transfusões da maioria dos componentes contendo plasma.

► **Leitura sugerida**

Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood*. 2008;112:2617–2626.

British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol*. 2001;113:24–31.

Shaz BH, Stowell SR, Hillyer CD. Transfusion-related acute lung injury: from the bedside to bench and back. *Blood*. 2011;117:1463–1471.

Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risk of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood*. 2009;113:3406–3417.

55 A expressão LMC atípica é usada por alguns hematologistas para descrever casos simulando a LMC, porém sem evidências de fusão dos genes BCR-ABL. Esses casos são classificados pela OMS no grupo de distúrbios mieloproliferativos/mielodisplásicos. Outra variante é a leucemia neutrofilica crônica rara (ver anteriormente), caracterizada por hiperplasia de granulócitos maduros e níveis elevados de LAP, porém sem cromossomo Filadélfia.

56 Redigido com Madhu Menon, M.D., Ph.D.

57 Redigido com Madhu Menon, M.D., Ph.D.

58 Redigido com Madhu Menon, M.D., Ph.D.

59 Redigido com Madhu Menon, M.D., Ph.D.

60 Redigido com Madhu Menon, M.D., Ph.D.

61 Redigido com Reema Jaffar, M.D.

62 Preparado com Reema Jaffar, M.D.

63 Os cinco exames complementares de primeira linha devem ser solicitados simultaneamente, visto que os casos de trombofilia venosa herdada são, com frequência, causados por um defeito poligênico.

64 A terapia com varfarina reduz os fatores dependentes da vitamina K, incluindo as proteínas C, S e Z. Não se recomenda o teste para proteína Z nesse momento.

65 A terapia com varfarina reduz os fatores dependentes da vitamina K, incluindo as proteínas C, S e Z. Não se recomenda o teste para proteína Z nesse momento.

66 Não existe indicação documentada para solicitar os testes sugeridos para trombofilia venosa em caso de trombofilia arterial (exceto para RPCA na trombofilia pediátrica com acidente vascular encefálico isquêmico idiopático).

Doenças Hereditárias e Genéticas

Marzena Galdzicka, Patricia Minehart Miron e Edward I. Ginns

► CONSIDERAÇÕES GERAIS, 783

- Aconselhamento genético, 783
- Termo de consentimento livre e esclarecido, 784
- Diagnóstico molecular: tipos de provas genéticas, 784
- Doenças infecciosas, análises moleculares para detecção e monitoramento, 784

► DOENÇAS GENÉTICAS, 785

- Cistinose, 785
- Disautonomia familiar, 785
- Doença de Batten (LCN3, doença de Batten-Spielmeier-Vogt, lipofuscinose ceróide neuronal), 786
- Doença de célula I (mucopolidose II), 786
- Doença de Fabry (angioceratoma corporal difuso, doença de Anderson-Fabry), 787
- Doença de Farber, 787
- Doença de Gaucher, 788
- Doença de Krabbe (leucodistrofia de células globóides), 789
- Doença de Niemann-Pick, tipos A e B, 789
- Doença de Niemann-Pick, tipo C, 790
- Doença de Tay-Sachs (gangliosidose GM₂ tipo I; deficiência de hexosaminidase A), 791
- Doença de Wolman, 791
- Doença do armazenamento de glicogênio do tipo I (deficiência de glicose-6-fosfatase, doença de von Gierke), 792
- Doença do armazenamento de glicogênio do tipo II (doença de Pompe; deficiência de alfa-glicosidase ácida; deficiência de maltase ácida), 793
- Gangliosidose GM₁ (doença de Landau, lipidose infantil tardia sistêmica), 794
- Leucodistrofia metacromática, 795
- Mucopolidose III (deficiência de N-acetilglicosaminilfosforotransferase, pseudodistrofia de Hurler), 796
- Síndrome de Hunter (mucopolissacaridose II), 796
- Síndrome de Hurler (mucopolissacaridose IH), 797
- Síndrome de Klinefelter, 797
- Síndrome de Lesch-Nyhan, 798
- Síndrome de Maroteaux-Lamy (mucopolissacaridose VI), 798
- Síndrome de Menkes, 799
- Síndrome de Morquio (mucopolissacaridose IV), 799
- Síndrome de Sanfilippo (mucopolissacaridose III, deficiência de heparana sulfatase), 800
- Síndrome de Turner (cariótipo 45,X e variantes), 800
- Síndrome do X frágil (retardo mental/distúrbios relacionados com o gene FMR1), 801
- Trissomia do 13, 801
- Trissomia do 18, 802
- Trissomia do 21 (síndrome de Down), 802

► GLOSSÁRIO DE TERMINOLOGIA DE MÉTODOS MOLECULARES, 803

Os distúrbios genéticos são causados por ausência ou anormalidade de genes ou por aberrações cromossômicas. Na pesquisa de distúrbios genéticos podem ser investigados o DNA, o RNA ou as proteínas. Um teste genético é a análise de DNA, RNA, DNA mitocondrial, cromossomos, proteínas ou alguns metabólitos humanos com o objetivo de detectar alterações hereditárias ou adquiridas. O método pode ser exame direto do DNA ou do RNA que constitui um gene (teste direto); avaliação de marcadores co-herdados com um gene causador de doença (teste de ligação); análise de determinados metabólitos (teste bioquímico) ou exame dos cromossomos (teste citogenético) (www.genetests.org). Os resultados de um teste genético podem confirmar ou descartar suposto distúrbio genético, determinar o risco de um indivíduo apresentar distúrbios, identificar portadores ou avaliar variantes dos genes que influenciam a taxa individual de metabolismo dos fármacos. Atualmente estão em uso várias centenas de provas genéticas e outras estão sendo elaboradas. As provas genéticas podem ser usadas como parte do processo de tratamento ou aconselhamento dos pacientes.

► CONSIDERAÇÕES GERAIS

Aconselhamento genético

- As provas genéticas geralmente são acompanhadas de aconselhamento genético. O aconselhamento genético é o processo pelo qual os pacientes ou seus parentes, em risco de um distúrbio hereditário, são orientados sobre as consequências e a natureza do distúrbio, a probabilidade de desenvolvê-lo ou transmiti-lo e as opções existentes de conduta e planejamento familiar para prevenir, evitar ou atenuar o distúrbio. Qualquer pessoa pode buscar aconselhamento genético em relação a um distúrbio herdado dos pais biológicos. Uma mulher pode ser encaminhada a aconselhamento genético se estiver grávida e fazendo exames de rastreamento ou pré-natais. Os conselheiros genéticos orientam o paciente em relação às opções de exame e informam os resultados
- No caso de anormalidade de um exame pré-natal ou de rastreamento, o conselheiro genético avalia o risco de acometimento do feto, explica os riscos à paciente e informa as opções existentes. Uma pessoa também pode procurar aconselhamento genético depois do nascimento do filho com um distúrbio genético. Nesses casos, o conselheiro genético explica ao paciente o distúrbio e o risco de recorrência em futuros filhos. Em todos os casos de história familiar positiva para um distúrbio, o conselheiro genético pode avaliar os riscos e a recorrência e explicar o distúrbio.

Termo de consentimento livre e esclarecido

- O termo de consentimento livre e esclarecido é um formulário para a liberação das informações genéticas solicitadas por uma pessoa ou do prontuário médico que contém essas informações. É preciso que ali esteja especificado o motivo da solicitação das informações e que seja diferente do termo de consentimento livre e esclarecido para liberação de quaisquer outras informações de saúde

- “Informações genéticas” são todo e qualquer resultado, escrito ou registrado, individual e identificável de um teste genético. Em muitos casos, um laboratório que recebe a solicitação de teste genético de uma unidade de saúde ou de um médico só pode fazer o teste quando a solicitação é acompanhada por uma declaração assinada do médico que solicita o exame afirmando que foi obtido o consentimento prévio do paciente.

Diagnóstico molecular: tipos de provas genéticas

- Provas genéticas diagnósticas: testes de confirmação para indivíduos sintomáticos
- Provas genéticas pré-sintomáticas: realizadas em pessoas assintomáticas para estimar o risco (p. ex., doença de Huntington, doença de Fabry em mulheres)
- Pesquisa de portador: solicitada para verificar se a pessoa tem 1 cópia de um gene alterado para uma doença recessiva específica. As doenças autossômicas recessivas só ocorrem quando a pessoa recebe 2 cópias de um gene que tem uma mutação associada a doença; portanto, o risco de que cada filho de 2 portadores de uma mutação tenha o distúrbio é de 25%
- Pesquisa de fatores de risco (testes de suscetibilidade): já foram encontradas variantes de genes associadas a doenças comuns como doença de Alzheimer e diabetes melito (DM)
- Testes farmacogenéticos: determinam diferenças nas reações individuais a fármacos
- Testes pré-implantação: o diagnóstico pré-implantação é usado depois da fertilização *in vitro* para diagnosticar uma doença ou um distúrbio genético em embrião antes da implantação
- Exames pré-natais: usados para diagnosticar uma doença ou um distúrbio genético no feto em desenvolvimento
- Rastreamento neonatal: feito em recém-nascidos em programas de saúde pública para detectar algumas doenças genéticas (possibilidade de diagnóstico e tratamento precoces).

Doenças infecciosas, análises moleculares para detecção e monitoramento

A amostra deve ser coletada antes do início do tratamento

- Qualitativo: detecção de partículas virais ou confirmação de teste de anticorpos virais positivos; o resultado é “positivo” ou “negativo”; baixo limite de detecção, extremamente sensível
- Quantitativo: medida da quantidade de vírus para monitorar a eficácia de um tratamento (cópias/mL, UI/mL, log)
- Genotipagem: determinação do tipo ou subtipo viral ao se considerar a terapia específica. A genotipagem está disponível e é útil ao planejar o tratamento para delimitar sua duração e as possíveis respostas a ele. A genotipagem deve fazer parte da avaliação inicial do paciente depois de confirmada a infecção. Pode ajudar a identificar a origem da infecção
- A alta sensibilidade dos ensaios moleculares possibilita a detecção precoce de infecção quando outros marcadores são negativos, a detecção de infecção em pacientes imunocomprometidos (anticorpos negativos) e, além de monitorar a resposta do paciente ao tratamento, o teste molecular torna-se negativo antes que a pesquisa de anticorpos se torne negativa
- As análises moleculares apresentam alta especificidade graças ao uso de regiões conservadas da sequência genômica de espécies e subespécies de organismos.

▶ DOENÇAS GENÉTICAS

Cistinose

▶ Definição

- A cistinose é uma doença autossômica recessiva hereditária, causada por deficiência do transporte de cistina dos lisossomos para o citoplasma, com consequente acúmulo intralisossômico de cistina. Existem 3 formas clínicas de cistinose: cistinose do lactente (nefropática); cistinose de início tardio e cistinose benigna
- A cistinose do lactente é o tipo mais grave e mais comum da doença. As crianças com cistinose nefropática têm aparência normal ao nascimento, mas até os 9 a 10 meses de vida surgem sinais e sintomas que incluem sede e micção excessiva e retardo do crescimento. A elevação anormal da perda de fósforo na urina acarreta raquitismo
- As manifestações a longo prazo da cistinose, principalmente em pacientes idosos e em consequência de transplante renal, são insuficiência pancreática endócrina e exócrina; erosão corneana recorrente; acometimento do SNC e miopatia grave.

▶ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Dosagem de cistina nas células do sangue, nas células do líquido amniótico e nas vilosidades coriônicas
- A análise de sequência do gene *CTNS* (chr17p13) está disponível clinicamente; já foram identificadas > 50 mutações. Em cerca de 20% dos pacientes, porém, não é identificada mutação
- A análise FISH detecta uma deleção de 57 kb relativamente comum no gene *CTNS*.

▶ Outras considerações

- A biopsia renal pode mostrar cristais de cistina e alterações destrutivas das células e estruturas renais.

▶ Leitura sugerida

Bendavid C, Kleta R, Long R, et al. FISH diagnosis of the common 57 kb deletion in *CTNS* causing cystinosis. *Hum Genet.* 2004;115: 510–514.

Disautonomia familiar

▶ Definição

- A disautonomia familiar (neuropatia hereditária sensorial e autônoma do tipo III, às vezes conhecida como síndrome de Riley-Day) é um distúrbio autossômico recessivo quase totalmente restrito a descendentes de judeus asquenazes
- Afeta o desenvolvimento e a sobrevivência de neurônios sensitivos, simpáticos e parassimpáticos, resultando em sinais e sintomas variáveis que incluem insensibilidade à dor, incapacidade de produzir lágrimas, crescimento insatisfatório e labilidade da pressão arterial, além de diminuir a expectativa de vida das pessoas afetadas.

▶ Exames relevantes e valor diagnóstico

- Atualmente, o diagnóstico de disautonomia familiar é feito por teste genético molecular do gene *IKBKAP* (inibidor do acentuador do gene da cadeia polipeptídica leve kappa em células B, proteína associada ao complexo quinase)
- Análise de mutação específica – disponível para 2 mutações, VS20 + 6T>C e R696P, que constituem > 99% dos alelos mutantes em descendentes de judeus asquenazes com disautonomia familiar
- Análise de sequência: análise de toda a região codificadora do gene *IKBKAP*.

▶ Leitura sugerida

Blumenfeld A, Slaugenhaupt SA, Liebert CB, Temper V, Maayan C, Gill S, et al. Precise genetic mapping and haplotype analysis of the familial dysautonomia gene on human chromosome 9q31.

Doença de Batten (LCN3, doença de Batten-Spielmeyer-Vogt, lipofuscinose ceróide neuronal)

► Definição

- As lipofuscinoses ceróides neuronais (LCN) são um grupo de distúrbios neurodegenerativos, com características clínicas e genéticas heterogêneas, caracterizado pelo acúmulo intracelular de lipopigmento autofluorescente em diferentes padrões ultraestruturais
- A evolução clínica é de demência progressiva, crises convulsivas e déficit visual progressivo. A prevalência de LCN3 é maior na Finlândia, com incidência de 1:21.000 nascidos vivos e frequência de portador de 1 em 70.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Análise de mutações na sequência
- Detecção de uma deleção de 1,02 kb no gene LCN3 em 73% dos cromossomos na doença de Batten
- A característica de LCN3 é o padrão ultraestrutural de lipopigmento com perfil de “impressão digital”, que pode ter 3 aparências diferentes: puro dentro de um corpo residual lisossômico; em conjunto com perfis curvilíneos ou retilíneos; e como pequeno componente dentro de grandes vacúolos lisossômicos ligados à membrana. A associação de perfis de impressão digital dentro dos vacúolos lisossômicos é uma característica habitual de linfócitos no sangue de pacientes com LCN3.

► Outras considerações

- Outras 8 formas de LCN foram associadas a mutações em outros genes. A princípio, as LCN foram classificadas por idade de apresentação clínica: LCN1, forma do lactente ou forma finlandesa do lactente, foi descrita pela primeira vez nessa população; LCN2 é a forma tardia do lactente; LCN3 é a forma juvenil; e LCN4 é a forma do adulto
- Com a identificação de defeitos moleculares, porém, as LCN agora são classificadas numericamente de acordo com o defeito gênico. LCN1 é a LCN causada por mutação no gene *PPT1*, qualquer que seja a idade de início.

► Leitura sugerida

International Batten Disease Consortium. Isolation of a novel gene underlying Batten disease, CLN3. *Cell.* 1995;82: 949–957.

Mole SE, Williams RE, Goebel HH. Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurogenetics.* 2005;6:107–126.

Doença de célula I (mucopolidose II)

► Definição

- A doença da célula I resulta de deficiência autossômica recessiva da atividade da enzima N-acetilglucosamina 1-fosfotransferase, que causa a deficiência de múltiplas enzimas lisossômicas
- As manifestações clínicas assemelham-se as da síndrome de Hurler, mas sem alterações da córnea nem aumento do nível de mucopolissacarídeos na urina. Luxação congênita do quadril, deformidades torácicas, hérnia inguinal e hiperplasia gengival são evidentes logo após o nascimento.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Análise da sequência do gene da N-acetilglucosamina-1-fosfotransferase.

► Leitura sugerida

Canfield WM, Bao M, Pan J, et al. Mucopolidose II and mucopolidose IIIA are caused by mutations in the GlcNAc-phosphotransferase alpha/beta gene on chromosome 12p. (Abstract.) *Am J Hum Genet.* 1998;63:A15.

Tiede S, Storch S, Lubke T, et al. Mucopolidose II is caused by mutations in GNPTA encoding the alpha/beta GlcNAc-1-phosphotransferase. *Nature Med.* 2005;11:1109–1112.

Doença de Fabry (angioceratoma corporal difuso, doença de Anderson-Fabry)

► Definição

- A doença de Fabry é uma rara doença de depósito lisossômico recessiva e ligada ao X causada por deficiência de α -galactosidase A (α -gal A), com consequente acúmulo progressivo de globotriaosilceramida (Gb2) e glicoesfingolípídios relacionados no plasma e no endotélio vascular, levando à isquemia e ao infarto em vários órgãos (p. ex., rim, coração, cérebro, olho, nervos) e angioceratomas cutâneos característicos
- As mulheres heterozigotas podem ter manifestações leves ou graves da doença.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Dosagem de α -galactosidase nas hemácias em homens
- É possível fazer a análise da sequência do gene *GLA* (chrXq22). As mulheres devem ser submetidas ao teste de DNA
- Dosagem de globotriaosilceramida (Gb2): nível aumentado.

► Outras considerações

- Pode-se fazer terapia de reposição enzimática.
- Leitura sugerida

► Leitura sugerida

Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Nat Acad Sci.* 2008;105:2812–2817.

Doença de Farber

► Definição

- Também conhecida como deficiência de ceramidase, dismucopolissacaridose fibrocítica ou lipogranulomatose, trata-se de uma rara doença de armazenamento lipídico, de herança autossômica recessiva, causada por deficiência de ceramidase ácida (também conhecida como N-acil esfingosina amido-hidrolase)
- Essa deficiência enzimática prejudica a degradação dos glicolípídios (ceramidas), com consequente acúmulo de ceramidas e anormalidades nas articulações, no fígado, nos tecidos e no SNC.

► Classificação

- Tipo 1 (clássica): o diagnóstico pode ser feito quase de imediato ao se observar tríade de nódulos subcutâneos, artrite e acometimento da laringe
- Tipos 2 e 3: os pacientes sobrevivem por mais tempo. Aparentemente, não há acometimento do fígado nem do pulmão. Muitos têm inteligência normal e os achados *post mortem* sugerem que o acometimento do cérebro é limitado ou inexistente. Alguns pacientes com doença do tipo 3 sobrevivem em condição

relativamente estável quase até os 20 anos de idade

- Tipo 4: os pacientes apresentam hepatosplenomegalia e debilidade acentuada no período neonatal e todos morrem antes de 6 meses de idade. À necropsia, observa-se substancial infiltração histiocítica do fígado, do baço, dos pulmões, do timo e dos linfócitos
- Tipo 5: caracterizado principalmente por deterioração psicomotora a partir de 1 a 2,5 anos de idade.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Provas bioquímicas
 - Ensaio enzimático: ensaio de ceramidase ácida em fibroblastos cutâneos
 - Analito: com base no acréscimo do sulfatídeo ácido 14C-esteárico a cultura de células e verificação de acúmulo de ceramida radiomarcada nas células depois de 3 dias em cultura
 - O aspecto ao exame histológico é granulomatoso. No sistema nervoso, tanto os neurônios quanto as células gliais apresentam aumento de volume por material armazenado característico de mucopolissacarídeo ácido não sulfonado
- Teste molecular
 - Análise de sequência: análise de toda a região codificadora do gene *ASAH*.

► Leitura sugerida

Li CM, Park JH, He X, et al. The human acid ceramidase gene (ASAH): structure, chromosomal location, mutation analysis and expression. *Genomics*. 2000;62:223–231.
OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man, John Hopkins University: Farber Lipogranulomatosis (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>).

Doença de Gaucher

► Definição

- Trata-se do distúrbio de armazenamento lisossômico mais comum e é causado por deficiência de β-glicosidase ácida (glicocerebrosidase; GBA) com herança autossômica recessiva. A deficiência de GBA causa acúmulo do glicosíngolípido glicosilceramida nos lisossomos de macrófagos
- Nos descendentes de judeus asquenazes, a incidência de doença de Gaucher do tipo 1 é de aproximadamente 1 em 500 a 1.000 pessoas, e a frequência de portadores é de cerca de 1 em 15 indivíduos. Por outro lado, a doença de Gaucher é observada em apenas 1 em 50.000 a 100.000 pessoas na população em geral.

► Classificação

- O tipo 1 (não neuronopático) é a forma mais comum da doença e não acomete o SNC. As manifestações clínicas da doença de Gaucher tipo 1 são heterogêneas, observadas desde o 1º ano de vida até a vida adulta, e variam do acometimento muito leve até anormalidades sistêmicas rapidamente progressivas
- O tipo 2 é muito raro, rapidamente progressivo e afeta o encéfalo, além dos órgãos acometidos pelo tipo 1
- Tipo 3. Os sinais e sintomas surgem nos primeiros anos de vida e, além do acometimento do SNC, os sinais e sintomas são iguais aos observados no tipo 1.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Provas bioquímicas – ensaio enzimático: atividade da β-glicosilceramidase ácida em leucócitos (linfócitos) ou células cutâneas (fibroblastos). A superposição de valores da atividade da enzima GBA entre não portadores e portadores da doença de Gaucher faz com que a acurácia do teste enzimático como único método de identificação de portador seja de aproximadamente 90%
- Análises moleculares
 - Análise de mutação específica: disponível para quatro mutações comuns (N370S, L444P, 84GG, IVS2+1G >A), que representam aproximadamente 90% dos alelos causadores de doença na população de judeus asquenazes e 50 a 60% nas populações não judias. Em alguns laboratórios de análise são realizados exames para outras 7 mutações “raras” (V394L, D409H, D409V, R463C, R463H, R496H e uma deleção de 55 pares de bases no éxon 9)
 - Análise de sequência: análise de toda a região codificadora ou éxons. Já foram descritas mais de 150 mutações do gene GBA. Indivíduos não judeus com a doença de Gaucher tendem a ser heterozigotos compostos com uma mutação comum.

► Leitura sugerida

Beutler E, Nguyen NJ, Henneberger MW, et al. Gaucher disease: gene frequencies in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet*. 1993;52(1):85–88.

Horowitz M, Pasmanik-Chor M, Borochowitz Z, et al. Prevalence of glucocerebrosidase mutations in the Israeli Ashkenazi Jewish population. *Hum Mutat*. 1998;12(4):240–244. Erratum in: *Hum Mutat*. 1999;13(3):255.

Tsuji S, Choudary PV, Martin BM, et al. A mutation in the human glucocerebrosidase gene in neuronopathic Gaucher disease. *N Engl J Med*. 1987;361:570–575.

Doença de Krabbe (leucodistrofia de células globoides)

► Definição

- Trata-se de um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações no gene da galactosilceramidase (*GALC*) com comprometimento da substância branca do SNC e do sistema nervoso periférico
- Embora a doença se apresente nos primeiros 6 meses de vida na maioria dos pacientes (doença do “lactente” ou “clássica”); algumas vezes apresenta-se mais tarde, inclusive na vida adulta.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Provas bioquímicas – ensaio enzimático: há deficiência da atividade de *GALC* (0 a 5% do normal) em leucócitos isolados do sangue total heparinizado ou em cultura de fibroblastos cutâneos. No entanto, a medida da atividade enzimática de *GALC* para detecção de portador não é confiável em razão da grande variedade de atividades enzimáticas observada em portadores e não portadores
- Análises moleculares
 - Análise de mutação específica: a mutação 809G > A é encontrada com frequência em indivíduos com a forma de início tardio da doença de Krabbe
 - Análise da sequência de toda a região codificadora, limites íntron-éxon e região 5 não traduzida: detecta 100% de polimorfismos e mutações causadores de doença
 - Análise de deleção/duplicação: já foram detectadas deleções de um ou mais éxons. Uma deleção de 30 kb é responsável por aproximadamente 45% dos alelos mutantes em pessoas de ascendência europeia e 35% dos alelos mutantes em indivíduos de origem mexicana com doença de Krabbe do lactente.

► Outras considerações

- A biopsia da conjuntiva mostra células de Schwann intumescidas. Na biopsia do encéfalo é encontrada infiltração generalizada por células globoides peculiares contendo inclusões multinucleadas na substância branca em razão do acúmulo de galactosilceramida; também há perda difusa de mielina e gliose astrocítica acentuada
- A eletroforese de proteínas do LCE mostra aumento de albumina e α-globulina e diminuição de β e γ-globulina (como na leucodistrofia metacromática).

► Leitura sugerida

Svennerholm L, Vanier MT, Hakansson G, Mansson JE. Use of leukocytes in diagnosis of Krabbe disease and detection of carriers. *Clin Chim Acta*. 1981;112:333–342.

Wenger DA, Rafi MA, Luzi P, et al. Krabbe disease: genetic aspects and progress toward therapy. *Molec Gen Metab*. 2000;70:1–9.

Wenger DA, Sattler M, Hiatt W. Globoid cell leukodystrophy: deficiency of lactosyl ceramide beta-galactosidase. *Proc Nat Acad Sci*. 1974;71:854–857.

Doença de Niemann-Pick, tipos A e B

► Definição e classificação

- A doença de Niemann-Pick (DNP), tipos A e B, é uma síndrome autossômica recessiva resultante da deficiência de esfingomielinase ácida (ASM) (esfingomielina fosfodiesterase) e subsequente acúmulo de esfingomielina em lisossomos do sistema macrófagos-monócitos nas células e nos tecidos
 - O tipo A (DNP-A) é neuronopático com morte na primeira fase da infância
 - O tipo B (DNP-B) é não neuronopático.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Provas bioquímicas: atividade da enzima ASM ácida determinada em linfócitos do sangue periférico ou em cultura de fibroblastos cutâneos; atividade enzimática < 10% em comparação com controles normais é diagnóstica de deficiência de ASM. No entanto, há relatos de que indivíduos com mutação Q292K do gene *SMPDI* podem ter atividade enzimática aparentemente normal quando se usa substrato artificial
- O exame da medula óssea mostra macrófagos repletos de lipídios. No entanto, esse procedimento é desnecessário para o diagnóstico e só deve ser realizado se houver indicações clínicas específicas
- Provas moleculares
 - A análise da sequência de *SMPDI* detecta mutações em 99% das pessoas com deficiência de ASM confirmada por técnicas enzimáticas. Já foram publicadas mais de 100 mutações causadoras de deficiência de ASM
 - Análise de mutação específica
 - As mutações DNP-A são mais prevalentes na população de judeus asquenazes, na qual a frequência combinada de portadores das 3 mutações comuns do gene *SMPDI* varia entre 1:80 e 1:100. Três mutações (R496L, L302P, fsP330) representam aproximadamente 90% dos alelos causadores de DNP-A em descendentes de judeus asquenazes.
 - As mutações da DNP-B são pan-étnicas. Uma mutação p.R608del (também conhecida como deltaR608) é responsável por quase 90% dos alelos mutantes causadores de DNP-B em indivíduos do norte da África (Tunísia, Argélia e Marrocos), 100% dos alelos mutantes causadores de DNP-B na ilha Gran Canária e cerca de 20 a 30% dos alelos mutantes da DNP tipo B em descendentes do norte da África nos EUA.

► Leitura sugerida

Brady RO, Kanfer JN, Mock MB, Fredrickson DS. The metabolism of sphingomyelin. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Niemann-Pick disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1966;55(2):366–369.

McGovern MM, Schuchman EH. Acid sphingomyelinase deficiency. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2006 Dec 07 [updated 2009 Jun 25].

Doença de Niemann-Pick, tipo C

► Definição e classificação

- A doença de Niemann-Pick tipo C (DNP-C) é um distúrbio de armazenamento lipídico autossômico recessivo causado por mutações dos genes *NPCI* ou *NPC2* associados ao tráfego de lipídios, sobretudo de colesterol, oriundos dos endossomos tardios ou lisossomos; é caracterizada por neurodegeneração progressiva
 - A DNP do tipo C1, responsável por 95% dos casos de DNP-C, é causada por mutações do gene *NPCI*
 - A DNP do tipo C2, responsável por 5% dos casos de DNP-C, é causada por mutações do gene *NPC2*
- Além disso, o termo DNP do tipo D, usado na edição anterior deste livro, descreve um isolado genético da Nova Escócia que é indistinguível, no que tange às características bioquímicas e clínicas, da DNP-C e também é causado por mutação do gene *NPCI*. Portanto, a DNP tipo D atualmente é denominada DNP do tipo C1.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Provas bioquímicas
 - O diagnóstico de DNP-C é confirmado por demonstração de diminuição da esterificação do colesterol exógeno em cultura de fibroblastos ou por técnica citológica – coloração por filipina – para mostrar o acúmulo intracelular de colesterol em cultura de fibroblastos
 - Nota: esses métodos não são confiáveis para o teste de portador em razão da significativa superposição de resultados entre pacientes e controles
- Histologia: atualmente é rara a necessidade de biópsia de tecidos e análise de lipídios teciduais. Esses exames incluem exame de medula óssea, baço e fígado, que contêm células espumosas (macrófagos com acúmulo de lipídios); em casos avançados podem-se observar histiócitos de coloração azul-marinho na medula óssea
- Microscopia eletrônica: podem ser encontrados corpúsculos citoplasmáticos polimórficos na pele, nos neurônios retais, no fígado ou no encéfalo
- Exame de imagem: a RM do encéfalo geralmente é normal até os estágios avançados da doença. Nessa fase, podem-se observar atrofia acentuada da parte superior/anterior do verme do cerebelo, adelgaçamento do corpo caloso e atrofia cerebral leve. Também pode haver aumento de sinal na substância branca periatrinal, o que reflete desmielinização secundária. A espectroscopia por ressonância magnética pode ser mais sensível na DNP-C que a RM clássica
- Métodos moleculares
 - Análise da sequência: detecta 80 a 90% das mutações do gene *NPCI* e quase todas as mutações do gene *NPC2*. Há aproximadamente 200 mutações descritas na DNP-C1. A maioria das pessoas afetadas com DNP-C1 tem mutações exclusivas de sua família
 - Análise de deleção/duplicação: poucas deleções parciais e totais do gene foram descritas na DNP-C1. Não há relato de grandes inserções ou deleções na DNP-C2.

► Outras considerações

- Alguns pacientes apresentam icterícia colestática. Na medula óssea são encontradas células espumosas de Niemann-Pick e os histiócitos “azul-marinho” com aparência histoquímica e ultraestrutural típica
- Na forma com início na infância, geralmente há morte entre 5 e 15 anos. Também há relato de formas surgidas na vida adulta, com início insidioso e avanço mais lento.

► Leitura sugerida

Argoff CE, Kaneski CR, Blanchette-Mackie EJ, et al. Type C Niemann-Pick disease: documentation of abnormal LDL processing in lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;171:38–45.

Patterson M. Niemann-Pick disease type C. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2000 Jan 26 [updated 2008 Jul 22].

Doença de Tay-Sachs (gangliosidose GM2 tipo I; deficiência de hexosaminidase A)

► Definição

- A doença de Tay-Sachs é uma doença autossômica recessiva (cromossomo 15) de armazenamento lisossômico causada por mutações na subunidade alfa do gene da hexosaminidase A (*HEXA*). Ocorre predominantemente em judeus asquenazes, franco-canadenses e cajuns
- Trata-se de um distúrbio neurológico progressivo caracterizado, nas formas clássicas do lactente, por deterioração psicomotora, cegueira, mácula em vermelho-cereja e resposta de extensão exagerada ao som, geralmente com morte até os 2 anos de idade; há uma forma juvenil (com morte até os 15 anos de idade) e uma forma crônica em adultos.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Ensaio enzimático para HEXA no soro, no plasma, nos leucócitos e na cultura de células amnióticas e fibroblastos cutâneos
- Sequenciamento para análise de mutações
- Acúmulo encefálico de gangliosídeo GM₂.

► Outras considerações

- A mácula em vermelho-cereja só ocorre na forma do lactente
- Os alelos de pseudodeficiência 739C-T e 745C-T reduziram a atividade de HEXA, mas não causaram doença; o nível sérico de fosfatase ácida é normal.

► Leitura sugerida

De Braekeleer M, Hechtman P, Andermann E, Kaplan F. The French Canadian Tay-Sachs disease deletion mutation: identification of probable founders. *Hum Genet.* 1992;89:83–87.

Doença de Wolman

► Definição

- Trata-se de um distúrbio autossômico recessivo causado por deficiência da atividade de lipase ácida lisossômica (LIPA; LAL), causando acúmulo de colesterol total e triglicerídios nos tecidos de todo o corpo
- Aparentemente, os 2 principais distúrbios, a doença de Wolman do lactente – que é grave – e a doença de armazenamento de ésteres do colesterol de início tardio – mais leve –, são causados por mutações em diferentes partes do gene LIPA.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Análise da sequência do gene LIPA para pesquisa de mutações
- Ensaio da atividade de lipase ácida em leucócitos, cultura de fibroblastos ou cultura de amniócitos.

► Outras considerações

- O esfregaço do sangue periférico mostra proeminente vacuolação (no núcleo e no citoplasma) dos leucócitos. As anormalidades nas provas de função hepática são causadas por acúmulo de lipídios
- Há diminuição da função do córtex suprarrenal com calcificação difusa à TC.

► Leitura sugerida

Anderson RA, Byrum RS, Coates PM, Sando GN. Mutations at the lysosomal acid cholesteryl ester hydrolase gene locus in Wolman disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:2718–2722.

Assmann G, Fredrickson DS. Acid lipase deficiency (Wolman's disease and cholesteryl ester storage disease). In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, et al., eds. *Metabolic Basis of Inherited Disease.* 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1983:803–819.

Doença do armazenamento de glicogênio do tipo I (deficiência de glicose-6-fosfatase, doença de von Gierke)

► Definição

- A doença do armazenamento de glicogênio (DAG) do tipo I é o distúrbio mais comum do armazenamento de glicogênio. Essa doença genética é causada por deficiência da enzima glicose-6-fosfatase (tipo Ia) ou de um transportador glicose-6-fosfato-translocase (tipo Ib)
- A ausência de atividade catalítica de glicose-6-fosfatase ou da atividade de glicose-6-fosfato-translocase no fígado causa conversão inadequada de glicose-6-fosfato em glicose pelos processos normais de glicogenólise e gliconeogênese, resultando em hipoglicemia, acidose láctica, hiperuricemia, hiperlipidemia, hepatomegalia e nefromegalia.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Análise química
 - Concentração sanguínea de glicose em jejum < 60 mg/dℓ (intervalo de referência: 70 a 120 mg/dℓ)
 - Nível sanguíneo de lactato > 2,5 mmol/ℓ (intervalo de referência: 0,5 a 2,2 mmol/ℓ)
 - Nível sanguíneo de ácido úrico > 5,0 mg/dℓ (intervalo de referência: 2,0 a 5,0 mg/dℓ)
 - Triglicerídios > 250 mg/dℓ (intervalo de referência: 15 a 200 mg/dℓ)
 - Colesterol > 200 mg/dℓ (intervalo de referência: 100 a 200 mg/dℓ)
- Provas bioquímicas
 - Atividade da enzima glicose-6-fosfatase no fígado: na maioria das pessoas com doença do tipo Ia, a atividade da glicose-6-fosfatase é < 10% (o normal é 3,50 ± 0,8 μmol/min/g de tecido). Em raros indivíduos com maior atividade residual da enzima e quadro clínico mais leve, a atividade pode ser mais alta (> 1,0 μmol/min/g de tecido)
 - Atividade da glicose-6-fosfato translocase (transportador): a maioria dos laboratórios de análises clínicas não oferece esse ensaio da atividade enzimática porque geralmente é necessário usar fígado fresco (não congelado) para a acurácia do ensaio
- Análises moleculares
 - Os 2 genes associados à doença do tipo I são *G6PC* (tipo Ia) e *SLC37A4* (tipo Ib). As mutações de *G6PC* (tipo Ia) são responsáveis por 80% dos casos de DAG tipo I e as mutações de *SLC37A4* (tipo Ib) são responsáveis por 20% dos casos de DAG tipo I
 - Análise de mutação específica
 - Gene *G6PC*: Arg83Cys e Gln347X ou conjuntos maiores de mutações
 - Gene *SLC37A4*: Trp118Arg, 1042_1043delCT e Gly339Cys
 - Análise da sequência do gene
 - *G6PC*: detecta mutações em até 100% das pessoas afetadas em algumas populações homogêneas, mas em população mistas (p. ex., nos EUA) a taxa de detecção é de aproximadamente 94%
 - *SLC37A4*: detecta mutações em até 100% das pessoas afetadas em algumas populações homogêneas, mas em populações mistas (p. ex., nos EUA) a frequência de detecção pode ser menor porque ambas as mutações podem não ser detectadas em alguns indivíduos.

► Leitura sugerida

Bali DS, Chen YT. Glycogen storage disease type I. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993–2006 Apr 19 [updated 2008 Sep 02].

Ekstein J, Rubin BY, Anderson SL, et al. Mutation frequencies for glycogen storage disease Ia in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Med Genet.* 2004;129A:162–164.

Doença do armazenamento de glicogênio do tipo II (doença de Pompe; deficiência de alfa-glicosidase ácida; deficiência de maltase ácida)

► Definição

- A doença do armazenamento de glicogênio (DAG) do tipo II é um distúrbio autossômico recessivo que causa deficiência ou disfunção da hidrolase lisossômica alfa-glicosidase ácida (GAA)
- Esse defeito enzimático ocasiona acúmulo lisossômico de glicogênio em vários tecidos, principalmente no tecido cardíaco e no músculo esquelético.

► Classificação

- Forma clássica do lactente: pode ser notada durante a vida intrauterina, mas na maioria das vezes apresenta-se no 1^o mês de vida com hipotonia, atraso motor/fraqueza muscular, cardiomegalia e miocardiopatia hipertrófica, dificuldade de alimentação, atraso do crescimento, angústia respiratória e perda auditiva
- Forma não clássica do lactente: geralmente apresenta-se no 1^o ano de vida com atraso motor e/ou fraqueza muscular lentamente progressiva
- A forma tardia (ou seja, início na criança, no jovem e no adulto) é caracterizada por fraqueza muscular proximal e insuficiência respiratória sem acometimento cardíaco; esses pacientes podem ter atividade residual de GAA < 40% do normal quando medida em fibroblastos cutâneos.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Análise química
 - Nível sérico de CK: elevado até 2.000 UI/ℓ (normal: 60 a 305 UI/ℓ) na forma clássica do lactente e nas variantes infantil e juvenil, mas pode ser normal na doença com início na vida adulta. No entanto, como a concentração sérica de CK está elevada em muitos outros distúrbios, esse exame é inespecífico
 - Oligossacarídeos urinários: a elevação de determinado tetrassacarídeo de glicose na urina é extremamente sensível na doença de Pompe, mas também é observada em outras doenças de armazenamento de glicogênio. Além disso, podem ser normais na doença de início tardio
- Provas bioquímicas
 - Atividade da enzima GAA em cultura de fibroblastos cutâneos, no sangue total ou em amostras de sangue seco (é preferível a confirmação por outro método)
 - A atividade < 1% de controles normais (deficiência completa) está associada à doença de Pompe clássica do lactente
 - A atividade de 2 a 40% de controles normais (deficiência parcial) está associada à forma não clássica do lactente e à forma de início tardio
 - Biopsia muscular: o armazenamento de glicogênio pode ser observado nos lisossomos de células musculares como vacúolos de variados graus corados positivamente pelo ácido periódico de Schiff (PAS). Entretanto, 20 a 30% das pessoas com DAG do tipo II com deficiência enzimática parcial documentada não apresentam essas alterações musculares específicas
- Análises moleculares: *GAA* é o único gene reconhecidamente associado à DAG II
 - Análise de mutação específica: dependendo da etnia e do fenótipo, pode-se fazer o teste para uma das 3 mutações comuns – Asp645Glu, Arg854X e IVS1-13T >G – antes da análise completa da sequência
 - Análise da sequência do gene: em 83 a 93% das pessoas com redução ou ausência confirmada da atividade da enzima GAA, é possível detectar 2 mutações por sequenciamento do DNA genômico
 - Análise de deleção/duplicação: a deleção do éxon 18 foi observada em aproximadamente 5 a 7% dos alelos; raramente se observaram deleções de um ou mais éxons.

► Outras considerações

- A observação histoquímica de depósitos de glicogênio no músculo respalda o diagnóstico de distúrbio de armazenamento de glicogênio, mas não é específica de doença de Pompe
- A elevação dos níveis de CK, AST, ALT e LDH pode ser útil na avaliação inicial de um paciente, mas tem de ser considerada inespecífica.

► Leitura sugerida

ACMG Work Group on Management of Pompe Disease. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006;8(5):382.

Tinkle BT, Leslie N. Glycogen storage disease type II (Pompe Disease). In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2007 Aug 31 [updated 2010 Aug 12].

Gangliosidose GM₁ (doença de Landing, lipidose infantil tardia sistêmica)

► Definição

- A gangliosidose GM₁ é uma doença do armazenamento lisossômico de herança autossômica recessiva e caracterizada por acúmulo de substratos gangliosídios nos lisossomos
- Clinicamente, os pacientes apresentam graus variáveis de neurodegeneração e anormalidades ósseas.

► Classificação

Existem 3 variantes clínicas principais classificadas por intensidade e atividade residual variável de betagalactosidase

- O tipo I, ou forma do lactente, cursa com rápida deterioração psicomotora a partir de 6 meses de idade, acometimento generalizado do SNC, hepatosplenomegalia, dismorfismo facial, mácula em vermelho-cereja, displasia óssea e morte precoce
- O tipo II, ou forma tardia do lactente/juvenil, apresenta-se entre 7 meses e 3 anos de idade, com acometimento generalizado do SNC, deterioração psicomotora, crises convulsivas, acometimento ósseo localizado e sobrevivida até a infância. Geralmente não há hepatosplenomegalia nem mácula em vermelho-cereja
- O tipo III, ou forma adulta/crônica, apresenta-se dos 3 aos 30 anos de idade, e é caracterizado por acometimento localizado ósseo e do SNC, como distonia ou distúrbios da marcha ou da fala. A intensidade do acometimento é inversamente proporcional à atividade enzimática residual.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Ensaio da enzima betagalactosidase ácida lisossômica em leucócitos, cultura de fibroblastos ou encéfalo
- Diagnóstico pré-natal por ensaio enzimático em cultura de células do líquido amniótico ou por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) de oligossacarídeos galactosil no líquido amniótico
- Análise da sequência de mutações gênicas.

► Outras considerações

- A biopsia de tecido ou cultura de medula óssea ou fibroblastos cutâneos mostra acúmulo de gangliosídeo GM₁

- Também pode mostrar acúmulo de GM₁ no encéfalo e nas vísceras, e de mucopolissacarídeos nas vísceras.

► **Leitura sugerida**

Suzuki Y, Oshima A, Nanba E. Beta-galactosidase deficiency (beta-galactosidosis): GM1 gangliosidosis and Morquio B disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol. II. 8th ed. New York: McGraw- Hill; 2001:3775–3809.

Leucodistrofia metacromática

► **Definição**

- A leucodistrofia metacromática é uma lipidose autossômica recessiva rara causada por deficiência de arilsulfatase A (ARSA)
- Existem as formas do lactente e do adulto, e a incapacidade de degradar esfingolipídios, sulfatídios ou galactosilceramida resulta em acúmulo de sulfatídio. As leucodistrofias metacromáticas compreendem vários distúrbios alélicos, entre eles as formas tardia do lactente, juvenil e adulta; a deficiência parcial de cerebrosídeo e a pseudodeficiência de arilsulfatase A; e 2 formas não alélicas: leucodistrofia metacromática causada por deficiência de saposina B e deficiência múltipla de sulfatase ou sulfatidose juvenil, distúrbio que combina características de uma mucopolissacaridose e de leucodistrofia metacromática.

► **Exames relevantes**

- Provas bioquímicas
 - Atividade de ARSA: em leucócitos ou em cultura de fibroblastos ou amniócitos; < 10% da atividade enzimática em comparação com controles normais é sugestivo de leucodistrofia metacromática. No entanto, esse teste não é diagnóstico em razão da possível pseudodeficiência de ARSA, isto é, 5 a 20% dos controles normais. É difícil distinguir entre a pseudodeficiência e a verdadeira deficiência de ARSA por provas bioquímicas. Portanto, é preciso usar um dos outros exames para confirmar o diagnóstico
 - Excreção urinária de sulfatídios: medida por cromatografia em camada fina, HPLC e/ou espectrometria de massa. A quantidade de sulfatídios na leucodistrofia metacromática é 10 a 100 vezes maior que em controles. A referência usada para excreção urinária de sulfatídio é a excreção urinária em 24 h ou outro componente da urina, como creatinina (que é uma função da massa muscular) ou esfingomielina (abordagem mais recente)
 - Depósitos lipídicos metacromáticos em biopsia do nervo ou do encéfalo: técnica altamente invasiva usada apenas em circunstâncias excepcionais (como a confirmação de um diagnóstico pré-natal de leucodistrofia metacromática após interrupção da gravidez)
- Métodos moleculares
 - Análise de mutação específica: as 4 principais mutações testadas são c.459+1G>A, c.1204+ 1G>A, Pro426Leu e Ile179Ser. Essas 4 mutações constituem 25 a 50% das mutações de ARSA em populações da Europa e da América do Norte. As variantes de pseudodeficiência (PD-ARSA) são polimorfismos comuns que resultam em atividade enzimática menor que a média, mas suficiente para evitar o acúmulo de sulfatídio e, portanto, não causam LDM. As 2 mutações de PD-ARSA testadas com maior frequência são mutações de sentido trocado: mutação c.1049A>G e a mutação do sítio de poliadenilação c.1524+ 96A>G
 - Análise de mutação na sequência do gene: são descritas > 150 mutações no gene *ARSA* associadas à deficiência de arilsulfatase A. Espera-se que o sequenciamento detecte 97% das mutações de ARSA, inclusive pequenas deleções, inserções e inversões nos éxons
 - Análise de deleção/duplicação: a deleção do gene é rara; não há casos conhecidos de duplicação completa do gene. Há relato de um caso de quimera dispérmico no qual foram obtidos 2 genes ARSA do pai, um com mutação causadora de leucodistrofia metacromática e o outro normal.

► **Valor diagnóstico**

- A ausência de atividade de ARSA na urina é útil no diagnóstico precoce
- O sulfato de queratana está elevado na urina (com frequência, 2 a 3 vezes acima do normal)
- O sedimento urinário pode conter lipídios metacromáticos (resultantes da decomposição dos produtos mielínicos).

► **Outras considerações**

- A demonstração de acúmulo de sulfatídio metacromático em biopsia do nervo dental ou sural corada com cresil violeta confirma o diagnóstico; também há acúmulo no encéfalo, no rim e no fígado
- A pseudodeficiência de arilsulfatase A é um distúrbio de aparente deficiência da enzima ARSA e da atividade da cerebrosídeo sulfatase nos leucócitos de pessoas com anormalidades neurológicas em uma família com leucodistrofia metacromática
- A biopsia da conjuntiva mostra inclusões metacromáticas nas células de Schwann.

► **Leitura sugerida**

Polten A, Fluharty AL, Fluharty CB, et al. Molecular basis of different forms of metachromatic leukodystrophy. *N Eng J Med*. 1991;324:18–22.

Mucopolidose III (deficiência de N-acetilglicosaminilfosfotransferase, pseudodistrofia de Hurler)

► **Definição**

- A mucopolidose III alfa/beta (pseudopolidistrofia de Hurler clássica) é causada por mutação no gene codificador do gene precursor de subunidades alfa/beta da GLcNAc-fosfotransferase (GNPTAB)
- As manifestações clínicas da mucopolidose III autossômica recessiva assemelham-se às da síndrome de Hurler, porém sem aumento dos níveis urinários de polissacarídeos em razão de um defeito de reconhecimento ou da catálise e captação de algumas enzimas lisossômicas por deficiência da atividade de N-acetilglucosamina-1-transferase.

► **Exames relevantes e valor diagnóstico**

- Ensaio enzimático em fibroblastos ou leucócitos
- Análise da sequência do gene *GNPTAB*.

► **Outras considerações**

- A mucopolidose II alfa/beta, ou doença da célula I, também é causada por mutações no gene *GNPTAB*
- A mucopolidose II foi renomeada mucopolidose II alfa/beta, a mucopolidose IIIA foi renomeada mucopolidose III alfa/beta e a mucopolidose IIIC foi renomeada mucopolidose III gama.

► **Leitura sugerida**

Bargal R, Zeigler M, Abu-Libdeh B, et al. When mucopolidosis III meets mucopolidosis II: GNPTA gene mutations in 24 patients. *Molec Genet Metab*. 2006;88:359–363.

Síndrome de Hunter (mucopolissacaridose II)

► **Definição**

- A mucopolissacaridose II é causada por deficiência de iduronato sulfatase, que resulta na formação de depósitos teciduais de mucopolissacarídeos e excreção

urinária de grande quantidade de sulfato de condroitina B e sulfato de heparitina

- Esse tipo de mucopolissacaridose ligada ao X é diferente da mucopolissacaridose I por ser, na média, menos grave e não causar opacidade da córnea. As características são disostose com nanismo, traços faciais grosseiros, hepatosplenomegalia por depósitos de mucopolissacarídeos, distúrbios cardiovasculares por depósitos de mucopolissacarídeos na túnica íntima, surdez e excreção de grande quantidade de sulfato de condroitina B e sulfato de heparitina na urina.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Avaliação do total de glicosaminoglicanas na urina e acúmulo de sulfato de queratana nos tecidos
- O diagnóstico definitivo é feito por ensaio da enzima iduronato 2-sulfatase em fibroblastos cultivados, leucócitos, amniócitos ou vilosidades coriônicas
- Análise da sequência do gene da iduronato-2-sulfatase.

► Outras considerações

- A síndrome de Hunter é clinicamente semelhante à síndrome de Hurler, porém as manifestações são mais leves, sem opacidade da córnea. O soro materno apresenta atividade aumentada de iduronato sulfatase quando o feto é normal ou heterozigoto, mas essa elevação não ocorre quando o feto tem síndrome de Hunter.

► Leitura sugerida

Jonsson JJ, Aronovich EL, Braun SE, Whitley CB. Molecular diagnosis of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) by automated sequencing and computer-assisted interpretation: toward mutation mapping of the iduronate-2-sulfatase gene. *Am J Hum Genet.* 1995;56:597–607.

Síndrome de Hurler (mucopolissacaridose IH)

► Definição

- A síndrome de Hurler é um distúrbio hereditário autossômico causado por mutações no gene codificador de alfa-L-iduronidase que hidrolisa os resíduos terminais de ácido alfa-L-idurônico do sulfato de dermatana e sulfato de heparana, duas glicosaminoglicanas. O acúmulo de glicosaminoglicanas parcialmente degradadas interfere na função de células, tecidos e órgãos
- A deficiência de alfa-L-iduronidase pode ocasionar acometimento fenotípico muito variado com três principais distúrbios clínicos reconhecidos: síndromes de Hurler (mucopolissacaridose IH), de Scheie (mucopolissacaridose IS) e de Hurler-Scheie (mucopolissacaridose IH/S). As síndromes de Hurler e Scheie são os fenótipos nas extremidades grave e leve do espectro clínico da mucopolissacaridose I, respectivamente, e a síndrome de Hurler-Scheie tem expressão fenotípica intermediária.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Excreção urinária de glicosaminoglicanas
- O diagnóstico definitivo é feito por ensaio da enzima alfa-L-iduronidase com uso de substratos artificiais (fluorogênicos ou cromogênicos) em fibroblastos cultivados, leucócitos, amniócitos ou vilosidades coriônicas
- Análise da sequência do gene IDUA.

► Leitura sugerida

Hall CW, Liebaers I, Di Natale P, Neufeld EF. Enzymic diagnosis of the genetic mucopolysaccharide storage disorders. *Methods Enzymol.* 1978;50:439–456.

Síndrome de Klinefelter

- Homens com o cariótipo 47,XXY têm fenótipo bem definido, conhecido como síndrome de Klinefelter
- Eles são altos e magros, com pernas longas. A aparência física é razoavelmente normal até a puberdade, quando surge o biotipo eunucoide característico. As características sexuais secundárias desenvolvem-se pouco e os testículos continuam pequenos, com azoospermia e subsequente infertilidade. Ginecomastia pode ser encontrada nessa síndrome. Há diminuição do QI nessa população de pacientes, e 2/3 têm problemas educacionais, sobretudo dislexia.

Síndrome de Lesch-Nyhan

► Definição

- A síndrome de Lesch-Nyhan é um distúrbio recessivo ligado ao X com ausência quase total de hipoxantina-guanina fosforribosil transferase (HGPRT), que catalisa a hipoxantina e a guanina em seus nucleotídeos, causada por mutações de *HPRT1* (Xq26-q27.s), com acúmulo de purinas
- Os homens afetados apresentam disfunção neurológica, distúrbios cognitivos e do comportamento (coreoatetose, retardo mental e tendência à automutilação) e superprodução de ácido úrico. As manifestações clínicas são decorrentes da gota secundária (tofos após 10 anos, cristalúria, hematúria, cálculos urinários, infecções urinárias, artrite gotosa e reação à colchicina). Os pacientes morrem de insuficiência renal até os 10 anos de idade se não forem tratados
- Observam-se cristais ou areia de coloração alaranjada nas fraldas do lactente.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- A razão urato:creatinina > 2,0 na urina é característica nos pacientes afetados do sexo masculino com menos de 10 anos, mas não é considerada diagnóstica. Nem a hiperuricosúria nem a hiperuricemia (ácido úrico sérico > 8 mg/dℓ; 600 a 1.000 mg/24 h em pacientes ≥ 15 kg) é específica para o diagnóstico
- A atividade enzimática da hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase (HPRT) em homens < 1,5% do normal em hemácias, fibroblastos cultivados, amniócitos ou linfoblastos é diagnóstica. O ensaio é possível em hemácias durante o uso de anticoagulante ou em amostras de sangue seco em papel de filtro. O ensaio enzimático é inútil em pacientes do sexo feminino
- A análise da sequência do gene *HPRT1* está disponível para uso clínico. Identificaram-se mais de 200 mutações (basicamente mutações de sentido trocado e sem sentido e pequenas deleções/inserções).

► Outras considerações

- Variantes com deficiência parcial de HGPRT mostram 0 a 50% de atividade normal em lisados de hemácias e > 1,2% em fibroblastos; há acúmulo de purinas, mas não há cristais de coloração alaranjada nas fraldas nem anormalidades do SNC ou do comportamento
- A probenecida e outros uricosúricos destinados a reduzir a concentração sérica de ácido úrico são contraindicados porque aumentam o aporte de ácido úrico ao sistema urinário e elevam o risco de anúria aguda por deposição de cristais de ácido úrico no sistema coletor renal.

► Leitura sugerida

Jinnah HA, Harris JC, Nyhan WL, O'Neill JP. The spectrum of mutations causing HPRT deficiency: an update. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2004;23:1153–1160.

Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med.* 1964;36:561–570.

Síndrome de Maroteaux-Lamy (mucopolissacaridose VI)

► Definição

- A mucopolissacaridose do tipo VI é um distúrbio do armazenamento lisossômico autossômico recessivo resultante da deficiência de arilsulfatase B (ARSB)
- As manifestações clínicas e sua intensidade são variáveis, mas geralmente incluem baixa estatura, hepatosplenomegalia, disostose múltipla, rigidez articular, opacidade corneana, anormalidades cardíacas e dismorfismo facial. A inteligência geralmente é normal.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Dosagem de N-acetilgalactosamina 4-sulfatase residual em fibroblastos
- Análise da sequência do gene *ARSB*.

► Leitura sugerida

Litjens T, Brooks DA, Peters C, et al. Identification, expression, and biochemical characterization of N-acetylgalactosamine-4-sulfatase mutations and relationship with clinical phenotype in MPS-VI patients. *Am J Hum Genet.* 1996;58:1127–1134.

Síndrome de Menkes

► Definição

- A síndrome de Menkes é um distúrbio do metabolismo do cobre com herança recessiva ligada ao X. É causada por mutações do gene codificador da ATPase transportadora de Cu²⁺, polipeptídeo alfa (ATP7A) que bloqueia o transporte de cobre das células da mucosa intestinal para o sangue, causando deficiência de cobre generalizada
- É uma síndrome de hipotermia neonatal, dificuldade de alimentação e, às vezes, icterícia prolongada; aos 2 a 3 meses, ocorrem crises convulsivas e o cabelo torna-se despigmentado e retorcido. A síndrome inclui ainda uma aparência facial surpreendente, deterioração mental progressiva, infecções, retardo do crescimento, morte nos primeiros meses de vida e alterações na lâmina elástica interna das artérias.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Nível de cobre diminuído no soro e no fígado; normal nas hemácias; nível de cobre aumentado no líquido amniótico, nos fibroblastos cultivados e nas células amnióticas
- Nível sérico de ceruloplasmina diminuído.

► Outras considerações

- Em geral, pode-se detectar o portador do gene da doença de Menkes por exame de vários fios de cabelo retirados de diferentes partes da cabeça à procura de *pili torti*
- As alterações das metafíses dos ossos longos assemelham-se ao escorbuto. A enzima oxidase do ácido ascórbico depende do cobre.

► Leitura sugerida

Moller LB, Bukrinsky JT, Molgaard A, et al. Identification and analysis of 21 novel disease-causing amino acid substitutions in the conserved part of ATP7A. *Hum Mutat.* 2005;26:84–93.

Síndrome de Morquio (mucopolissacaridose IV)

► Definição

- A síndrome de Morquio, mucopolissacaridose do tipo IVA, é uma doença do armazenamento lisossômico de herança autossômica recessiva e caracterizada por acúmulo intracelular de sulfato de queratana e 6-sulfato de condroitina
- As principais manifestações clínicas são baixa estatura, displasia óssea, anomalias dentárias e opacidade corneana. A inteligência é normal e não há acometimento direto do SNC, embora as alterações ósseas possam acarretar complicações neurológicas.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Ensaio enzimático em fibroblastos, leucócitos ou amniócitos
- Análise da sequência do gene *GALNS*.

► Leitura sugerida

Sukegawa K, Nakamura H, Kato Z, et al. Biochemical and structural analysis of missense mutations in N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase causing mucopolysaccharidosis IVA phenotypes. *Hum. Molec. Genet.* 2000;9:1283–1290.

Síndrome de Sanfilippo (mucopolissacaridose III, deficiência de heparana sulfatase)

► Definição

- A síndrome de Sanfilippo é uma doença de armazenamento lisossômico com herança autossômica recessiva decorrente da diminuição da degradação do sulfato de heparana
- As manifestações clínicas são transtorno mental grave com manifestações somáticas relativamente leves (mão em garra e visceromegalia moderadas, ausência ou pequeno grau de opacidade corneana ou alteração óssea [p. ex., vertebral]). A manifestação inicial pode ser hiperatividade acentuada, tendências destrutivas e outras anormalidades do comportamento em criança de 4 a 6 anos. O início das manifestações clínicas costuma ocorrer entre 2 e 6 anos; há degeneração neurológica grave na maioria dos pacientes entre 6 e 10 anos de idade, e geralmente há morte durante a 2ª ou 3ª década de vida. Em geral, o tipo A é o mais grave, com início precoce e avanço rápido de sintomas e menor sobrevida.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- A dosagem de sulfato de heparana na urina confirma o diagnóstico.

► Outras considerações

- A mucopolissacaridose III é dividida em quatro tipos, cada um deles causado pela deficiência de uma enzima diferente: heparana N-sulfatase (tipo A); alfa-N-acetilglicosaminidase (tipo B); acetil CoA:alfaglicosaminida acetiltransferase (tipo C) e N-acetilglicosamina 6-sulfatase (tipo D)
- Existe um modelo canino da síndrome de Sanfilippo tipo A em bassês.

► Leitura sugerida

Esposito S, Balzano N, Daniele A, et al. Heparan N-sulfatase gene: two novel mutations and transient expression of 15 defects. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1501:1–11.

Schmidt R, von Figura K, Paschke E, Kresse H. Sanfilippo's disease type A: sulfamidase activity in peripheral leukocytes of normal, heterozygous and homozygous individuals. *Clin Chim Acta.* 1977;80:7–16.

Síndrome de Turner (cariótipo 45,X e variantes)

► Definição

- A síndrome de Turner é conhecida como 45,X, embora aproximadamente 50% das pessoas com síndrome de Turner tenham uma variação desse cariótipo
- Cerca de 15% das pacientes têm um cromossomo X normal e um cromossomo X com anomalia estrutural. Aproximadamente 25 a 30% das pacientes são mosaicos com uma linhagem de células 45,X e uma segunda linhagem que pode conter, entre outros, dois cromossomos X normais (ou seja, 45,X/46,XX), um cromossomo X normal e outro anormal (ou seja, 45,X/46,X,i(Xq)) ou um cromossomo X e um cromossomo Y (ou seja, 45,X/46,XY).

► Quando suspeitar

- Várias anormalidades fenotípicas são patognômicas de síndrome de Turner. Os achados mais característicos são baixa estatura (abaixo de 150 cm) e disgenesia gonadal (geralmente gônadas em estria). O higroma cístico fetal é comum; é resultante de linfedema e leva ao surgimento de pescoço alado pós-natal
- Outras anomalias associadas são baixa linha de implantação posterior do cabelo, tórax em escudo com afastamento dos mamilos, ulna valga, anomalias cardíacas (frequentemente coarctação da aorta) e anomalias renais.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- A determinação do cariótipo de pacientes com síndrome de Turner é importante para a conduta clínica. Embora muitas manifestações da síndrome de Turner pareçam distribuídas aleatoriamente em relação às diferentes deleções em todo o cromossomo X, é possível fazer algumas correlações com o fenótipo. A maioria das pacientes com pontos de quebra distais a Xq25 tem poucas anormalidades, exceto amenorreia secundária esporádica ou menopausa prematura. A baixa estatura está quase sempre associada a deleções da porção distal do braço curto; é menos frequente nas deleções do braço longo
- A determinação da existência de material cromossômico Y é crucial porque aumenta o risco de gonadoblastoma em indivíduos com sexo reverso. Desse modo, devem ser realizados estudos moleculares para detecção de DNA do cromossomo Y. Além disso, existem casos raros com características de síndrome de Turner que apresentam cariótipo 46,XY com deleção de uma parte do cromossomo Y. Essas pessoas correm maior risco de gonadoblastoma.

► Leitura sugerida

Levilliers J, et al. Exchange of terminal portions of X- and Y-short arms in human XY females. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:2296–3000.

Therman E, Susman B. The similarity of phenotypic effects caused by Xp and Xq deletions in the human female: a hypothesis. *Hum Genet*. 1990;85:175–183.

Síndrome do X frágil (retardo mental/distúrbios relacionados com o gene FMR1)

► Definição

- A síndrome do X frágil é o tipo mais comum de retardo mental hereditário
- É causada por perda da função do gene *FMR1* no cromossomo X (Xq27.3). A maioria dos indivíduos afetados apresenta expansão de um trinucleotídeo CGG no gene *FMR1*; raramente há outras causas de mutação gênica com perda de função (mutações pontuais, deleções, metilação anormal do gene)
- Em geral, os homens portadores de expansão completa são afetados por retardo mental moderado; há alguma variação do grau de metilação no alelo expandido que acarreta certa variação do fenótipo. As mulheres portadoras de expansão completa costumam apresentar sintomas da doença, mas geralmente em uma forma mais leve. A pré-mutação (a expansão alélica é maior que o normal, mas menor que na expansão completa associada à síndrome do X frágil) está associada a aumento do risco de insuficiência ovariana prematura e pode causar síndrome de tremor e ataxia associada ao X frágil (FXTAS), um distúrbio neurodegenerativo de início tardio, que afeta principalmente portadores do sexo masculino.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Diagnóstico direto por análise de DNA usando *Southern blotting*, PCR e análise de metilação. Pode ser feito para diagnóstico pré-natal e pós-natal e para detectar portadores assintomáticos. O teste distingue os tamanhos dos alelos com mutação completa e pré-mutação
- Utilidade diagnóstica: identifica homens afetados e mulheres portadoras/afetadas
- Outros: é necessária a análise da sequência completa para detectar mutações raras com perda de função, como mutações pontuais/pequenas deleções. Os resultados de metilação de uma biópsia de vilosidades coriônicas podem ou não refletir com exatidão a situação da criança no futuro.

Trissomia do 13

► Definição

- É a 3ª trissomia autossômica viável mais comum
- O fenótipo clínico é grave com retardo mental acentuado e malformações do SNC, muitas vezes com holoprosencefalia e arrinencefalia. Há aborto espontâneo da maioria dos fetos com trissomia do 13; cerca de metade dos nascidos vivos morre no 1º mês de vida
- A trissomia do 13 geralmente é causada por não disjunção meiótica que resulta em cariótipo 47,XX (ou XY), +13 com risco de recorrência mínimo. O risco, como nas outras trissomias autossômicas, aumenta com o avanço da idade materna. Outras causas são a existência de uma translocação robertsoniana em combinação com 2 cópias livres do cromossomo 13. Nesses casos, um dos genitores frequentemente é portador balanceado da translocação robertsoniana
- O risco de recorrência é baixo, mas relevante, e depende da translocação robertsoniana específica e do sexo do genitor portador. Deve-se oferecer o diagnóstico pré-natal (análise cromossômica) a todos os portadores de translocação robertsoniana.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Rastreamento pré-natal: o rastreamento do soro materno não é aplicável para detecção de trissomia do 13. No entanto, as anormalidades fetais são relevantes e quase sempre detectadas por ultrassonografia no 2º ou 3º trimestres de gravidez
- Análise cromossômica: a análise cromossômica é diagnóstica da trissomia do 13 e pode ser feita nas vilosidades coriônicas, no líquido amniótico e no sangue periférico
- FISH: pode-se usar o FISH em interfase para rápida enumeração em amostras de vilosidades coriônicas, líquido amniótico e sangue periférico.

Trissomia do 18

► Definição

- É a segunda trissomia autossômica viável mais comum. Geralmente é esporádica e causada por não disjunção meiótica; há um risco mínimo de recorrência. O risco de trissomia do 18 aumenta com o avanço da idade materna
- Essa trissomia tem um fenótipo grave com retardo mental e retardo do crescimento. A atitude clássica de punhos cerrados pode ser detectada por ultrassonografia fetal. A maioria dos fetos com trissomia do 18 é abortada espontaneamente e cerca de 90% dos nascidos vivos morre no 1º ano.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Rastreamento no soro materno: o risco de trissomia do 18 pode ser calculado por rastreamento do soro materno no 1º ou 2º trimestres de gravidez. Como a trissomia do 18 é rara, as taxas de detecção não são tão precisas quanto na síndrome de Down, mas com uma taxa de 0,4% de resultados falso-positivos, as taxas de detecção variam de 60 a 80%
- Análise cromossômica: a análise cromossômica é diagnóstica de trissomia do 18 e pode ser feita em amostras de vilosidades coriônicas, líquido amniótico e sangue periférico
- FISH: pode-se usar o FISH em interfase para rápida enumeração em amostras de vilosidades coriônicas, líquido amniótico e sangue periférico.

► Definição

- É a trissomia autossômica viável mais comum
- As pessoas com síndrome de Down apresentam retardo mental moderado, aspectos dismórficos característicos, risco aumentado de leucemia e doença de Alzheimer precoce. As anomalias cardíacas são comuns
- O risco de trissomia do 21 aumenta com o avanço da idade materna.

► Etiologia

- A causa habitual é a não disjunção meiótica, que resulta em um cariótipo 47,XX (ou XY), + 21. Nesse caso, o risco de recorrência é baixo, cerca de 1% maior que o risco relacionado com a idade nas mulheres abaixo de 35 anos, e não há aumento relevante em relação ao risco relacionado com a idade nas mulheres com mais de 35 anos
- Outras causas são a ocorrência de translocação robertsoniana em combinação com 2 cópias livres do cromossomo 21. Muitas vezes nesses casos, um dos pais é portador balanceado da translocação robertsoniana. O risco de recorrência da trissomia do 21 depende da translocação robertsoniana específica e do sexo do genitor portador. Deve-se oferecer o diagnóstico pré-natal (análise cromossômica) a todos os portadores de translocação robertsoniana.

► Exames relevantes e valor diagnóstico

- Rastreamento materno pré-natal: o risco de trissomia do 21 pode ser calculado por técnicas de rastreamento no 1º, no 2º ou nos 2 trimestres da gravidez (integrado/sequencial) que incluem dosagem de analitos no soro materno e ultrassonografia fetal. As taxas de detecção variam de acordo com a modalidade de rastreamento e da taxa de resultados falso-positivos. O rastreamento no 2º trimestre da gravidez consegue detectar 80% das gestações afetadas com uma taxa de falso-positivos de 5%; os exames integrados são capazes de detectar 90% com uma taxa de 5% de falso-positivos
- Análise cromossômica: confirma o diagnóstico de trissomia do 21 e pode ser feita em amostras de vilosidades coriônicas, líquido amniótico e sangue periférico
- FISH: pode-se usar o FISH em interfase para rápida enumeração em amostras de vilosidades coriônicas, líquido amniótico e sangue periférico.

► GLOSSÁRIO DE TERMINOLOGIA DE MÉTODOS MOLECULARES

Amplificação de múltiplas sondas dependente de ligação (MLPA): detecta deleções e duplicações, determina com alta sensibilidade a quantidade de cópias de todos os éxons ou de éxons selecionados em um gene.

Amplificação mediada por transcrição (TMA): método de amplificação isotérmica de ácido nucleico específico que usa transcrição de RNA (usando RNA polimerase) e síntese de DNA (com transcriptase reversa) para produzir um RNA amplicon a partir de um ácido nucleico específico. A TMA pode ser usada para amplificar um RNA e um DNA e produz 100 a 1.000 cópias por ciclo, ao contrário da PCR e da LCR que produzem apenas 2 cópias por ciclo.

Análise cromossômica: oferece uma visão geral do genoma por exame microscópico do padrão de bandas de cromossomos mitóticos. É preciso que as células estejam em metáfase; portanto, é necessário *cultivar* células e interromper a metáfase quimicamente para obter cromossomos que possam ser visualizados. O tamanho mínimo para observação das anormalidades é de 5 a 10 Mb.

Análise de ligação: teste de polimorfismos da sequência de DNA (variantes normais) que estão próximos ou dentro de um gene de interesse para rastrear a herança de uma mutação causadora de doença.

Análise de mutação específica: pesquisa de uma ou mais mutações específicas.

Análise de polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição (RFLP): procedimento no qual a amostra de DNA é digerida em fragmentos menores por enzimas de restrição e os fragmentos resultantes são separados de acordo com seus comprimentos. A RFLP é usada para determinar mutações e para teste de paternidade.

Análise de sequência: determinação da sequência nucleotídica em uma amostra de DNA. O sequenciamento é um paradigma para detecção de análise de mutação de alterações de base única e microdeleções e/ou microinserções.

Análise do haplótipo: determinação do grau de associação a um traço de um grupo de *loci* intimamente ligados, como um grupo de genes que ocupam uma posição específica em um cromossomo que tende a ser herdado junto.

Análise química *invader*: constituída por duas reações isotérmicas simultâneas, uma reação primária que detecta mutação e uma reação secundária que amplifica o sinal. O sinal fluorescente é gerado pela clivagem de uma sonda oligonucleotídica sintética marcada com FRET.

Bead array: arranjo constituído de esferas direcionadas que são impregnadas com diferentes concentrações de corante fluorescente ou marcadas com algum tipo de código de barra. As esferas direcionadas possibilitam a identificação da ligação de oligonucleotídeos específicos à superfície da esfera. A combinação de oligonucleotídeo específico ligado a uma esfera específica é decodificada para determinar a existência ou não de uma sequência específica de DNA.

Cariótipo: pareamento ordenado de cromossomos que ajuda a detectar anormalidades.

Cromatografia líquida de alta eficiência desnaturante (DHPLC): método cromatográfico usado em larga escala para identificar variação de sequência. Possibilita a rápida detecção de mutações por formação de heterodúplex entre o DNA de tipo selvagem e mutante. É necessário sequenciamento do éxon para caracterizar a mutação.

Eletroforese em gel com gradiente de temperatura (TGGE): detecta alterações na sequência de DNA com base nas diferenças de energia necessárias para separação de fragmentos de DNA bifilamentar do mesmo tamanho em DNA unifilamentar durante eletroforese sobre gel de poliacrilamida usando apenas um gradiente de temperatura (DGGE também usa desnaturantes). É necessário um teste de confirmação para análise da mutação.

Eletroforese em gel com gradiente desnaturante (DGGE): detecta alterações na sequência de DNA com base nas diferenças de energia necessária para separação durante a eletroforese de fragmentos de DNA bifilamentar do mesmo tamanho em DNA unifilamentar sobre gel de poliacrilamida com gradiente de desnaturante (desnaturantes químicos como formamida e ureia) em altas temperaturas. Os fragmentos de DNA avançam através do gel de acordo com sua temperatura de fusão (desnaturação), que depende da razão entre pares de bases GC e AT que constituem determinado segmento de DNA. É necessário um teste de confirmação para análise de mutação.

Ensaio de ligação de oligonucleotídeos (OLA): método rápido, sensível e específico para detecção de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), com base na união de 2 sondas oligonucleotídicas adjacentes (oligonucleotídeos de captura e repórter) com uso de uma DNA ligase enquanto são aneladas a um DNA complementar específico. A detecção de um SNP ocorre pela capacidade da DNA ligase de unir sondas perfeitamente compatíveis a uma sequência-alvo complementar, enquanto um pareamento 3' errado na sonda de captura impede a ligação.

Enzimas de restrição (RE): parte do sistema usado por bactérias para se proteger contra vírus cortando o DNA em sequências específicas. Muitas RE são usadas para digerir o DNA em fragmentos específicos que podem ser usados para genotipagem.

Genoma: sequência de DNA completa, que contém todas as informações genéticas de um gameta, um indivíduo, uma população ou uma espécie.

Genômica: campo da genética associado aos estudos estruturais e funcionais do genoma.

Genotipagem: processo de determinação da constituição genética de um indivíduo, geralmente com métodos como PCR, sequenciamento de DNA, sondas ASO e hibridização em microarranjos ou esferas de DNA.

Hibridização genômica comparativa em arranjo (aCGH): técnica baseada em microarranjos (*microarrays*) para detectar anormalidades na quantidade de cópias do DNA (ou seja, ausência de segmentos dos cromossomos ou segmentos extras de cromossomos), capaz de detectar anormalidades menores que uma análise cromossômica tradicional, mas não detecta rearranjos cromossômicos balanceados, como as translocações. É usada como auxiliar ou substituta da análise cromossômica; não detecta mutações de um único gene.

Hibridização *in situ* fluorescente (FISH): hibridização molecular de uma sequência clonada marcada por substância fluorescente com cromossomos mitóticos ou com um núcleo em interfase. A técnica FISH é usada para analisar uma região específica do genoma, destinada a detectar rearranjos ou aberrações cromossômicas com tamanho mínimo de 100 kb.

A análise de tamanho de fragmento por fluorescência é um método para detecção de mutações/variantes que alteram o tamanho de um fragmento de DNA, como uma expansão ou contração de repetições consecutivas. O tamanho de fragmentos marcados com substância fluorescente, na PCR, é detectado por eletroforese capilar e interpretado por *software* de análise. É possível detectar corantes fluorescentes de várias cores em uma amostra. Um dos corantes é usado em um padrão de tamanho marcado, que é acrescentado em cada pista. O *software* de análise usa o padrão de tamanho para criar uma curva padronizada para cada pista, depois, determina o comprimento de cada fragmento marcado por corante comparando-o à curva padronizada para essa pista específica.

Hibridização reversa (LIPA [*line probe assay*]): o produto de PCR amplificado biotilado é hibridizado com oligonucleotídeos que são imobilizados como linhas paralelas sobre tiras de membrana (p. ex., nitrocelulose). O produto de PCR não hibridizado é lavado da tira, e um repórter, como o conjugado de estreptavidina

marcado com fosfatase alcalina, é ligado ao híbrido biotilado, seguido por observação do padrão de bandas no substrato cromogênico (como BCIP/NBT). A banda superior da tira de membrana geralmente contém um controle positivo.

Hibridização: usada para determinar o grau de identidade da sequência, bem como sequências específicas entre ácidos nucleicos, por interação de RNA ou DNA unifilamentar em solução ou com um componente imobilizado de modo que moléculas com sequências complementares semelhantes formem complexos denominados híbridos.

Microarranjo: hibridização de uma amostra de ácido nucleico (alvo) com um conjunto muito grande de sondas oligonucleotídicas, fixadas a um suporte sólido ou em solução, para determinar a sequência ou detectar variações de uma sequência ou expressão gênica ou para mapeamento gênico.

Northern blot: usado para estudar a expressão gênica por detecção de RNA com uma sonda de hibridização complementar, em parte ou totalmente, a uma amostra de RNA separada.

PCR em tempo real (PCR quantitativa): usada para determinar a quantidade de DNA ou de RNA mensageiro (mRNA) em amostra por uso de iniciadores específicos para a sequência, marcados com substância fluorescente, para determinar a quantidade relativa (entre tecidos ou em relação a um gene constitutivo [*housekeeping*]) ou absoluta de cópias de determinada sequência de DNA ou RNA em uma amostra. Mede-se a quantidade de produto amplificado em cada estágio durante o ciclo de PCR.

Pirossequenciamento: método para sequenciamento do DNA unifilamentar por síntese do filamento complementar ao longo dele, um par de bases de cada vez, e detecção da base acrescentada em cada etapa por detecção da atividade da DNA polimerase (enzima de síntese do DNA) com outra enzima quimioluminescente.

Polimorfismo de conformação de filamento único (SSCP): detecta alterações na sequência de DNA com base em diferenças da mobilidade eletroforética em condições não desnaturantes e temperatura constante. O método pode ser usado para rastreamento de mutação, mas requer confirmação da mutação por outro método como sequenciamento.

Polimorfismo de nucleotídeo único (SNP): alteração na qual um único nucleotídeo no DNA genômico difere do nucleotídeo habitual nessa posição. Alguns SNP são responsáveis por doença, enquanto outros SNP são variações normais sem significado funcional.

Proteoma: todas as proteínas expressas pelo genoma em determinada célula ou tecido em dado momento em condições específicas.

Proteômica: campo da bioquímica/genética que abrange a análise ampla e a catalogação da estrutura e da função do proteoma.

Reação em cadeia da ligase (LCR): tecnologia de amplificação do DNA baseada na ligação de 2 pares de oligonucleotídeos sintéticos, que se hibridizam em posições adjacentes aos filamentos complementares de um DNA-alvo.

Reação em cadeia da polimerase (PCR): técnica molecular pela qual uma sequência curta de DNA (ou RNA após transcrição reversa) é amplificada por 2 iniciadores oligonucleotídicos flanqueadores usados em ciclos repetidos de extensão do iniciador e síntese de DNA com DNA polimerase.

Southern blot: usado para identificar sequências de DNA imobilizadas em membrana, separadas por tamanho por eletroforese, que são complementares a um fragmento de DNA usado como sonda de hibridização.

Teste de bDNA: no teste de DNA ramificado acrescenta-se ao DNA suspeito uma substância química fosforescente que se liga ao DNA. Quanto mais intenso é o brilho na amostra testada, maior é a quantidade de RNA presente; esse teste é usado para medir diretamente a quantidade de RNA em uma amostra (p. ex., carga viral).

Teste de oligonucleotídeo alelo-específico (ASO): detecção de mutação específica usando um segmento sintético de DNA com cerca de 20 pares de bases de comprimento (um oligonucleotídeo) que se liga à sequência complementar em uma amostra de DNA e, portanto, identifica essa sequência.

Teste diagnóstico: teste feito para confirmar a existência de um distúrbio clínico específico. As análises moleculares são usadas atualmente como auxiliares na avaliação de casos suspeitos ou confirmados de doenças infecciosas, distúrbios genéticos e outros distúrbios com fatores de risco genéticos conhecidos. Também nos últimos anos, os testes farmacogenéticos evoluíram, criando abordagens personalizadas para a seleção e a dose dos fármacos com base em variações individuais.

Transcrição reversa: síntese de uma sequência de DNA complementar a partir de um molde de RNA; usa uma enzima, transcriptase reversa, que é uma DNA polimerase dependente de RNA.

Transferência de energia por ressonância de fluorescência (FRET): mecanismo que descreve a transferência de energia entre 2 cromóforos.

Varredura de mutações: pesquisa de novas variantes de sequência em um fragmento específico de DNA.

Doenças Imunes e Autoimunes

Liberto Pechet

► CONSIDERAÇÕES GERAIS, 806

► DISTÚRBIOS IMUNES E AUTOIMUNES, 807

- Artrite reativa (síndrome de Reiter), 807
- Artrite reumatoide, 808
- Doença mista do tecido conjuntivo, 808
- Esclerodermia, 809
- Fibrose retroperitoneal, 810
- Granulomatose de Wegener, 810
- Lúpus eritematoso sistêmico, 811
- Polimialgia reumática, 812
- Polimiosite, dermatomiosite e miosite com corpúsculos de inclusão, 813
- Pseudogota, 813
- Psoríase e artrite psoriática, 814
- Síndrome de Felty, 814
- Síndrome de Sjögren, 815

► CONSIDERAÇÕES GERAIS

A autoimunidade se refere a uma resposta imune anormal direcionada contra um autoantígeno. A autoimunidade é causada pela ativação das células T e/ou das células B, na ausência de uma causa definida. A doença autoimune constitui o resultado patológico da autoimunidade, em que o sistema imune ataca os tecidos corporais saudáveis do indivíduo. Na maioria dos casos de doença autoimune, o estimulante deflagrador não é conhecido.

Diversos fatores contribuem para o desenvolvimento das doenças autoimunes:

- Suscetibilidade genética devido à ligação a determinadas moléculas HLA da classe I ou II
- Deflagradores ambientais (p. ex., fármacos, possivelmente substâncias químicas)
- Agentes infecciosos (p. ex., *Mycoplasma pneumoniae*, HIV)
- Perda das células T reguladoras
- Defeitos na produção de citocinas.

Uma doença autoimune é demonstrada pelo achado de autoanticorpos, muitos dos quais são específicos contra determinados órgãos. Outras, como no diabetes melito (DM), foram mais bem demonstradas experimentalmente. Muitos autoanticorpos exibem reação cruzada em várias entidades patológicas e, em certas ocasiões, podem ser detectados na ausência de evidências clínicas de doença.

Existem mais de 80 tipos diferentes de distúrbios autoimunes, e um paciente pode manifestar mais de um distúrbio autoimune:

- Autoanticorpos produzidos contra eritrócitos, leucócitos e plaquetas do indivíduo ou combinações deles (p. ex., anemia perniciosa [AP], síndrome de Evans, neutropenia, púrpura trombocitopênica idiopática [PTI])
- Contra vasos sanguíneos, resultando em vários tipos de vasculite (p. ex., granulomatose de Wegener, arterite de células gigantes)
- Distúrbios do tecido conjuntivo (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico [LES], síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica, artrite reumatoide [AR], doença mista do tecido conjuntivo)
- Glândulas endócrinas (p. ex., diabetes melito tipo 1, tireoidite)
- Músculos (p. ex., polimialgia reumática [PMR], doença mista do tecido conjuntivo [DMTC])
- Articulações (p. ex., AR)
- Pele (p. ex., LES, esclerose sistêmica)
- Sistema neurológico (p. ex., esclerose múltipla)
- GI (p. ex., doenças inflamatórias intestinais).

► Leitura sugerida

Davidson A, Diamond B. Autoimmune Diseases. *N Engl J Med*. 2001;345:340–348.

► DISTÚRBIOS IMUNES E AUTOIMUNES

Artrite reativa (síndrome de Reiter)

► Definição

- A artrite reativa é uma espondiloartrite autoimune, que se manifesta 1 a 4 semanas após uma infecção.

► Quando suspeitar

- O paciente provável é um indivíduo com 20 a 40 anos de idade, mais comumente um homem branco, que desenvolve a tríade artrite monoarticular pós-infecciosa (a qual acomete mais frequentemente o joelho), sinais e sintomas geniturinários (balanite; disúria; polaciúria ou prostatite nos homens; cervicite; salpingite ou vulvovaginite nas mulheres) e sinais e sintomas oculares (conjuntivite ou uveíte anterior).

► Achados laboratoriais

O diagnóstico é basicamente clínico

- **Culturas e sorologia:** consegue-se identificar uma etiologia infecciosa em apenas metade dos casos, visto que quando surge artrite/uretrite/conjuntivite (ou suas

variações), não é mais possível isolar os patógenos. Entretanto, deve-se tentar identificar os seguintes patógenos por meio de culturas de fezes, urina ou líquido sinovial ou por sorologia:

- *Chlamydia*, particularmente *Chlamydia trachomatis* e *Chlamydia pneumoniae*. A PCR para o DNA de clamídias na urina apresenta alta sensibilidade
 - *Yersinia enterocolitica* e *Yersinia pseudotuberculosis*
 - *Salmonella*
 - *Shigella*, sobretudo *Shigella flexneri* ou *Shigella dysenteriae*
 - *Campylobacter*
 - *Clostridium difficile*
 - HIV
 - Possivelmente outros microrganismos
- **Pesquisa de HLA:** a positividade do HLA pode ajudar a estabelecer o diagnóstico de artrite reativa, visto que os resultados são positivos em 50% dos casos na população branca. A positividade do HLA-B27 parece estar associada a uma evolução mais grave e prolongada
 - **Hematologia:** elevação da VHS durante a fase aguda da doença, embora seja inespecífica
 - **Sorologia:** o FR é negativo
 - **Análise do líquido sinovial:** ajuda a diferenciar a artrite reativa de outras formas de artrite ao determinar a existência ou não de cristais específicos (ver Capítulo 2).

Artrite reumatoide

► Definição

- A artrite reumatoide (AR) é uma artrite inflamatória crônica, caracterizada por sinovite progressiva, simétrica e erosiva. O potencial da sinovite de causar lesão da cartilagem e erosão óssea é característico da doença. Além das articulações, a AR pode acometer muitos outros tecidos e órgãos (p. ex., pulmões, pleura, pericárdio, esclera). Embora a etiologia permaneça obscura, existe uma predisposição genética associada aos alelos HLA-DR, alelos DRβ1- e HLA-DR4 em algumas populações
- Em 1987, a American Rheumatism Association procedeu a uma revisão dos critérios para o diagnóstico de AR; 4 dos 7 critérios precisam existir durante pelo menos 6 semanas.

► Quando suspeitar

- Os candidatos são representados por indivíduos entre 30 e 50 anos de idade, frequentemente mulheres, que apresentam fadiga, fraqueza, anorexia e dor lentamente progressiva e rigidez articular. O comprometimento das pequenas articulações das mãos e dos pés deve levantar a suspeita de AR. A AR pode ser observada em crianças (artrite reumatoide juvenil), bem como em idosos.

► Achados laboratoriais

Não existe exame patognomônico para a AR. É indicada a solicitação de exames para descartar doenças que podem simular a AR (hemocromatose, LES, esclerose sistêmica, sarcoidose, distúrbios da tireoide)

- **Sorologia:** O FR IgM torna-se positivo em aproximadamente 85% dos pacientes no decorrer de 1 ano após a apresentação; todavia, o teste não é totalmente específico para a AR. Na sua ausência, a doença é denominada AR-soronegativa. Os anticorpos antiproteína citrulinada [antipeptídeo citrulinado cíclico (CCP) e antivimentina citrulinada mutada] apresentam uma especificidade de 95%, porém são encontrados em apenas 65% dos casos. O anticorpo antinuclear (ANA) é frequentemente positivo como anticorpo antinuclear
- **Análise do líquido sinovial:** revela aumento das contagens de células (2.000 a 50.000/mm³) nas articulações acometidas, com predomínio de neutrófilos. Os componentes C3 e C4 do complemento hemolítico total estão acentuadamente reduzidos
- **Hematologia:** elevação da VHS
- **Principais exames:** elevação da PCR.

► Leitura sugerida

Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *Am J Med.* 2007;120:936:939.

Doença mista do tecido conjuntivo

► Definição

- A doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) representa uma síndrome de superposição com manifestações de LES (ver Capítulo 10); esclerodermia (ver Capítulo 10), sobretudo a forma cutânea, e polimiosite (ver Capítulo 10).

► Quando suspeitar

- No estágio inicial da doença, o paciente pode se queixar de fadigabilidade fácil, dedos das mãos tumefeitos, fenômeno de Raynaud, artrite e mialgia
- Pode ocorrer desenvolvimento gradual de outros sinais e sintomas: poliartrite erosiva, esclerodactilia, calcinose e telangiectasia cutânea. Hipertensão pulmonar pode ocorrer e ser a causa da morte do paciente.

► Achados laboratoriais

- **Sorologia:** determinados achados sorológicos característicos, como título elevado de anti-U1 RNP (ver adiante), estabelecem a DMTC como doença independente. A pesquisa de ANA é positiva (ver Capítulo 2), de padrão salpicado, com títulos elevados (> 1:1.000), porém inespecífica. O anti U1-RNP, particularmente anticorpos contra os seus componentes A' e proteínas de 68 kD, constitui o achado patognomônico. Não são detectados autoanticorpos específicos de esclerodermia
- **Hematologia:** elevação da VHS
- **Principais exames:** elevação da PCR.

► Leitura sugerida

Bennet RM. Definition and diagnosis of mixed connective tissue disease. UpToDate Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2009.

Esclerodermia

► Definição

- A esclerodermia (esclerose sistêmica, ES) é uma doença sistêmica progressiva crônica de etiologia desconhecida. O espessamento da pele (esclerodermia) diferencia a ES de outras doenças do tecido conjuntivo, porém as suas manifestações podem surgir em um momento mais tardio
- A doença é heterogênea e pode ser classificada da seguinte maneira:

- Esclerodermia cutânea difusa, que se apresenta como endurecimento progressivo da pele e risco de fibrose pulmonar precoce, e comprometimento renal agudo
- Esclerodermia cutânea limitada, com fenômeno de Raynaud proeminente
- Esclerodermia limitada e parte da síndrome CREST: calcinose cutânea acentuada, fenômeno de Raynaud, distúrbio da motilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia.

► Quando suspeitar

- O provável paciente tem entre 30 e 50 anos de idade, é mais comumente uma mulher, que apresenta espessamento da pele, seja difuso ou em múltiplos locais, fenômeno de Raynaud e comprometimento de múltiplos órgãos internos.

► Achados laboratoriais

O diagnóstico de esclerodermia é clínico, sendo confirmado (mas não excluído) por sorologia

- **Histologia:** a biopsia raramente é necessária
- **Sorologia:** os níveis de autoanticorpos correlacionam-se com a gravidade da doença, e os títulos flutuam com a sua atividade. Existem diversos ensaios para autoanticorpos. A lista a seguir pode não incluir todos eles
 - ANA são encontrados em baixos títulos em 40 a 90% dos pacientes, porém o seu achado não é necessário para o diagnóstico
 - FR pode ser positivo em 30% dos pacientes. Quando seus títulos estão elevados, sugere uma síndrome de superposição
 - A antitopoisomerase I (anti-Scl-70), encontrada em 30 a 70% dos pacientes com esclerodermia cutânea difusa, é muito específica, porém ocorre tardiamente na doença; apresenta sensibilidade moderada. Quando positiva, sugere maior risco de doença pulmonar intersticial grave, comprometimento tardio ou renal
 - O anticorpo anticentrômero em títulos moderados é muito específico, porém apresenta sensibilidade apenas moderada. Está associado à esclerodermia cutânea moderada. Ocorre como o único anticorpo na maioria dos pacientes com síndrome CREST
 - A anti-RNA polimerase III é muito específica da esclerodermia, porém a sua sensibilidade é apenas moderada. O seu achado está associado a comprometimento cutâneo extenso e doença renal
 - Os anticorpos anti-β2-glicoproteína 1 e anticardiolipina podem ser positivos na esclerodermia. Os anticorpos anti-β2-glicoproteína 1 estão associados à doença macrovascular em pacientes com esclerodermia
 - Os anticorpos contra U3-RNP (fibrilarina) estão associados a risco de hipertensão pulmonar, doença renal da esclerodermia e miosite
 - Os autoanticorpos anti-PM-Scl indicam risco de miosite associada
 - Os anticorpos anti-RNA polimerase II podem ser positivos na esclerodermia ou no LES
- **Principais exames:** a eletroforese das proteínas do soro e da urina é indicada para descartar a possibilidade de gamopatias monoclonais em pacientes com endurecimento simétrico da pele, porém sem fenômeno de Raynaud. O complemento sérico está normal
- **Hematologia:** é comum haver eosinofilia. A VHS pode estar normal, discreta ou acentuadamente elevada, sendo cada um desses resultados observado em um terço dos pacientes.

► Leitura sugerida

Reveille JD, Solomon DH. Evidence-based guidelines for use of immunologic tests: antcentromere, Scl-70 and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;49:399.

Fibrose retroperitoneal

► Definição

- Doença rara, conseqüente à proliferação progressiva, esclerosante e obstrutiva do colágeno no espaço retroperitoneal. É idiopática em 70% dos casos
- Alguns autores acreditam que seja parte de um processo autoimune. A forma secundária desenvolve-se em associação a determinados fármacos (derivados do esporão do centeio, metissergida, bromocriptina, betabloqueadores, metildopa, hidralazina, analgésicos); neoplasias malignas (doença de Hodgkin ou linfoma não Hodgkin); infecções (TB, histoplasmose, actinomicose); ou radioterapia regional ou cirurgia.

► Quando suspeitar

- O provável paciente é um indivíduo de 40 a 60 anos de idade, mais comumente um homem, com dor nos flancos, dor lombar e abdominal, mal-estar, anorexia, perda de peso, febre moderada de etiologia desconhecida, náuseas, vômitos ou sinais e sintomas de desenvolvimento insidioso de obstrução ureteral ou insuficiência venosa ou arterial.

► Achados laboratoriais

- **Exames de imagem:** confirmam o diagnóstico
- **Hematologia:** anemia da doença inflamatória crônica, leucocitose e eosinofilia ocasional. Elevação da VHS
- **Sorologia:** pesquisa de ANA positiva em até 60% dos casos
- **Principais exames:** elevação da PCR.

► Considerações

- Achados laboratoriais de obstrução ureteral, incluindo elevação da ureia sanguínea e da creatinina.

Granulomatose de Wegener

► Definição

- A granulomatose de Wegener é uma vasculite necrosante e granulomatosa sistêmica autoimune rara, que acomete mais comumente as vias respiratórias altas e inferiores e os rins. A característica essencial da doença consiste em vasculite necrosante das pequenas artérias e veias, juntamente com formação de granulomas
- A poliangiite microscópica é outra vasculite sistêmica muito semelhante.

► Quando suspeitar

- Os prováveis candidatos são indivíduos com achados graves nas vias respiratórias altas, incluindo comprometimento dos seios da face (dor e secreção purulenta e rinorreia), tosse, dispneia e hemoptise, doença renal, comprometimento ocular e lesões cutâneas. Verifica-se também uma incidência elevada de trombose venosa e profunda.

► Achados laboratoriais

- **Histologia:** o diagnóstico precisa ser comprovado com biopsia do tecido pulmonar (maior rendimento), das vias respiratórias altas ou renal
- **Sorologia:** 90% dos pacientes com doença ativa apresentam ANCA antiproteinase 3 positivo. Alguns pacientes podem apresentar positividade para antimieloperoxidase em vez de positividade para ANCA, embora muitos deles possam ter poliangiite microscópica. FR positivo em baixos títulos. ANA negativo. Hipergamaglobulinemia discreta, particularmente da classe IgA

- **Exame de urina:** reflete o grau de comprometimento renal
- **Principais exames:** elevação da PCR. Níveis anormais de ureia sanguínea e creatinina refletem o grau de comprometimento renal
- **Hematologia:** acentuada elevação da VHS ou da PCR
- **Cultura:** deve ser efetuada com o tecido obtido para excluir infecções micobacterianas e fúngicas.

► Leitura sugerida

Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, et al. American College of Rheumatology 1990 Criteria for Classification of Vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1065–1067.
Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med.* 2004;117:39–50.

Lúpus eritematoso sistêmico

► Definição

- O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune inflamatória crônica de etiologia desconhecida, caracterizada por comprometimento multissistêmico, que se reflete na produção de anticorpos antinucleares. Os autoanticorpos e os imunocomplexos se ligam a vários tecidos, com consequente lesão
- A variabilidade na apresentação da doença levou o American College of Rheumatologists a desenvolver 11 critérios para classificar os pacientes com LES.

► Quando suspeitar

- Os prováveis pacientes são mulheres entre 15 e 50 anos de idade, que apresentam sinais e sintomas sistêmicos associados a qualquer um dos seguintes achados ou a uma combinação de erupção cutânea ou artrite (os sinais e sintomas iniciais mais comuns), anemia, trombocitopenia, serosite, nefrite, endocardite, crises convulsivas e psicose. É possível o acometimento de qualquer órgão
- Uma variante do lúpus, denominada lúpus fármaco-induzido, pode resultar de terapia com procainamida, hidralazina ou quinidina. Esses pacientes apresentam manifestações cutâneas e articulares, porém raramente exibem manifestações renais ou neurológicas. Trata-se de uma condição autolimitada na maioria dos casos.

► Achados laboratoriais

Os exames laboratoriais de suporte são obrigatórios para o estabelecimento do diagnóstico

- **Sorologia:** existem vários ensaios para autoanticorpos. A lista fornecida a seguir não inclui todos eles
 - O ensaio para ANA é positivo em altos títulos (1:160 ou mais). É encontrado em > 98% dos pacientes durante a evolução da doença. Outras doenças além do LES podem estar associadas a um ANA positivo, porém habitualmente em títulos mais baixos. Se o ANA for repetidamente negativo, pode-se excluir a possibilidade de LES na grande maioria dos pacientes suspeitos
 - Os anticorpos anti-DNA de filamento duplo (ds) são muito específicos; os ensaios têm uma sensibilidade de apenas aproximadamente 75%. Quando positivos, os anticorpos anti-DNA de filamento duplo estão associados à doença renal e cutânea. Os títulos flutuam com a atividade da doença
 - Os anticorpos-Smith (Sm) são muito específicos, porém carecem de sensibilidade (prevalência de 25%). São mais frequentes em pacientes afro-americanos e asiáticos com LES. Os anticorpos anti-DNA estão associados à doença renal
 - Os anticorpos antirribonucleoproteína (anti-U1 RNP) (ver Capítulo 2) estão associados à miosite, fenômenos de Raynaud e lúpus menos grave. São encontrados na doença mista do tecido conjuntivo e na esclerodermia (ver anteriormente)
 - Os anticorpos anti-Ro (SS-A) e anti-La (SS-B) (ver Capítulo 2) também são encontrados na síndrome de Sjögren
 - Os anticorpos anti-Ro/SS-A estão associados a linfopenia, fotossensibilidade, doença cutânea e renal, lúpus neonatal, deficiência de complemento e lúpus cutâneo subagudo. O achado de anticorpos anti-Ro ou anti-La durante a gravidez confere um risco de 1 a 2% de bloqueio atrioventricular (BAV) congênito no recém-nascido
 - Anticorpo antiproteína P ribossômica é encontrado em pacientes com manifestações neuropsiquiátricas
 - Os anticorpos antifosfolípido e anti-β₂-glicoproteína 1 estão associados ao anticoagulante do lúpus (AL). Apenas cerca de 1/3 dos pacientes com síndrome do anticorpo antifosfolípido apresenta LES
 - Os anticorpos anti-histona são encontrados em > 95% dos casos de lúpus fármaco-induzido, enquanto os outros autoanticorpos encontrados no LES estão ausentes. Os anticorpos anti-histona também são encontrados em até 85% dos pacientes com LES
- Embora o FR não seja específico do LES, a sua presença correlaciona-se com artrite inflamatória ativa
- Outros exames laboratoriais podem fornecer informações clínicas importantes:
 - Hemograma completo e contagem diferencial
 - Anemia pode ser de doença inflamatória crônica ou hemolítica autoimune, ocasionalmente microangiopática (ver Capítulo 10)
 - Trombocitopenia, neutropenia ou linfopenia são habitualmente de origem imunológica
 - Os níveis séricos de complemento C3 e C4 diminuem paralelamente com a atividade da doença
 - A VHS ou a PCR estão frequentemente elevadas na doença ativa
 - Provas de função renal estão indicadas para avaliar o comprometimento renal
 - Achado de crioglobulinas está correlacionado com a atividade da doença
 - Resultados biologicamente falso-positivos para sífilis podem ser o primeiro indício de LES.

► Leitura sugerida

Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2344–2351.

Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358:929–939.

Polimialgia reumática

► Definição

- A polimialgia reumática (PMR) caracteriza-se por rigidez e dor nos músculos dos ombros, do pescoço, das costas, dos quadris e das coxas. É observada em indivíduos com > 50 anos de idade. A PMR desenvolve-se em 50% dos pacientes com arterite de células gigantes (ACG), enquanto aproximadamente 15% dos pacientes com PMR acabam desenvolvendo ACG. Ambas estão associadas à HLA-DR4
- PMR não se acompanha de achados histopatológicos típicos, porém observa-se uma resposta imediata a 20 a 30 mg de prednisona.

► Quando suspeitar

- O paciente típico apresenta mal-estar generalizado, fadiga e dor nos ombros, no pescoço, na região lombar e/ou nos punhos e joelhos. A perda do apetite e de peso não intencional e a depressão também são manifestações comuns.

► Achados laboratoriais (inespecíficos)

- **Hematologia:** a VHS está acentuadamente elevada, alcançando, em geral, > 60 mm/h, porém são observados valores > 100. Entretanto, alguns pacientes com

formas leves da doença apresentam elevações apenas discretas da VHS

- **Principais exames:** a PCR está elevada; é considerado um índice mais sensível e mais apropriado de atividade da doença do que a VHS.

Polimiosite, dermatomiosite e miosite com corpúsculos de inclusão

► Definição

- A polimiosite (PM), a dermatomiosite (DTM) e a miosite com corpúsculos de inclusão (MCI) são três miopatias inflamatórias relacionadas
- A principal diferença entre a DTM e a PM reside no fato de que a DTM está associada a várias lesões cutâneas. Com frequência, está associada a uma neoplasia maligna subjacente. A PM parece refletir uma lesão muscular direta mediada pelas células T, enquanto a DTM caracteriza-se pelo depósito de imunocomplexos nos vasos e parece constituir uma vasculopatia mediada por complemento
- A MCI apresenta muitas características em comum com a PM, porém o achado de corpúsculos de inclusão típicos na biopsia muscular é diagnóstico de MCI.

► Achados laboratoriais

O diagnóstico das 3 condições baseia-se na história clínica, nos níveis séricos das enzimas musculares, no achado de autoanticorpos, nos achados na eletromiografia (EMG) e na biopsia muscular. Essa última constitui o exame definitivo para estabelecer o diagnóstico de miopatia inflamatória e, especificamente, de MCI (ver anteriormente)

- **Principais exames:** enzimas musculares: os pacientes com DTM, PM ou MCI apresentam elevações em pelo menos uma enzima muscular, porém a maioria tem elevações em todas elas. As elevações são menos acentuadas na MCI. As seguintes enzimas estão elevadas:
 - CK: trata-se da enzima mais sensível, visto que pode exibir uma elevação de 50 vezes na PM e DTM ativas (20 vezes na MCI)
 - LD
 - Aldolase
 - AST
 - ALT
- **Sorologia:** ANA é encontrado em até 80% dos pacientes com DTM ou PM. Anticorpos específicos da miosite são detectados em 30% dos pacientes com PM ou DTM. Os mais comuns são anticorpos Jo-1. As síndromes de superposição de doenças do tecido conjuntivo associadas à miosite são sugeridas quando outro grupo de autoanticorpos é positivo: anticorpos anti-Ro, anti-La, anti-Sm ou antirribonucleoproteína
- **Hematologia:** a VHS está normal ou discretamente elevada
- **Análises moleculares:** os perfis de expressão gênica têm valor diagnóstico potencial.

► Leitura sugerida

Miller ML. Clinical manifestations and diagnosis of adult dermatomyositis and polymyositis. UpToDate. Rose B, ed. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2009.

Pseudogota

► Definição

- A pseudogota refere-se a episódios agudos de depósito de pirofosfato de cálcio di-hidratado (CPPD) na sinóvia das articulações, lembrando a gota clássica induzida por urato. A consequência desse depósito consiste em artropatia por pirofosfato
- Utiliza-se o termo *condrocalcinose* para os achados radiográficos que acompanham a calcificação nos tecidos conjuntivos induzida pelos depósitos de cristais no CPPD.

► Quando suspeitar

- Os prováveis pacientes são idosos com ataques agudos ou subagudos de artrite, particularmente do joelho. Ocorre depósito de CPPD comumente em indivíduos com artrite degenerativa.

► Achados laboratoriais

- **Exame do líquido sinovial:** a microscopia de luz polarizada compensada revela cristais de CPPD birrefringentes. Durante os episódios agudos, o líquido sinovial também contém muitos neutrófilos, alguns dos quais apresentam cristais de CPPD fagocitados. Os cristais também podem ser demonstrados em biopsia dos tecidos acometidos
- **Testes recomendados:** devido à possível associação da pseudogota a outras doenças sistêmicas (hemocromatose, hipotireoidismo, hiperparatireoidismo, hipomagnesemia, hipofosfatase, hipercalcemia hipercalcúria familiar), recomenda-se a determinação dos níveis séricos de cálcio, fósforo, magnésio, ALP, ferritina e TSH.

► Leitura sugerida

Becker MA. Clinical manifestations and diagnosis of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. UpToDate. Rose, B ed. Waltham, MA: UpToDate, 2009.

Psoríase e artrite psoriática

► Definição

- A psoríase caracteriza-se por pápulas eritematosas bem demarcadas e placas arredondadas, cobertas por escamas prateadas. Trata-se de uma doença imunomediada, na qual os linfócitos T desempenham um papel central. Já foram identificados vários *loci* de suscetibilidade para psoríase. Sabe-se que ela tem ocorrência familiar
- A artrite psoriática é observada em uma pequena porcentagem de pacientes com psoríase. Trata-se de uma espondiloartropatia soronegativa. Vários tipos HLA já foram identificados em associação à artrite psoriática, sugerindo uma predisposição genética.

► Achados laboratoriais

O diagnóstico de psoríase é basicamente estabelecido pela anamnese e pelo exame físico. O diagnóstico de artrite psoriática é estabelecido pela associação de artrite e psoríase

- **Histologia:** biopsia raramente é necessária
- **Sorologia:** pesquisa de FR é negativa
- **Principais exames:** níveis séricos de ácido úrico estão elevados devido à renovação aumentada das células cutâneas
- **Pesquisa de HLA:** consolida o diagnóstico, porém não é essencial.

Síndrome de Felty

► Definição

- A síndrome de Felty caracteriza-se pela tríade artrite reumatoide (AR) agressiva e de longa duração, neutropenia e esplenomegalia

- Desenvolve-se em uma minoria de pacientes com AR e é mais comum em mulheres > 30 anos de idade.

► Quando suspeitar

- Muitos pacientes apresentam mal-estar generalizado, fadiga, perda do apetite e de peso não intencional
- Alguns pacientes com síndrome de Felty apresentam infecções recorrentes, como pneumonia ou infecções cutâneas. Esse aumento de suscetibilidade às infecções é atribuído à leucopenia, que caracteriza a síndrome de Felty.

► Achados laboratoriais

- **Hematologia:** uma contagem de leucócitos < 2.500/ $\mu\ell$ (ou < 2.000 granulócitos) é obrigatória para o diagnóstico. Se a granulocitopenia for pronunciada, o paciente apresenta infecções bacterianas. Anemia e trombocitopenia podem ocorrer ou podem ser agravadas pela esplenomegalia (hiperesplenismo). VHS e PCR estão muito elevadas. O exame de medula óssea é indicado para descartar outras causas de neutropenia
- **Sorologia:** são encontrados ANA, anticorpos anti-histona e ANCA na maioria dos pacientes. O FR é positivo em altos níveis. Os níveis circulantes de imunocomplexos e imunoglobulinas estão mais elevados do que na AR. Os níveis de complemento estão mais baixos do que aqueles observados na AR.

■ Síndrome de Sjögren

► Definição

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune inflamatória progressiva na qual as células autoimunes atacam e destroem as glândulas exócrinas, resultando no complexo seco. A síndrome pode ser dividida em SS primária ou SS secundária, quando está associada a outros distúrbios do tecido conjuntivo, principalmente artrite reumatoide ou lúpus eritematoso sistêmico. Muitos casos de SS primária são seguidos por outras doenças autoimunes. Em 2002, foram estabelecidos critérios revisados de classificação internacional.

► Quando suspeitar

Paciente com manifestações oculares, como ressecamento persistente dos olhos (xerofthalmia) por mais de 3 meses; e ressecamento oral, como necessidade de ingerir água para conseguir deglutir alimentos secos. A doença, que é muito mais comum em mulheres, desenvolve-se no final da 5ª década de vida. Às vezes, outros tecidos podem ser acometidos (manifestações extraglandulares), incluindo tireoidite autoimune. A SS não apresenta episódios de remissão. Existe uma predisposição hereditária: associação com HLA-DR3 e DRN52. Cinco por cento dos pacientes desenvolve linfoma.

► Diagnóstico

- O teste de Schirmer mede a produção lacrimal
- O teste com Rosa Bengala cora áreas de células epiteliais desvitalizadas na córnea e nas conjuntivas
- O tempo de ruptura do filme lacrimal define a função lacrimal global ao medir os tempos de ruptura do filme lacrimal e a osmolalidade das lágrimas após instilação de fluoresceína.

► Achados laboratoriais

Sorologia: nível elevado de ANA com coloração salpicada fina; os níveis de ANA variam de acordo com a metodologia. Fator reumatoide (frequentemente positivo, devido à associação da SS com a artrite reumatoide). Anticorpos SSA/RO (associado a muitas condições autoimune que podem ocorrer na SS). O anticorpo SSB/La é muito específico da SS

Hematologia: o hemograma completo indica anemia progressiva. A velocidade de hemossedimentação e/ou a proteína C reativa estão elevadas

Exames de imagem: ultrassonografia (US) das glândulas salivares. Radiografia com agente de contraste injetado na glândula parótida de Stensen. A RM é superior a ambos os exames anteriores

Outros: outros exames laboratoriais estão indicados para avaliar o comprometimento sistêmico e extraglandular: eletrólitos séricos, anticorpos anticardiolipina, anticorpos anti α GPI e anticoagulante lúpico, provas de função hepática e exame de urina.

► Leitura sugerida

Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61:554–558

13

Doenças Infecciosas

Michael J. Mitchell

► BACILOS ÁLCOOL-ACIDORRESISTENTES, 819

- Micobactérias de crescimento lento, 820
- Micobactérias de crescimento rápido, 821
- Nocardia*, infecção por, 822
- Tuberculose, infecção por *Mycobacterium*, 822

► FUNGOS PATOGÊNICOS, 823

- Fungos filamentosos (bolors) patogênicos, dimórficos, 823
 - Blastomicose, 823
 - Coccidioomicose, 824
 - Esporotricose, 825
 - Histoplasmose, 826
 - Paracoccidioomicose (infecção por *Paracoccidioides brasiliensis*), 828
- Fungos filamentosos patogênicos, oportunistas, 828
 - Aspergilose, 829
 - Fusariose, 830
 - Mucormicose, 831
 - Pneumocystis jiroveci* (anteriormente *P. carinii*), 832
- Leveduras patogênicas, 832
 - Candidíase, 832
 - Criptococose (infecção por *Cryptococcus neoformans*), 834

► PARASITOS PATOGÊNICOS, 836

- Cestódeos (tênia), 836
 - Cisticercose (tênia do porco; infecção por *Taenia solium*), 837
 - Teníase (infecção por *Taenia saginata*), 837
- Filárias e outros parasitos teciduais, 838
 - Larva *migrans* (cutânea e visceral), 838
 - Tricomoníase, 838
 - Triquinose (triquinelose; infecção por *Trichinella spiralis*), 838
- Nematódeos (vermes cilíndricos), 839
 - Ascaridíase (infecção por, *Ascaris lumbricoides*), 840
 - Enterobíase (oxiuríase; infecção por *Enterobius vermicularis*), 840
 - Estrongiloidíase (infecção por *Strongyloides stercoralis*), 841
 - Trematódeos sanguíneos: esquistossomose, 841
- Parasitos, sangue e tecidos, 843
 - Babesiose, 843
 - Leishmaniose, 844
 - Malária, 844
 - Toxoplasmose, 846
- Protozoários intestinais, 847
 - Amebíase, 847
 - Coccidioses, 848
 - Giardíase, 849
 - Microsporidiose, 849

► PATÓGENOS BACTERIANOS, 850

- Bacilos gram-negativos e bastonetes curvos, não exigentes, 850
 - Acinetobacter*, infecção por, 850
 - Burkholderia*, infecção por, 851
 - Campylobacter*, gastroenterite por, 852
 - Escherichia coli*, infecção por, 852
 - Klebsiella pneumoniae*, infecção por, 853
 - Pseudomonas aeruginosa*, infecção por, 853
 - Salmonella* e *Shigella*, infecção por, 854
 - Stenotrophomonas maltophilia*, infecção por, 854
 - Vibrio*, infecção por, 854
 - Yersinia*, infecção por, 855
- Bacilos gram-negativos, exigentes, 856
 - Bartonella henselae*, infecção por (bartonelose), 856
 - Bordetella pertussis*, infecção por, 857
 - Brucella*, infecção por (brucelose), 857
 - Francisella tularensis*, infecção por, 857
 - Haemophilus*, infecções por, 858
 - Helicobacter pylori*, infecção por, 859
 - Pasteurella multocida*, infecção por, 860
- Bacilos gram-positivos, 860
 - Bacillus anthracis*, infecção por (antraz), 860
- Bactérias espiraladas, 861
 - Doença de Lyme, 861
 - Mycoplasma pneumoniae* e *Ureaplasma urealyticum*, infecção por, 864
 - Sífilis, 863
- Cocos gram-negativos, 865

- Neisseria gonorrhoeae*, infecção por, 865
 - Neisseria meningitidis*, infecção por, 866
- **Cocos gram-positivos, 867**
 - Enterococos, infecção por, 867
 - Staphylococcus aureus*, infecção por, 868
- **Infecções por clostrídios: considerações gerais, 869**
 - Clostridium botulinum*, infecção por (botulismo), 869
 - Clostridium difficile*, colite (pseudomembranosa) associada a, 870
 - Clostridium tetani*, infecção por, 871
 - Difteria, 871
 - Gangrena gasosa, celulite e sepsé puerperal por clostrídios, 871
 - Listeria*, infecção por, 872
- **Patógenos bacterianos intracelulares, 873**
 - Anaplasmose e erliquiose, 873
 - Chlamydia* e *Chlamydophila*, infecção por, 874
 - Febre maculosa das Montanhas Rochosas, 875
 - Febre Q (*Coxiella burnetii*), 876
- ***Streptococcus*, infecção por, 876**
 - Streptococcus pyogenes* (Grupo A), infecção por, 877
 - Streptococcus agalactiae* (Grupo B), infecção por, 878
 - Streptococcus pneumoniae*, infecção por, 879
- **VÍRUS PATOGÊNICOS, 880**
 - Vírus das encefalites, 880
 - **Enterovírus, 881**
 - Enterovírus, vírus Coxsackie e vírus ECHO, 881
 - Poliomielite, 881
 - Vírus da hepatite, 882
 - **Herpes-vírus, 882**
 - Citomegalovírus, infecção por, 882
 - Herpes-vírus simples, infecção por, 883
 - HIV-1 e síndrome de imunodeficiência adquirida, 885
 - Vírus Epstein-Barr, infecção por, 888
 - Vírus respiratórios, 890
 - Vírus varicela-zóster, infecções por, 890
 - **Outros vírus, 892**
 - Caxumba, 892
 - Norovírus (agente Norwalk), gastroenterite por, 893
 - Papilomavírus, infecção por, 894
 - Parvovírus B19 (eritema infeccioso, quinta doença da infância, anemia aplásica transitória), 895
 - Rubéola, 896
 - Sarampo, 896
 - Variola, 897

Neste capítulo serão discutidas algumas das principais doenças causadas por bactérias, fungos, vírus e parasitos. Cada seção é organizada em subseções, e os agentes patogênicos são apresentados por ordem alfabética. Informações sobre infecções de sistemas orgânicos específicos podem ser encontradas nos respectivos capítulos. Por exemplo, informações sobre a TB podem ser encontradas no Capítulo 14: Distúrbios Respiratórios, Metabólicos e Acidobásicos.

Tipicamente, o diagnóstico de doenças infecciosas específicas baseia-se em uma combinação de sinais e sintomas clínicos, histórico de exposição, outros fatores de risco e exames laboratoriais. Ver Capítulo 3: Pesquisa de Doenças Infecciosas, para informações detalhadas a respeito dos exames complementares específicos para doenças infecciosas.

► BACILOS ÁLCOOL-ACIDORRESISTENTES

Os microrganismos pertencentes a esse grupo são geneticamente relacionados e contêm ácidos micólicos em suas paredes celulares. Os ácidos micólicos tornam os microrganismos relativamente resistentes tanto à coloração quanto à descoloração. Consequentemente, são usadas técnicas especiais para a detecção visual direta desses microrganismos nas amostras. Os microrganismos podem ser caracterizados pela sua resistência à descoloração. Em geral, as espécies de *Mycobacterium* são resistentes a procedimentos de descoloração forte com álcool-ácido. As espécies de *Nocardia* e *Rhodococcus* apresentam um menor conteúdo de ácidos micólicos na parede celular e são álcool-acidorresistentes apenas quando são utilizados procedimentos de descoloração mais fracos.

As doenças causadas por microrganismos desse grupo são habitualmente diagnosticadas pelo seu isolamento em cultura. São necessários procedimentos especializados de cultura, com incubação prolongada. Em virtude do lento crescimento de muitos microrganismos isolados, métodos moleculares estão sendo cada vez mais utilizados para a detecção e a identificação da espécie do microrganismo isolado. Testes que medem a resposta imune celular do paciente (p. ex., teste cutâneo de tuberculina [TCT] e ensaio IFGR) podem ser usados para o diagnóstico de TB; o teste sorológico não se mostra útil nos demais aspectos para o diagnóstico.

Micobactérias não tuberculosas de crescimento lento

► Definição

- Existe uma grande variedade de micobactérias não *M. tuberculosis* (MNT). Esses microrganismos são ubíquos no ambiente
- Várias dessas espécies são capazes de causar doença humana, mas acometem habitualmente pacientes com defeitos imunes.

► Quando suspeitar

- As infecções são contraídas, em sua maioria, de fontes ambientais; a transmissão interpessoal raramente ou nunca ocorre
- As MNT estão sendo cada vez mais envolvidas em infecções hospitalares e pseudosurtos em serviços de saúde. Embora essa população de pacientes possa correr risco aumentado de infecção por MNT, os microrganismos isolados em cultura precisam ser interpretados com cautela, devido à frequência de isolamento de microrganismos em cultura. Por exemplo, *Mycobacterium gordonae* é um microrganismo isolado com frequência em culturas de BAAR, como amostras de lavado broncoalveolar (LBA), e quase sempre é um contaminante de cultura.

► Espécies importantes

- Complexo *Mycobacterium avium* (MAC): esse complexo é constituído por 2 espécies geneticamente relacionadas: *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium intracellulare*. Os microrganismos estão amplamente distribuídos na natureza, porém são prevalentes no solo e em água com baixo pH e conteúdo de oxigênio, e mostram-se relativamente resistentes ao cloro. MAC tem sido isolado de abastecimentos municipais de água, sistemas de água quente hospitalares e chuveiros

- Em pacientes com AIDS ou outros defeitos imunes, a micobacteriemia, manifestada por febre, fadiga, sudorese noturna, anemia, diarreia, retardo do crescimento ou outros sinais e sintomas inespecíficos, é o tipo mais comum de infecção. Outros locais podem ser secundariamente infectados, porém a infecção pulmonar é relativamente incomum. O risco de MAC aumenta com o declínio da contagem de células CD4+
- O isolamento de MNT de amostras das vias respiratórias é bem descrito para pacientes com FC. Complexo *M. avium* é mais comumente isolado, seguido por *M. abscessus* em uma minoria significativa de pacientes, embora possa haver uma importante variabilidade da etiologia em nível global. A virulência das MNT em pacientes com FC também exibe variabilidade. Os pacientes com FC, a partir dos quais são isoladas MNT, tendem a ser de idade mais avançada, apresentam melhor função pulmonar e têm uma frequência mais baixa de infecção crônica por *P. aeruginosa* (porém maior taxa de *S. aureus*) em comparação com pacientes sem infecção por MNT
- Em pacientes imunocompetentes, a pneumonia é a doença mais comum causada pelo MAC. Foi descrita uma síndrome semelhante à TB em homens idosos com doença pulmonar subjacente. Os pacientes apresentam tosse cronicamente progressiva e perda de peso. A cavitação dos lobos superiores é bem descrita, e a lesão do parênquima pode ser significativa. Uma segunda síndrome comum é descrita em mulheres, habitualmente de mais de 50 anos de idade, sem doença pulmonar subjacente. Os pacientes apresentam tosse de início insidioso e produção de escarro; os sintomas sistêmicos não são proeminentes
- *Mycobacterium kansasii*: provoca doença pulmonar, cuja diferenciação da TB pode ser difícil. A maioria dos pacientes sente dor torácica e apresenta febre. É também comum a ocorrência de hemoptise, febre e sudorese noturna. A cavitação é comumente observada em radiografias de tórax. *M. kansasii*, diferentemente de outras MNT, é encontrado no solo ou em fontes de água naturais, porém está associado à água potável em cidades onde o microrganismo é endêmico
- *Mycobacterium marinum*: é bem descrito como causa de infecção cutânea crônica após exposição a fontes de água colonizadas, constituindo o denominado granuloma “de aquário”
 - Os microrganismos penetram através de soluções de continuidade traumáticas ou preexistentes na superfície da pele. Várias semanas depois da exposição, surge uma lesão nodular ou ulcerativa no local da infecção, com disseminação subsequente ao longo dos canais linfáticos. Em geral, as infecções ocorrem nas extremidades, mais frequentemente nas mãos. A infecção pode ser localmente invasiva; porém habitualmente apenas em pacientes imunocomprometidos
 - O diagnóstico pode ser estabelecido por esfregaço e cultura de BAAR. Observe que *M. marinum* (bem como outras MNT que estão principalmente associadas à infecção cutânea) apresenta crescimento ótimo em culturas incubadas a 30°C, de modo que se deve solicitar a realização de culturas especiais para BAAR. O exame histopatológico revela a formação de granulomas.

► Achados laboratoriais

- Esfregaço e cultura de BAAR de amostras das vias respiratórias inferiores. Critérios da Infectious Disease Society of America (IDSA)/ATS para confirmar a infecção pulmonar por MNT
 - Cultura positiva de 2 ou mais amostras de escarro expectorado, ou
 - Cultura positiva de 1 ou mais amostras de LBA ou lavado brônquico, ou
 - Biopsia pulmonar compatível com infecção micobacteriana (inflamação granulomatosa ou BAAR), confirmada pela cultura positiva de amostras de tecido ou das vias respiratórias, ou
 - Cultura positiva de um local de infecção não pulmonar normalmente estéril
- Esfregaço e cultura de BAAR de material infectado obtido de locais não pulmonares: quando há suspeita de infecção por MNT, recomenda-se a realização de esfregaço e cultura de BAAR a partir de amostras obtidas de locais infectados não pulmonares, particularmente de locais normalmente estéreis. Assegurar a obtenção de uma quantidade adequada de amostra para cultura de BAAR; a repetição do teste em amostras sequenciais tende a melhorar o isolamento do microrganismo
- Hemocultura: em geral, o diagnóstico de infecção disseminada por MNT é estabelecido de modo eficiente em pacientes imunocomprometidos pela realização de hemoculturas de BAAR. A cultura de medula óssea para BAAR também pode confirmar o diagnóstico, particularmente em pacientes imunocomprometidos com anormalidades hematológicas
- Antibiograma:
 - MAC: apenas claritromicina
 - *M. kansasii*: apenas rifampicina
 - MCR: amicacina, imipeném (*M. fortuitum*), doxiciclina, fluoroquinolonas, sulfonamida ou SMX/TMP, cefoxitina, claritromicina, linezolida, tobramicina (*M. chelonae*)
- Principais exames: exames laboratoriais relacionados com os sistemas orgânicos específicos infectados por MNT. Deve-se considerar a sorologia para HIV ou outro exame complementar em qualquer paciente com diagnóstico de infecção significativa ou grave por essas micobactérias.

■ Micobactérias de crescimento rápido

► Definição

- As micobactérias de crescimento rápido (MCR) estão amplamente distribuídas no ambiente, em fontes de água, na poeira e no solo. Embora a exposição a esses microrganismos seja comum, a ocorrência de doença é rara, devido à sua baixa patogenicidade intrínseca no hospedeiro normal. As MCR produzem colônias maduras nos 7 dias seguintes à subcultura
- A importância clínica dos microrganismos isolados em cultura precisa ser interpretada com cuidado. Os fatores a serem considerados quando se avalia a importância clínica incluem local, intensidade de crescimento, outros microrganismos isolados e sinais e sintomas de inflamação e estado imune do hospedeiro.

► Espécies importantes

Três espécies estão mais comumente associadas à doença clínica: *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium fortuitum* e *Mycobacterium chelonae*

- *M. abscessus* provoca habitualmente doença pulmonar. Os pacientes com doença pulmonar subjacente são os mais comumente infectados, porém a doença também pode ocorrer em pacientes sem doença pulmonar
- *M. fortuitum* provoca habitualmente infecção cutânea e de tecidos moles após inoculação direta. As infecções incluem infecções de local cirúrgico, relacionadas com cateteres e outras infecções. Os microrganismos pulmonares isolados podem representar infecção transitória ou colonização
- *M. chelonae* pode causar vários tipos de infecção em pacientes imunocomprometidos.

► Achados laboratoriais

- Coloração para BAAR e cultura: o diagnóstico é habitualmente estabelecido pela cultura do material infectado, seguindo os critérios da American Thoracic Society (ATS) para avaliar a importância dos microrganismos isolados.

■ Nocardia, infecção por

► Definição

- Nocardiose é a infecção causada por espécies do gênero *Nocardia*. Essas bactérias são microrganismos gram-positivos aeróbicos, que formam delicados filamentos com ramificações e fragmentação. As espécies de *Nocardia* estão amplamente distribuídas na natureza e envolvidas na decomposição da matéria orgânica; trata-se de microrganismos de distribuição global
- As infecções humanas são habitualmente observadas em pacientes com condições clínicas subjacentes debilitantes ou de imunocomprometimento. As infecções pulmonares, contraídas por inalação, ou as infecções cutâneas, adquiridas por inoculação direta ou traumática, representam a maioria das infecções primárias. É

comum haver disseminação local e sistêmica. *Nocardia* exibe tropismo para o SNC. Pode ocorrer infecção recorrente ou progressiva, a despeito da terapia antimicrobiana apropriada

- *Nocardia asteroides* é a espécie mais comumente associada a infecções humanas, sobretudo doença pulmonar e invasiva. *Nocardia brasiliensis* está predominantemente associada a infecções cutâneas.

► Quando suspeitar

- Esses microrganismos apresentam baixa virulência intrínseca; a infecção ocorre mais comumente em pacientes imunocomprometidos, porém não foi encontrada nenhuma condição subjacente em 10 a 20% dos pacientes
- Os fatores que aumentam o risco de nocardiose incluem AIDS, alcoolismo, doença pulmonar crônica, diabetes melito (DM), terapia com glicocorticoides, neoplasia maligna e transplante de células-tronco hematopoéticas ou de órgãos sólidos.

► Achados laboratoriais

- Coloração de Gram: são microrganismos gram-positivos ou gram-variáveis e álcool-ácido-positivos modificados
- Cultura: a maioria dos meios de cultura não seletivos para isolamento de bactérias, fungos e micobactérias favorece o crescimento de *Nocardia*, porém podem ser necessárias até 6 semanas de incubação para o seu isolamento. As amostras obtidas por meios não invasivos podem ser inadequadas para a detecção sensível das nocárdias. O escarro é positivo em apenas 30% dos casos. A hemocultura é raramente positiva. Todos os pacientes com nocardiose devem ser avaliados quanto à possibilidade de infecção disseminada
- Sensibilidade: as sulfonamidas, incluindo SMX/TMP, são consideradas a melhor opção para a nocardiose, devido à baixa taxa de resistência e substancial experiência clínica. Entretanto, recomenda-se a realização de antibiograma para as infecções potencialmente fatais, bem como para pacientes alérgicos às sulfonamidas.

■ Tuberculose, infecção por *Mycobacterium*

- Ver Capítulo 14, Distúrbios Respiratórios, Metabólicos e Ácidobásicos.

► Leitura sugerida: bacilos álcool-acidorresistentes

Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:259–282.
Lederman ER, Crum NF. A case series and focused review of nocardiosis, Clinical and microbiologic aspects. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:300–313.

► FUNGOS PATOGÊNICOS

Os fungos são microrganismos eucarióticos de ampla distribuição no ambiente; os patógenos específicos podem exibir uma distribuição geográfica restrita. Os fungos patogênicos descritos nesta seção podem ser inicialmente caracterizados como leveduras (p. ex., reprodução por divisão binária, com diferenciação celular mínima) ou fungos filamentosos (p. ex., formação de micélios multicelulares, com diferenciação das células dentro da estrutura micelial: hifas vegetativas, hifas aéreas e estruturas reprodutoras).

O exame direto de amostras de pacientes (p. ex., histopatologia, preparação a fresco com KOH, coloração) pode fornecer evidências presuntivas iniciais de infecção. O diagnóstico de antígenos fúngicos específicos (p. ex., antígeno criptocócico) ou inespecíficos (p. ex., galactomanana) em amostras de pacientes também pode corroborar um diagnóstico de doença fúngica. Entretanto, o diagnóstico definitivo de infecções fúngicas baseia-se primariamente no isolamento do patógeno em cultura. Os testes sorológicos podem ser úteis para estudos epidemiológicos, porém são raramente usados para o diagnóstico de infecção aguda.

■ Fungos filamentosos (bolors) patogênicos, dimórficos

Esse grupo de fungos inclui espécies com patogenicidade intrínseca, que podem ocorrer em 2 formas. No ambiente, predominam as formas em bolors formadoras de esporos. No paciente, os microrganismos diferenciam-se em uma forma tecidual (habitualmente levedura). Esses microrganismos podem estar amplamente distribuídos no ambiente, porém a sua distribuição geográfica varia de acordo com a espécie. A maioria das infecções é transmitida pela inalação de esporos, porém a inoculação direta é bem descrita.

■ Blastomicose

► Definição

- A blastomicose é causada pelo fungo termicamente dimórfico, *Blastomyces dermatitidis*. A infecção é contraída principalmente por inalação de esporos da forma em bolor de *B. dermatitidis* no ambiente
- Os casos de blastomicose são descritos, em sua maior parte, na América do Norte; as áreas endêmicas incluem o sudeste e o centro-sul e estados do meio-oeste dos EUA (particularmente nas bacias dos rios Mississippi e Ohio), os estados do centro-norte e as províncias canadenses que margeiam os Grandes Lagos, bem como a bacia do rio St. Lawrence. A blastomicose também é endêmica em regiões da África e pode ocorrer de modo esporádico em pacientes que residem em outras áreas.

► Quando suspeitar

- O espectro da infecção inclui desde uma infecção assintomática ou discreta, até uma infecção pulmonar aguda ou crônica e doença extrapulmonar disseminada. Os pacientes imunocomprometidos são mais suscetíveis à doença extrapulmonar grave e recorrente
- As condições associadas a um risco aumentado incluem AIDS, terapia com agentes citotóxicos e imunossupressores, neoplasia maligna hematológica, gravidez e transplante de órgãos sólidos.

► Achados laboratoriais

- Detecção direta: a preparação a fresco ou a preparação com calcoflúor branco têm sensibilidade moderada, porém podem fornecer um diagnóstico precoce de blastomicose. A sensibilidade é aumentada com o uso de amostras concentradas
- Histopatologia: detecta frequentemente os piogranulomas nos tecidos infectados. A visualização das formas características em levedura melhora com o uso de corantes para fungos, como ácido periódico de Schiff ou metenamina de prata
- Cultura: o isolamento do *B. dermatitidis* em cultura estabelece o diagnóstico definitivo de blastomicose. As culturas de escarro, do aspirado de LBA ou de amostra de tecido infectado devem ser positivas na maioria dos pacientes com infecção ativa
- Sorologia: a detecção de anticorpos específicos desempenha um papel mínimo no diagnóstico de blastomicose, devido à sua pouca S/E. A sensibilidade relatada é de cerca de 90%, e a especificidade, de cerca de 80%
- Exames laboratoriais de rotina: a contagem de leucócitos e a VHS estão aumentados. Os pacientes apresentam anemia normocrômica discreta; os níveis séricos de globulina podem estar discretamente elevados e/ou o nível sérico de ALP pode estar aumentado quando existem lesões ósseas.

■ Coccidioidomicose

► Definição

- A coccidioidomicose é causada por fungos dimórficos do gênero *Coccidioides* (*Coccidioides immitis* e *Coccidioides posadasii*)
- As espécies de *Coccidioides* são endêmicas nas regiões desérticas do hemisfério ocidental, incluindo sudoeste dos EUA e Califórnia. A infecção é contraída pela

inalação de artroconídios produzidos pela forma micelial no ambiente.

► Quando suspeitar

- Existe um amplo espectro de doença. A doença assintomática ou discreta é comum, com base nos estudos soropidemiológicos. O risco de infecção clínica aumenta com exposição crescente à poeira do deserto (ou seja, nos períodos de seca, após períodos de chuva) em regiões endêmicas e pacientes imunocomprometidos. A doença desenvolve-se habitualmente dentro de 1 a 4 semanas após exposição em pacientes imunocompetentes
- A doença regride de modo espontâneo na maioria dos pacientes, resultando em imunidade vitalícia. Entretanto, é provável que a recuperação não esteja associada a uma cura microbiológica completa: a infecção recrudescente está bem documentada em pacientes em consequência de imunocomprometimento adquirido, conforme observado em neoplasias malignas, infecção pelo HIV e terapia imunossupressora
- A coccidioidomicose primária constitui a apresentação mais comum da doença clinicamente aparente. Essa síndrome está habitualmente associada a febre baixa e pneumonia, com tosse e dor torácica de caráter pleurítico. Os sinais e sintomas sistêmicos, incluindo fadiga e artralgias, são comuns. Podem ser observados achados cutâneos, como eritema nodoso ou eritema multiforme. A rouquidão é incomum. A doença grave e crônica pode ser observada em uma minoria de hospedeiros normais, porém é mais comum em pacientes imunocomprometidos e naqueles com condições específicas (p. ex., quimioterapia, terapia com glicocorticoides, neoplasia maligna hematológica, infecção pelo HIV, terapia imunossupressora para doença autoimune, doença pulmonar crônica preexistente e/ou transplante de órgãos sólidos)
- Os sinais e sintomas de doença grave e crônica estão relacionados com o sistema orgânico acometido e com o grau de lesão tecidual. As manifestações comuns de doença progressiva consistem em disseminação cutânea, doença pulmonar extensa, meningite, osteomielite e/ou artrite séptica.

► Achados laboratoriais

- Cultura: as espécies de *Coccidioides* crescem, dentro de vários dias, na maioria dos meios microbiológicos de rotina, incluindo aqueles usados para cultura bacteriana. É importante alertar o laboratório quando se solicita o exame de uma amostra de um paciente com suspeita de coccidioidomicose; *Coccidioides* constitui um fator de risco significativo para infecção adquirida em laboratório. As hemoculturas raramente são positivas para *Coccidioides*, mesmo com evidências de disseminação hematogênica
- Detecção direta: a detecção de esférulas constitui um forte preditor específico de infecção
- Sorologia: a maioria dos pacientes, se não todos eles, desenvolvem anticorpos específicos contra *Coccidioides* em resposta à infecção. Além disso, o aparecimento de anticorpos pode demorar vários meses após o início da infecção aguda. Falha ou demora na soroconversão podem ser maiores em pacientes imunocomprometidos. Consequentemente, o diagnóstico de coccidioidomicose não é excluído por resultados negativos nas provas sorológicas. Além disso, os títulos podem cair para níveis indetectáveis durante a evolução da doença em pacientes com resolução da infecção aguda. Recomenda-se repetir o teste em pacientes com resultados negativos se ainda houver um alto índice de suspeita. Para isso, dispõem-se de vários métodos sorológicos:
 - Anticorpos contra FC: os ensaios para FC detectam principalmente anticorpos IgG. Tipicamente, esses anticorpos surgem mais tardiamente, porém são mais persistentes do que os anticorpos precipitina. Títulos elevados de anticorpos contra FC são mais comumente observados em pacientes com infecção avançada. Alterações nos títulos de anticorpos contra FC podem ser usados para prever a progressão ou a regressão da doença
 - EIA: foram desenvolvidas técnicas de EIA, que são sensíveis e específicas para a detecção dos anticorpos IgG e IgM no soro e no LCS. Os métodos de EIA representam o método sorológico mais eficiente, porém os resultados podem não exibir uma correlação exata com outros métodos empregados
 - AL: esses métodos são convenientes em situações com recursos limitados, porém a ocorrência aumentada de reações falso-positivas limita o seu uso
 - Anticorpos precipitina: são usados reagentes de antígenos de carboidrato da parede celular para detectar anticorpos específicos pela formação de precipitina. Os anticorpos precipitina são, essencialmente, da classe IgM. Cerca de 90% dos pacientes desenvolvem anticorpos precipitina nas primeiras semanas de infecção sintomática, porém os níveis declinam com a resolução da infecção. Já foram relatadas reações cruzadas com *Histoplasma capsulatum* e *B. dermatitis*
 - Reatividade a testes cutâneos: pacientes com coccidioidomicose desenvolvem hipersensibilidade a antígenos específicos, que se manifesta por eritema e endurecimento no local de injeção intradérmica. A utilidade do teste é limitada para o diagnóstico agudo, visto que a hipersensibilidade é habitualmente vitalícia (reações positivas podem refletir infecção pregressa), e muitos pacientes com coccidioidomicose podem ser anérgicos, em decorrência de doença subjacente ou terapia. O teste cutâneo pode ser útil para estudos soropidemiológicos
- Exames laboratoriais de rotina: são, em sua maioria, inespecíficos. Com frequência, observam-se diminuição da contagem de leucócitos do sangue periférico, aumento da VHS ou discreta elevação da contagem de leucócitos; pode ocorrer eosinofilia
- Radiologia: os exames radiológicos anormais são comuns na doença pulmonar e extrapulmonar e ajudam a delinear a extensão da doença. A cintigrafia óssea pode ser usada para rastreamento de osteomielite
- Artrite séptica: a artroscopia com biópsia sinovial pode ser usada para estabelecer o diagnóstico de infecção
- Meningite: a cultura é habitualmente negativa. Pleocitose mononuclear (100 a 200 leucócitos/ $\mu\ell$), diminuição da glicose e aumento das proteínas. A detecção de anticorpo IgG específico é diagnóstica de meningite no LCS não diluído, e esse anticorpo é detectado em cerca de 75% dos pacientes com meningite por *Coccidioides*. A sorologia pode ser usada para documentar a resposta à terapia antifúngica. A detecção de IgG específica pode ser usada para documentar uma recidiva 1 a 2 anos após o término da terapia. Os títulos em amostras de soro frequentemente são negativos ou apenas positivos limítrofes.

Esporotricose

► Definição

- A esporotricose é uma infecção subaguda a crônica, causada pelo fungo dimórfico térmico, *Sporothrix schenckii*. A esporotricose ocorre principalmente na América do Norte, na América do Sul e no Japão, porém são observados casos espalhados pelo mundo inteiro. No ambiente, esse microrganismo é encontrado na fase de bolor e está associado a solo e plantas com espinhos, como rosas
- A infecção é transmitida mais comumente por inoculação traumática ou inoculação de superfícies cutâneas não intactas. Consequentemente, a maioria das infecções está relacionada com atividades recreativas ou ocupacionais ao ar livre.

► Quando suspeitar

- A infecção extracutânea é mais comumente observada em pacientes com doenças subjacentes que podem comprometer a função imune, incluindo alcoolismo, DM, DPOC e AIDS (incomum)
 - Esporotricose linfocutânea: inicialmente forma-se uma lesão papular com eritema sobrejacente no local de inoculação. A lesão costuma ulcerar. Lesões semelhantes surgem ao longo da drenagem linfática a partir do local primário de infecção. Em geral, as lesões da esporotricose linfocutânea são apenas minimamente dolorosas. Geralmente não há sinais nem sintomas sistêmicos
 - Esporotricose pulmonar: a esporotricose pulmonar ocorre habitualmente em homens alcoólicos. Os sinais e sintomas podem simular a TB. A radiografia de tórax revela comumente alterações nos lobos superiores, tais como cavitação, fibrose ou densidades nodulares. Os sinais e sintomas respiratórios consistem em tosse, dispnéia e produção de escarro (que pode ser sanguinolento)
 - Esporotricose osteoarticular: a esporotricose osteoarticular é habitualmente causada por disseminação hematogênica a partir de uma infecção cutânea primária em homens alcoólicos. A infecção articular acomete habitualmente os membros: joelhos, cotovelos, tornozelos e punhos são os locais mais acometidos. Pode ocorrer osteomielite em consequência de invasão local. Os pacientes apresentam dor, edema e diminuição da amplitude de movimento
 - Esporotricose do SNC: a infecção do SNC é rara e ocorre principalmente em pacientes com AIDS ou com outros defeitos de células T. A infecção do SNC manifesta-se de maneira subaguda, com febre e cefaleia.

► Achados laboratoriais

- Detecção direta: o exame histopatológico do tecido infectado revela uma resposta piogênica e granulomatosa mista. Pode-se observar levedura típica em

brotamento em “forma de charuto”. A detecção melhora com o uso de corantes para fungos, como o ácido periódico de Schiff ou a metenamina de prata. A coloração de H-E pode demonstrar “corpúsculos ast” – levedura basofílica circundada por material eosinofílico, que provavelmente representa um complexo de antígeno-anticorpo

- Cultura: o isolamento de *S. schenckii* em cultura fornece o diagnóstico definitivo de esporotricose. O microrganismo é facilmente isolado de biópsia ou material aspirado de locais infectados. Em geral, o crescimento começa durante a 1ª semana de incubação, porém as culturas são habitualmente incubadas durante 4 semanas antes de serem consideradas como negativas
- Sorologia: não desempenha um papel significativo no diagnóstico de infecção ativa
- Achados do LCS: os pacientes com meningite apresentam pleocitose linfocítica, baixo nível de glicose e aumento das proteínas.

Histoplasmose

► Definição

- A histoplasmose é causada pelo fungo dimórfico térmico, *Histoplasma capsulatum*. Existem 2 variantes: *H. capsulatum* var *capsulatum* e *H. capsulatum* var *duboisii*. *H. capsulatum* var *capsulatum* é encontrado no leste dos EUA (bacias dos rios Mississippi, Ohio e St. Lawrence) e na América Latina. *H. capsulatum* var *duboisii* ocorre na África (Gabão, Uganda e Quênia) e está associado a menor frequência de infecção pulmonar, porém mais frequentemente a infecções cutâneas e ósseas
- O *habitat* natural do *H. capsulatum* é o solo com alto teor de nitrogênio, como aquele encontrado próximo a poleiros de aves ou em cavernas, onde o microrganismo prolifera em sua fase de bolor. A infecção é transmitida pela inalação de conídios ou fragmentos de micélios.

► Quando suspeitar

- As infecções são, em sua maioria, assintomáticas
- Pacientes com defeitos nos mecanismos imunes mediados por células T correm risco aumentado de disseminação, reativação de infecção latente ou reinfeção. A exposição maciça pode resultar em histoplasmose pulmonar aguda e risco aumentado de doença disseminada. As condições associadas à doença disseminada incluem AIDS, quimioterapia para neoplasia maligna, terapia com glicocorticoides, doença por imunodeficiência primária, transplante de órgãos sólidos e tratamento com bloqueadores do fator de necrose tumoral
- A histoplasmose pulmonar pode simular a TB, outras micoses endêmicas ou outras doenças pulmonares subagudas ou crônicas. A histoplasmose deve ser considerada em pacientes com pneumonia que correm risco epidemiológico.

► Achados laboratoriais

- Detecção direta: a detecção direta é mais apropriada para a histoplasmose aguda, com detecção de células leveduriformes em amostras de pacientes infectados. Uma pequena levedura em brotamento (2 a 5 µ), frequentemente dentro de células mononucleares, pode ser observada em preparações a fresco ou histologia
- Cultura: cultura de amostras de pulmão; pele e lesões da mucosa; escarro; LBA; lavado gástrico; sangue ou medula óssea pode fornecer um diagnóstico específico. A hemocultura fúngica é recomendada para todos os pacientes com histoplasmose. Podem ser necessárias 2 ou 3 amostras para a detecção do microrganismo. A cultura fúngica de amostra de medula óssea é positiva na maioria dos pacientes com citopenia ou outros sinais e sintomas de insuficiência medular. As hemoculturas e culturas de medula óssea são positivas em 50 a 70% dos pacientes. A cultura de lavado brônquico é positiva em < 40% dos casos pulmonares agudos, porém em até 85% dos pacientes com doença pulmonar crônica. A cultura de tecido de locais infectados é positiva em 25 a 30% dos pacientes. A cultura também é positiva em aproximadamente 50% dos pacientes com meningite, porém é necessário um grande volume de LCS para detectar a histoplasmose do SNC por cultura. Recomenda-se repetir a cultura em várias ocasiões. As culturas podem levar até 8 semanas para fornecer resultados positivos, de modo que a decisão terapêutica inicial baseia-se, com frequência, nos achados clínicos e em outros resultados laboratoriais
- Histologia: com mais frequência, são observados granulomas, agregados linfo-histiocíticos e infiltrados de células mononucleares no exame histopatológico com o uso de métodos de coloração de rotina; a coloração para realçar os fungos, como a metenamina de prata ou o ácido periódico de Schiff, melhora a detecção das leveduras nos tecidos. A biópsia (com coloração especial) de lesões cutâneas e da mucosa, de medula óssea e do sistema reticuloendotelial fornece um diagnóstico inicial em cerca de 45% dos casos. A demonstração do *H. capsulatum* em esfregaços de sangue periférico, creme leucocitário, medula óssea (positiva em 25 a 60% dos casos) ou secreções respiratórias constitui, frequentemente, o método mais rápido de diagnóstico; recomenda-se a cultura fúngica para melhorar a sensibilidade da detecção
- Detecção de antígenos
 - O antígeno específico de *H. capsulatum* pode fornecer um diagnóstico acurado no estágio inicial da histoplasmose aguda, particularmente em pacientes com doença grave e progressiva. A sensibilidade da detecção de antígeno aumenta pelo exame de amostras de urina, sangue e líquido do LBA e de outros locais potencialmente infectados. O antígeno pode ser detectado em > 75% dos pacientes com histoplasmose pulmonar aguda difusa
 - A detecção do antígeno é extremamente útil na doença disseminada, quando os pacientes podem não exibir uma resposta humoral significativa. O antígeno na urina é positivo em cerca de 90% dos pacientes com doença disseminada, em aproximadamente 20% dos pacientes com doença autolimitada aguda e em < 10% dos pacientes com doença pulmonar cavitária crônica
 - O teste do antígeno no soro é menos sensível do que na urina e se mostra positivo em cerca de 70% dos pacientes com doença disseminada. No LCS, o antígeno é detectado em < 50% dos pacientes com meningite; um antígeno positivo precisa ser interpretado com cautela, devido à observação de reações cruzadas na meningite por *Coccidioides*. (Os anticorpos no LCS também podem exibir reação cruzada.) O antígeno é positivo no líquido do BLA em cerca de 70% dos pacientes com histoplasmose pulmonar
 - Um título de antígeno crescente ou uma “reconversão” para antígeno positivo podem constituir um sinal de recidiva ou infecção recorrente. O antígeno torna-se indetectável após terapia antifúngica. Raramente, reações cruzadas podem ser observadas em pacientes com blastomicose, coccidioidomicose, paracoccidioidomicose ou outra doença fúngica invasiva
- Sorologia
 - Os testes de fixação de complemento e imunodifusão (ID) são especialmente úteis para o diagnóstico da histoplasmose. Os métodos de rastreamento com EIA são menos sensíveis e menos específicos. As reações positivas de fixação de complemento e ID constituem marcadores de histoplasmose ativa; a soropositividade de fundo em regiões endêmicas é baixa. Entretanto, reações positivas podem ser observadas em decorrência de doença autolimitada assintomática. Os resultados dos testes sorológicos devem ser interpretados tendo em vista as informações clínicas e outros dados laboratoriais
 - A detecção de anticorpo específico contra *H. capsulatum* é obtida em aproximadamente 90% dos pacientes com infecção pulmonar aguda; entretanto, como pode não haver soroconversão por vários meses após o início da infecção, os testes negativos devem ser repetidos depois de 4 a 6 semanas. Praticamente todos os pacientes com doença disseminada ou pulmonar crônica são soropositivos
 - Os títulos de FC são um pouco mais sensíveis, porém menos específicos do que o teste de imunodifusão para o diagnóstico de histoplasmose. Um único título de FC no soro $\geq 1:32$ ou aumento de 4 vezes no título de FC são muito sugestivos de histoplasmose ativa; um título de FC < 1:8 é considerado negativo. São observados títulos crescentes de FC em > 95% dos pacientes com infecção primária sintomática. Um título de FC de $\geq 1:8$ no LCS constitui uma evidência de histoplasmose meníngea. Entretanto, os anticorpos no LCS podem não ser detectados até a 3ª a 6ª semana de infecção. Os títulos de FC positivos persistem por vários meses ou anos. O prognóstico não é indicado pelo nível ou por alterações dos títulos. A detecção de IgG e de IgM não é clinicamente útil, devido à alta incidência de resultados falso-positivos e falso-negativos
- Laboratório: níveis séricos aumentados de aminotransferases e de bilirrubina sugerem comprometimento hepático. Anemia, leucopenia e trombocitopenia são mais comuns (60 a 80% dos casos) no tipo agudo do que nos tipos disseminados subagudo ou crônico. Os níveis séricos elevados de LDH podem constituir um indício da forma disseminada em pacientes com AIDS
- Achados no LCS: pleocitose linfocítica, aumento das proteínas e diminuição da glicose.

Paracoccidioidomicose (infecção por *Paracoccidioides brasiliensis*)

► Definição

- A paracoccidiodomicose é causada pelo fungo dimórfico térmico, *Paracoccidioides brasiliensis*. Esse microrganismo é endêmico em regiões úmidas, de vegetação densa e com alto grau de umidade da América do Sul e América Central. A incidência da paracoccidiodomicose é maior no Brasil.

► Quando suspeitar

- Na maioria dos casos, as infecções permanecem assintomáticas ou discretas, porém a recuperação clínica pode não estar associada à cura microbiológica. A infecção dormente pode levar a uma infecção sintomática recorrente por ocasião de imunodeficiência adquirida. A doença é incomum nas crianças
- A maioria das infecções sintomáticas ocorre em homens com ocupações ou outras atividades que favorecem um estreito contato com o ambiente. Os sinais e sintomas são inespecíficos e simulam a TB, a histoplasmose ou outras condições. Os sinais e sintomas consistem em febre, tosse crônica, produção de escarro, dispneia, dor torácica, perda de peso e mal-estar
- O risco de infecção é maior quando os indivíduos são fumantes, alcoólicos ou têm AIDS. Não ocorre transmissão interpessoal.

► Achados laboratoriais

- Detecção direta: amostras das vias respiratórias profundas, amostras de LCS ou de tecido de granulomas, úlceras, linfonodos ou outros locais infectados revelam as grandes células leveduriformes características com múltiplos brotos de base estreita (leme de barco). Tipicamente, observa-se uma resposta granulocítica monocítica mista
- Cultura: a cultura fúngica de rotina resulta em crescimento na fase de bolor, que exibe a morfologia característica, porém não específica, de micélios e conídios
- Sorologia: o diagnóstico é confirmado pela demonstração de anticorpos específicos utilizando técnicas de fixação do complemento, ID e outras técnicas de detecção de anticorpos. A terapia bem-sucedida está associada à redução significativa dos títulos de anticorpos em amostras de soro da fase aguda e da fase convalescente. O ensaio de ID quantitativo mostra-se sensível (> 95%) e específico (quase 100%) para o diagnóstico, de modo que a sua realização é recomendada
- Exames laboratoriais de rotina: recomenda-se a determinação dos níveis de cortisol pela manhã, bem como o teste de estimulação do ACTH, devido à frequência de comprometimento das glândulas suprarrenais. Recomenda-se a realização de provas laboratoriais de rotina para avaliar a função dos órgãos infectados. Os achados comuns incluem anemia, eosinofilia, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia, hipergamaglobulinemia e discreta elevação das transaminases.

■ Fungos filamentosos patogênicos, oportunistas

Diversas espécies de fungos filamentosos (bolors) emergiram como patógenos oportunistas significativos, mais comumente em pacientes com grave imunocomprometimento. Esses fungos filamentosos são ubíquos na natureza, exibindo uma distribuição global. Nos indivíduos imunocompetentes, a infecção é rara. Em pacientes imunocomprometidos, a infecção é habitualmente contraída por inalação ou por inoculação direta. Pode ocorrer doença disseminada.

Em pacientes com doença clinicamente compatível, o diagnóstico definitivo de infecção é estabelecido, de modo mais confiável, por uma combinação de evidências histopatológicas de infecção invasiva (ou radiológica) por fungos filamentosos e isolamento do patógeno em cultura a partir de uma amostra de um local normalmente estéril. Embora as hifas septadas possam ser distinguidas histologicamente das hifas sem septos, a identificação de diferentes patógenos nesses grupos não pode ser feita de modo confiável por técnicas de coloração histológicas. A identificação definitiva da espécie baseia-se no exame macroscópico e microscópico dos microrganismos isolados em cultura. Os microrganismos isolados crescem bem e rapidamente em meios de cultura não seletivos para fungos. Algumas espécies podem ser inibidas pela cicloeximida.

As provas sorológicas não são importantes no diagnóstico das infecções fúngicas invasivas oportunistas. Teste do (1,3)-β-D-glicana, galactomanana ou testes relacionados podem fornecer evidências de infecção, porém a sua inespecificidade e a ausência de estudos de eficácia bem estabelecida podem limitar sua utilidade. Já foram descritos métodos para a detecção do DNA e mRNA específicos para fungos patogênicos oportunistas, porém os testes ainda não foram padronizados, e não se dispõe de ensaios aprovados pela FDA.

Os achados laboratoriais são compatíveis com disfunção dos órgãos acometidos pelos fungos oportunistas e doenças predisponentes subjacentes (p. ex., diabetes melito [DM], neoplasias malignas, uso de drogas ilícitas IV e desnutrição).

■ Aspergilose

► Definição

As espécies do gênero *Aspergillus* causam vários tipos de doença, designadas como aspergilose. São espécies de fungos filamentosos septados e não pigmentados. Os seres humanos são frequentemente expostos a fragmentos de hifas ou esporos, habitualmente por inalação. Essa exposição pode resultar em doença por proliferação invasiva (infecção) ou por uma resposta imunológica intensa e pouco controlada aos antígenos de *Aspergillus*.

► Quando suspeitar

- Os fatores de risco para a aspergilose invasiva incluem AIDS avançada, transplante de órgãos sólidos e de células-tronco hematopoéticas alogênicas, doença granulomatosa crônica, terapia com glicocorticoides, doença enxerto-*versus*-hospedeiro (DEVH), neoplasia maligna hematológica e/ou neutropenia profunda e prolongada. A infecção tem sido associada à exposição a locais de construção, presumivelmente devido à maior dispersão de esporos
- O sistema respiratório é a porta comum de entrada, e a doença acomete mais comumente os pulmões e os tecidos pararespiratórios. Infecção secundária pode ocorrer em qualquer sistema orgânico, embora o SNC, o rim, o fígado e o baço sejam mais comumente acometidos
- Os pacientes com sinusite invasiva por *Aspergillus* apresentam habitualmente febre, epistaxe, congestão nasal, edema facial e dor nos seios paranasais acometidos. A infecção pode se estender para o seio cavernoso, a órbita (borramento visual, proptose, quemose) ou o SNC (alterações do estado mental, bem como inúmeros sinais e sintomas específicos relacionados com a área acometida). Endocardite, endoftalmite, infecção da pele e infecção GI ocorrem em pacientes com aspergilose invasiva, presumivelmente devido à disseminação hematológica de um local primário de infecção
- As espécies de *Aspergillus* podem causar doenças não invasivas em pacientes imunocompetentes. Ocorre aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) em 1 a 2% dos pacientes com asma crônica. Os pacientes apresentam exacerbação dos sinais e sintomas de asma, com obstrução brônquica aumentada e recorrente. É comum a ocorrência de febre e mal-estar. Podem-se observar tampões de muco acastanhados ou sangue no escarro expectorado. A aspergilose broncopulmonar pode responder à terapia com glicocorticoides. Em geral, o diagnóstico baseia-se em vários critérios maiores: história pregressa de asma, reatividade imediata do teste cutâneo a antígenos de *Aspergillus*, anticorpos precipitina contra *Aspergillus fumigatus*, nível sérico total de IgE, > 1.000 ng/mL, eosinofilia (> 500/mm³ no sangue periférico), anormalidades radiográficas e/ou elevação dos níveis séricos de IgE e IgG contra *Aspergillus fumigatus*
- Pode ocorrer formação de bolas de fungos por colonização e proliferação de espécies de *Aspergillus* nas cavidades pulmonares por doença não relacionada. A doença pode resultar de erosão em estruturas críticas.

► Achados laboratoriais

- Cultura: as hemoculturas raramente são positivas, até mesmo em pacientes com evidências de disseminação hematogênica
- Histopatologia: a morfologia do *Aspergillus* é bastante característica, consistindo habitualmente em hifas septadas estreitadas e não pigmentadas, com ramificação em ângulo agudo. É comum a demonstração de angioinvasão. Entretanto, a morfologia não é específica; outros fungos filamentosos, como *Scedosporium* ou *Fusarium*, podem exibir características histopatológicas semelhantes
- Principais exames: devem-se efetuar exames laboratoriais relacionados com a função dos órgãos acometidos. A eosinofilia (> 1.000/μℓ; frequentemente > 3.000/μℓ); é comum na ABPA.

■ Fusariose

► Definição

- A fusariose é causada pela infecção por espécies do gênero *Fusarium*. Esses fungos formam hifas septadas e não pigmentadas. São fungos saprofitos, com ampla distribuição no ambiente
- A doença é transmitida principalmente por inalação ou por inoculação direta, habitualmente em um local de traumatismo. A proliferação no local de inoculação pode resultar em infecção localizada ou doença disseminada.

► Quando suspeitar

- Os principais fatores de risco para a infecção invasiva incluem neoplasia maligna hematológica, particularmente em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas, tratamento com glicocorticoides, neutropenia prolongada e ruptura da integridade da pele (p. ex., queimaduras, cateter venoso central de uso prolongado, traumatismo). Acometimento significativo é incomum em pacientes imunocompetentes
- À semelhança de outros fungos filamentosos oportunistas, *Fusarium* causa uma ampla gama de doenças, desde uma doença superficial e alérgica até doenças localmente invasivas e disseminadas, acometendo múltiplos órgãos. Os pacientes afetados e as manifestações clínicas incluem:
 - Pacientes imunocompetentes: é mais comum a ocorrência de infecção localizada; a onicomiose e a ceratite constituem os tipos mais comuns de infecção. Infecções em outros locais, como sinusite, infecção pulmonar e infecção associada a corpo estranho, também são descritas, porém ocorrem com pouca frequência. A ceratite é observada quase exclusivamente em usuários de lentes de contato e pode estar associada ao uso de soluções específicas para essas lentes
 - Pacientes imunocomprometidos: a infecção invasiva e disseminada é mais comum no paciente imunocomprometido; pacientes com neutropenia grave e prolongada são os que correm maior risco. Em geral, pacientes imunocomprometidos com fusariose apresentam sepse associada a hemoculturas positivas e lesões cutâneas. As lesões cutâneas podem ocorrer como local primário de infecção, porém constituem o local mais comum de infecção disseminada, ocorrendo em uma maioria significativa de pacientes com doença sistêmica. Tipicamente, os pacientes apresentam múltiplas lesões dolorosas. As lesões papulares ou nodulares são mais comuns nos membros. Em geral, as lesões evoluem com necrose central e eritema circundante.

► Achados laboratoriais

- Histopatologia: são observadas hifas segmentadas e hialinas, com ramificação em ângulo agudo e ângulo reto nos tecidos. As hifas não podem ser diferenciadas com segurança de outros fungos oportunistas, como *Aspergillus* e *Scedosporium*, porém a esporulação adventícia *in vivo* não é observada com o *Aspergillus* e sugere infecção causada por *Fusarium* ou *Scedosporium*. A angioinvasão pode ser evidente, com necrose distal devido ao comprometimento vascular
- Cultura: as espécies de *Fusarium* crescem bem em meios não seletivos para isolamento de fungos. A identificação acurada da espécie baseia-se no sequenciamento do ácido nucleico ou PCR específica, porém não está amplamente disponível. Dispõe-se de um teste de sensibilidade antifúngico padronizado
- Outros: o ensaio para (1,3)- β -D-glicana é habitualmente positivo na doença invasiva, porém não é específico da fusariose. O teste de galactomanana é negativo.

Mucormicose

► Definição

- O termo mucormicose descreve doenças causadas por fungos filamentosos oportunistas e sem septos da ordem Mucorales. Espécies do gênero *Rhizopus* são responsáveis pela maioria das infecções clínicas, seguidas pelo gênero *Mucor*. A maioria das espécies cresce rapidamente em culturas
- Tipicamente, a infecção clínica é devastadora e está associada a taxa de mortalidade elevada, perda de função e desfiguração
- As infecções são contraídas, em sua maioria, pelas vias respiratórias, causando infecção local e, subsequentemente, disseminação. Os microrganismos das vias respiratórias altas podem ser deglutidos, resultando em infecção GI. Os microrganismos conseguem proliferar na presença de altas concentrações de glicose e têm a capacidade de invadir os vasos sanguíneos, resultando em infarto tecidual. Transmissão hospitalar, infecção em consequência da ingestão de alimento contaminado e inoculação traumática constituem modos de transmissão menos comuns, porém bem descritos. Não ocorre transmissão interpessoal.

► Quando suspeitar

- Embora qualquer órgão possa ser acometido na mucormicose, o sistema respiratório é o local mais comum de infecção primária. As infecções primárias podem ser seguidas de infecção disseminada
- É necessário um elevado índice de suspeita para o diagnóstico eficiente de mucormicose; o diagnóstico precoce é crítico para uma intervenção apropriada e a instituição da terapia antifúngica. Os fatores que predispõem à infecção incluem AIDS, terapia com desferroxamina, DM, terapia com glicocorticoides, neoplasias malignas hematológicas, terapia imunossupressora, neutropenia, insuficiência renal e transplante de órgãos sólidos. Os locais comuns de infecção incluem:
 - Rinocerebral: a doença rinocerebral constitui a manifestação mais comum da mucormicose, ocorrendo em cerca de 50% dos pacientes. A infecção primária começa na mucosa nasal e, em seguida, pode se disseminar pelo palato, pelos seios paranasais, pela órbita, por outras estruturas faciais ou pelo cérebro. Em geral, os pacientes apresentam sinais semelhantes à sinusite bacteriana, com febre, secreção purulenta e cefaleia. A infecção é comumente unilateral. Há formação de escara na mucosa acometida, e a secreção nasal pode ser sanguinolenta. A extensão ipsilateral pode resultar em ulceração e necrose dos seios ou do palato. O comprometimento ocular manifesta-se com dor orbital, proptose, oftalmoplegia, anormalidades visuais, conjuntivite e inflamação e edema das pálpebras. O cérebro pode ser acometido por disseminação da infecção através da dura-máter, causando trombose do seio cavernoso e doença cerebral. A mucormicose cerebral manifesta-se por paralisia de nervos cranianos, alteração no nível de consciência ou ruptura grave da função cerebral. O acometimento dos vasos sanguíneos pode resultar em sinais e sintomas de acidente vascular encefálico
 - Pulmonar: a doença pulmonar representa cerca de 10% dos casos de mucormicose e é observada principalmente em pacientes imunocomprometidos. Os pacientes podem apresentar febre de origem indeterminada (FOI) e sintomas respiratórios que não respondem à antibioticoterapia. A doença pulmonar rapidamente progressiva pode apresentar uma variedade de padrões e pode simular a aspergilose pulmonar. A necrose pulmonar pode resultar em hemoptise maciça. A infecção pode progredir nos espaços e tecidos contíguos, incluindo o diafragma, o mediastino e o coração
 - Gastrointestinal: a doença gastrointestinal (GI) ocorre em < 10% dos pacientes. Sinais e sintomas dependem do tecido GI acometido e do tipo de patologia, e são inespecíficos, incluindo dor abdominal e diarreia. As lesões ulcerativas são comuns e podem levar à perfuração ou sangramento maciço, com hematêmese e sangramento GI inferior
 - Cutânea: a infecção cutânea é causada pela inoculação direta do fungo filamentosos infeccioso nos tecidos ou por disseminação a partir dos locais de infecção primária. Cerca de 10% dos casos de mucormicose são cutâneos. As lesões nodulares podem exibir equimose, com palidez circundante. As lesões podem ser crônicas ou rapidamente progressivas. Os membros são mais comumente acometidos, porém 35 a 40% dos casos ocorrem na cabeça, no pescoço ou no tórax. A taxa de mortalidade é maior nas lesões centrais
 - Disseminada: a infecção disseminada é observada em cerca de 5% dos pacientes; os sinais e sintomas dependem da disfunção dos tecidos acometidos. A doença de órgãos específicos pode ser aparente, porém inespecífica. Consequentemente, é fundamental ter um alto índice de suspeita, com base na doença subjacente e nos achados no exame clínico do paciente.

► Achados laboratoriais

- Histopatologia: o tecido infectado é necrótico, hemorrágico, trombótico ou pálido, dependendo do grau e do tipo de comprometimento vascular. A inflamação não é proeminente na infecção aguda. Pode-se observar a ocorrência de angioinvasão
- Cultura: as amostras devem ser submetidas à cultura para fungos; entretanto, as culturas podem ser negativas, dependendo da localização e do tipo de infecção, bem como do processamento das amostras. Um processamento vigoroso pode causar lesão das hifas, resultando em baixo potencial de proliferação na cultura. Consequentemente, quando houver suspeita de mucormicose, o laboratório deve ser alertado para usar protocolos de processamento suave, como fragmentação suave do tecido, em lugar de sua homogeneização. As culturas podem ser positivas com amostras de seio nasal ou tecido da concha nasal agudamente infectados ou de corrimento nasal. As culturas de amostras do LCS raramente são produtivas. A mucormicose não pode ser excluída por culturas negativas. Além disso, as culturas positivas precisam ser interpretadas com cautela, a fim de excluir uma possível contaminação.

Pneumocystis jiroveci (anteriormente *P. carinii*)

■ Leveduras patogênicas

Os microrganismos que pertencem a esse grupo comportam-se de modo mais semelhante a bactérias do que a fungos filamentosos no laboratório clínico; com frequência, são isolados em meios de cultura para bactérias. O diagnóstico de infecção baseia-se habitualmente no isolamento do microrganismo em cultura. A detecção do antígeno fala a favor do diagnóstico.

Candidíase

► Definição

- A candidíase descreve a doença causada por qualquer uma de várias espécies do gênero de fungo *Candida*. As espécies de *Candida* são leveduras de distribuição global, e as que provocam infecção fazem parte da flora endógena humana, bem como da flora normal de outros animais homeotermos. As espécies de *Candida* são habitantes comuns do trato gastrointestinal (GI), porém também podem ser encontradas em outras mucosas, incluindo oral e genital, bem como superfície da pele, incluindo a região subungueal dos dedos das mãos e dos pés e áreas intertriginosas. Pode ocorrer doença quando um indivíduo apresenta comprometimento dos mecanismos de defesa locais do hospedeiro ou da imunidade sistêmica. A incidência de candidíase invasiva aumentou nas últimas décadas em consequência do uso crescente e da potência dos fármacos imunossupressores e emergência da AIDS
- *Candida albicans* é a causa mais comum de candidíase. Essa espécie é responsável pela maioria das infecções genitais, orais e cutâneas. A candidíase também pode ser causada por várias outras espécies de *Candida*, mais frequentemente *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*. A *Candida dubliniensis* é uma espécie recentemente identificada, que pode simular a *C. albicans* nos algoritmos de identificação comumente utilizados
- Apesar de vários fatores desses microrganismos contribuírem para a capacidade das espécies de *Candida* de causar infecção, o fator mais importante é o estado de imunidade do hospedeiro. As infecções são, em sua maioria, endógenas e são habitualmente causadas por microrganismos da flora GI do indivíduo. A maioria das infecções dos tecidos profundos resulta da disseminação hematogênica dos microrganismos endógenos. Os processos patológicos que resultam na quebra da integridade da mucosa gastrointestinal são fatores predisponentes para a disseminação hematogênica. Os surtos hospitalares não perinatais de candidíase em UTI neonatais são bem descritos.

► Quando suspeitar

A candidíase mucocutânea pode ocorrer em hospedeiros normais com condições predisponentes mínimas, como antibioticoterapia recente. Entretanto, devem-se considerar as condições mais graves (*i. e.*, infecção pelo HIV, DM, alergias)

- Genital (ver discussão sobre vaginite e vaginose no Capítulo 9, Distúrbios Ginecológicos e Obstétricos)
- Orofaringea: candidíase oral é comum, particularmente em lactentes e pacientes com defeitos da imunidade celular, como a AIDS. O risco aumenta em consequência de tratamento com antibióticos, quimioterapia ou irradiação da cabeça e do pescoço. Pacientes com próteses dentárias também correm risco aumentado. A candidíase orofaríngea manifesta-se habitualmente como placas brancas características na língua, na mucosa bucal, no palato ou na parte posterior da orofaringe. Os pacientes podem ser assintomáticos. Alguns pacientes queixam-se de odinofagia e estomatite dolorosa, frequentemente observadas em pacientes com próteses dentárias
- Esofágica: a candidíase esofágica ocorre mais comumente como complicação da infecção pelo HIV; trata-se de uma doença que define a AIDS. Os pacientes podem apresentar candidíase orofaríngea. Odinofagia e dor retrosternal constituem queixas comuns. São observadas placas brancas ao exame endoscópico, e os raspados obtidos revelam a levedura em brotamento com pseudo-hifas
- Pele e unhas: pode ocorrer infecção superficial, tipicamente em áreas intertriginosas ou outras áreas quentes e úmidas, manifestando-se como eritema, prurido e formação de vesículas. *Candida albicans* e *C. parapsilosis* representam as causas mais comuns de onicomicose dos dedos das mãos e podem estar associadas à paroníquia. A candidíase congênita pode ocorrer em recém-nascidos como exantema eritematoso descamativo generalizado. A candidíase mucocutânea crônica é incomum, mas pode ocorrer em pacientes com síndromes autoimunes congênitas ou outros defeitos da imunidade celular. As condições comumente diagnosticadas de modo incorreto como candidíase cutânea incluem psoríase, traumatismo ungueal crônico, carcinoma escamoso do leito ungueal, “síndrome da unha amarela” ou outras condições que devem ser consideradas e excluídas, quando apropriado. No acometimento cutâneo e ungueal em crianças, é preciso excluir o hipoparatiroidismo congênito e a doença de Addison
- Candidemia: a candidíase invasiva é mais comumente causada por disseminação hematogênica de *Candida* endógena em pacientes imunocomprometidos, frequentemente associada a uma ruptura da integridade da barreira mucosa do intestino. Os sinais e sintomas são variáveis, desde febre baixa e mal-estar até uma síndrome de sepse totalmente desenvolvida. A incidência de candidemia está aumentando em decorrência da infecção pelo HIV e outras doenças de imunodeficiência adquirida, uso crescente e potência das terapias imunossupressoras, intervenções em unidades de terapia intensiva, aumento da sobrevivência de prematuros, maior uso de nutrição parenteral crônica e outros fatores. *C. albicans* é o microrganismo mais comumente isolado, porém outras espécies de *Candida* estão desempenhando um papel crescente na candidemia, resultando em aumento na taxa de resistência a agentes antifúngicos em pacientes com candidemia. As espécies de *Candida* são causas importantes de infecção hospitalar da corrente sanguínea, sendo responsáveis por até 10% dessas infecções. A candidemia apresenta uma alta taxa de mortalidade atribuível. Os cofatores que contribuem para um desfecho precário incluem idade avançada, candidíase disseminada e neutropenia grave e persistente
- Pneumonia: a pneumonia primária por *Candida* é extremamente rara, mesmo em pacientes intubados. A pneumonia secundária por *Candida* ocorre raramente em pacientes com candidemia, porém o diagnóstico pode exigir técnicas invasivas e confirmação histopatológica
- Cardiovascular: podem ocorrer endocardite, miocardite ou pericardite. *Candida* é responsável por < 5% dos casos de endocardite, porém *C. albicans* é responsável por > 50% dos casos de endocardite fúngica. Os fatores de risco incluem existência de próteses valvares, uso abusivo de drogas ilícitas IV, cirurgia de grande porte, doença valvar preexistente e uso crônico de cateteres IV profundos ou marca-passos. A apresentação da endocardite por *Candida* não pode ser diferenciada da endocardite bacteriana com base apenas nas manifestações clínicas. Os pacientes com endocardite por *Candida* correm alto risco de embolização; cérebro, olhos, rins, fígado, pele e baço constituem locais comuns
- SNC: as infecções são incomuns, mas podem surgir como infecções secundárias em pacientes com candidemia ou como complicação de neurocirurgia ou *shunt* ventricular crônico. A apresentação clínica não é típica
- Ocular: a coriorretinite ou a endoftalmite são habitualmente causadas por disseminação hematogênica e, com frequência, constituem o primeiro sinal de candidíase invasiva. Ceratite e alguns casos de coriorretinite ou endoftalmite são causados por traumatismo ou cirurgia. Os pacientes apresentam dor e perda da acuidade visual. Recomenda-se um exame oftalmológico para todos os pacientes com candidemia. Os achados característicos são confirmados por cultura
- Ossos e articulações: as infecções podem ser devidas a traumatismo direto, injeção ou cirurgia articular ou secundárias à disseminação hematogênica. Essas infecções podem surgir muitos meses após o incidente infeccioso; o início é frequentemente gradual e sutil. As vértebras são mais comumente acometidas no idoso, enquanto a infecção dos ossos longos é mais comum em crianças. O diagnóstico é estabelecido pelo isolamento de *Candida* a partir de amostras coletadas do osso ou da articulação
- Abdominal: espécies de *Candida*, como componentes comuns da flora GI endógena, podem ser isoladas em quase todo processo infeccioso do abdome. Peritonite específica por *Candida* pode ser observada em pacientes submetidos à diálise peritoneal crônica. A infecção por *Candida* é uma complicação bastante comum em pacientes que se recuperam de pancreatite aguda de outras causas. A candidíase hepatoesplênica pode complicar a resolução da neutropenia em pacientes submetidos a esquemas quimioterápicos para tratamento de neoplasias malignas hematológicas. Fígado e baço podem ter sido invadidos durante um episódio identificado ou não reconhecido de candidemia, embora exista a possibilidade de que *Candida* tenha sido introduzida pela vasculatura portal. Os pacientes apresentam febre, náuseas, vômitos, anorexia e dor no quadrante superior direito. Formam-se microabscessos distintos no fígado e no baço, que podem ser detectados por uma variedade de exames de imagem.

► Achados laboratoriais

- Cultura: as culturas positivas de amostras de locais normalmente estéreis apoiam o diagnóstico, porém precisam ser interpretadas com cautela para afastar a possibilidade de contaminação pela flora endógena

- A detecção de candidúria em pacientes com cateteres de bexiga tem mais tendência a representar uma colonização. Entretanto, em pacientes com corpos estranhos no sistema urinário, a candidúria significativa pode constituir um marcador de obstrução, DM ou outra afecção grave. Não existe nenhuma relação bem definida entre a quantidade de *Candida* na urina (UFC/mℓ) e sua importância clínica, como no caso das bactérias
- O isolamento de *Candida albicans* de amostras de escarro ou outras amostras das vias respiratórias é comum, porém raramente está associado à infecção pulmonar. Na infecção do SNC, o isolamento de *Candida* do LCS é diagnóstico, porém a concentração dos microrganismos é muito baixa, de modo que, para estabelecer o diagnóstico, pode ser necessário repetir o teste e utilizar um grande volume de LCS por amostra
- Detecção direta dos microrganismos em amostras de tecido ou amostras clínicas: quando associada a sinais e sintomas de inflamação ou lesão tecidual, pode proporcionar uma detecção confiável da infecção. O diagnóstico de candidíase orofaríngea, esofágica ou vulvovaginal pode ser estabelecido com base no aspecto clínico e nos fatores de risco. Pode-se obter uma confirmação pelo exame de raspados das áreas afetadas, com preparação a fresco ou coloração de Gram. Um exame direto negativo não afasta a possibilidade de candidíase das mucosas
- Histopatologia: revela células leveduriformes e formas miceliais, ruptura epitelial por microrganismos invasores pelas células da mucosa e inflamação submucosa na candidíase das mucosas. Na candidíase de tecidos profundos, revela invasão pelos microrganismos e ruptura do tecido infectado
- Sorologia: a detecção de anticorpos desempenha um papel limitado no diagnóstico da candidíase
- Exames laboratoriais de rotina: os níveis de ALP estão elevados em pacientes com candidíase hepatoesplênica.

■ Criptococose (infecção por *Cryptococcus neoformans*)

► Definição

- Várias espécies do gênero *Cryptococcus*, incluindo *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, são capazes de causar doença nos seres humanos
- A distribuição geográfica típica do *C. gattii* restringe-se a regiões tropicais e subtropicais com eucaliptos. *C. neoformans*, por outro lado, tem distribuição mundial e é responsável pela maioria dos casos de criptococose no mundo inteiro
- Os microrganismos conseguem sobreviver no intestino de pombos e seus excrementos, o que é provavelmente responsável pela sua ampla distribuição no ambiente. A infecção é adquirida pela inalação de microrganismos presentes no ambiente, e não ocorre transmissão interpessoal.

► Quando suspeitar

Em indivíduos imunocompetentes, a exposição resulta habitualmente em doença assintomática ou discreta e autolimitada; a doença progressiva e a doença crônica são incomuns. Por outro lado, pacientes imunocomprometidos correm risco de desenvolver doença mais grave, com progressão para tecidos extrapulmonares. As condições associadas a um risco aumentado de criptococose disseminada incluem AIDS, terapia com glicocorticoides, transplante de órgãos, neoplasia maligna e/ou sarcoidose. Os tipos de infecção incluem:

- Pulmonar: sinais e sintomas de criptococose pulmonar consistem em dor torácica, tosse, dispneia, febre, produção de escarro e perda de peso
- SNC: em uma proporção significativa de pacientes com AIDS com criptococose pulmonar clinicamente significativa, ocorre progressão para a meningoencefalite criptocócica ou infecção em outros órgãos. Sinais e sintomas frequentes consistem em alteração do estado mental, febre, cefaleia, crises convulsivas e distúrbios visuais
- Ossos e articulações: em geral, ocorre osteomielite nas vértebras ou em proeminências ósseas devido à disseminação hematogênica de uma infecção pulmonar primária. Pode ocorrer artrite criptocócica por disseminação de osteomielite contígua
- Linfadenopatia: habitualmente cervical ou supraclavicular
- Próstata: pode ocorrer infecção assintomática e persistente da próstata, mais comumente em pacientes com AIDS, que atua como reservatório de infecção recorrente
- Cutânea: pode representar a infecção primária, porém resulta habitualmente de disseminação hematogênica de uma infecção pulmonar primária. Foi descrito uma ampla variedade de lesões cutâneas.

► Achados laboratoriais

- Radiologia: em pacientes imunocompetentes, observam-se mais comumente nódulos solitários ou alguns nódulos não calcificados. A cavitação é incomum. Em pacientes com AIDS, é comum haver infiltrados intersticiais bilaterais, que podem simular uma infecção por *Pneumocystis jiroveci* ou outra infecção oportunista
- Coloração de Gram: pode demonstrar a presença de leveduras compatíveis com *C. neoformans*
- Cultura: *C. neoformans* pode ser isolado de 90 a 100% das amostras infectadas obtidas de pacientes com criptococose. Foi relatada a ocorrência de coinfeção por outros patógenos oportunistas em pacientes com AIDS e com criptococose pulmonar
- Histopatologia: *C. neoformans* pode ser identificado em material de biópsia com o uso de vários corantes, incluindo H&E, prata, Fontana-Masson e mucicarmina
- Sorologia: a sorologia não é útil para o diagnóstico de infecção criptocócica aguda
- Antígeno criptocócico (AC): a detecção de antígeno polissacarídico específico é sensível e específica para o diagnóstico de criptococose. Os ensaios de AL são mais comumente usados e fornecem resultados rápidos. O AC pode ser detectado no LCS de > 90% dos pacientes com meningite criptocócica. O AC do soro também pode ser usado como rastreamento menos sensível para meningite ou infecção criptocócica em outros locais, porém deve ser confirmado por cultura do local infectado
 - Os títulos de AC no LCS são úteis para prever o resultado e para monitorar a terapia de pacientes com AIDS e com meningoencefalite criptocócica. Um título inicial $\leq 1:2.048$ indica um desfecho favorável. Existe a probabilidade de recidiva em pacientes com títulos persistentemente elevados de AC, a despeito da terapia antifúngica efetiva
 - Resultados falso-positivos do AC podem ser causados por FR, reação cruzada com *Trichosporon beigeli* ou *Capnocytophaga canimorsus* ou sinérese do líquido do meio de cultura. O EIA não revela um efeito do prozona e não é afetado pelo FR. O tempo total para a obtenção dos resultados do EIA não é maior do que o do teste de AL
- Achados laboratoriais (meningite criptocócica): deve-se considerar a possibilidade de meningite, independentemente dos sinais e sintomas, em pacientes imunocomprometidos com criptococose pulmonar, devendo-se efetuar os exames complementares necessários. A recidiva é menos frequente quando o aumento das proteínas e das células é pronunciado, em lugar de moderado. Um prognóstico reservado é sugerido quando o exame inicial do LCS é positivo com o uso de tinta nanquim e revela baixos níveis de glicose ($> 20 \text{ mg/dℓ}$) e baixa contagem de leucócitos ($< 20/\mu\ell$). O hemograma completo e a VHS geralmente permanecem normais
- Achados do LCS: a obtenção de uma cultura positiva está relacionada com o volume de LCS, que deve ser $\geq 10 \text{ mℓ}$. O nível de proteína está aumentado em 90% ($< 500 \text{ mg/dℓ}$). O nível de glicose está moderadamente diminuído em cerca de 55% dos pacientes. A contagem de células do LCS quase sempre está aumentada para ≤ 800 células (com mais linfócitos do que leucócitos).

► Leitura sugerida: fungos patogênicos

- Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Blastomycosis: 2008 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1801–1812.
- Cuellar-Rodríguez J, Avery RK, Lard M, et al. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients: 10 years of experience at a large transplant center in an endemic area. *Clin Infect Dis.* 2009;49:710–716.
- Dromer F, McGinnis MR. Chapter 12: Zygomycosis. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, eds. *Clinical Mycology*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2003.
- Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1217–1223.
- Hage CA, Bowyer S, Tarvin SE, et al. Recognition, diagnosis, and treatment of histoplasmosis complicating tumor necrosis factor blocker therapy. *Clin Infect Dis.* 2010;50:85–92.
- Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, Pappas PG. Clinical Practice Guidelines for the Management of Sporotrichosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1255–1265.

Kauffman CA. Sporotrichosis. *Clin Infect Dis*. 1999;29:231–237.

Koo S, Bryar JM, Page JH, et al. Diagnostic performance of the (1 → 3)-β-D-glucan assay for invasive fungal disease. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1650–1659.

Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:695–704.

Pera S, Patterson TF. Chapter 15 endemic mycoses. In: Anaissie EF, McGinnis MR, Pfaller MA, eds. *Clinical Mycology*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2003.

Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50:291–322.

Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:236–301.

Rex JH. Galactomannan and the diagnosis of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1428–1430.

Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med*. 2009;360:1870–1884.

Sun H-Y, Wagener MM, Singh N. Cryptococcosis in solid-organ, hematopoietic stem cell, and tissue transplant recipients: evidence-based evolving trends. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1566–1576.

Yozwiak ML, Lundergan LL, Kerrick SS, Galgiani JN. Symptoms and routine laboratory abnormalities associated with coccidioidomycosis. *West J Med*. 1988;149:419–421.

► PARASITOS PATOGENICOS

Os parasitos são patógenos eucarióticos, responsáveis por uma enorme carga mundial de doença. A infecção e a doença são particularmente comuns nos países em desenvolvimento, onde grandes segmentos da população estão infectados e a infecção por múltiplos patógenos é frequente. A melhora nas medidas sanitárias e o maior controle das populações de vetores reduziram, porém não eliminaram por completo, a carga de doenças parasitárias nos países industrializados.

A transmissão oral é uma via comum de disseminação da infecção; os parasitos entéricos são responsáveis pela maior carga de infecções parasitárias. Os parasitos transmitidos por artrópodes, como *Plasmodium* spp., também são responsáveis por uma enorme carga de doença. Alguns parasitos podem ser transmitidos por invasão direta, como, por exemplo, através da pele ou por outros meios de infecção. Os pacientes imunocomprometidos, como aqueles com AIDS, correm risco aumentado de doença grave.

O diagnóstico da maioria das doenças parasitárias é estabelecido pela detecção direta dos organismos em amostras de pacientes infectados. A detecção de antígenos bacterianos específicos fornece um diagnóstico sensível e específico para vários parasitos patogênicos comuns, como *Giardia* e *Cryptosporidium*. Os ensaios sorológicos podem contribuir para o diagnóstico e também podem ser úteis para estudos epidemiológicos. O isolamento de parasitos em cultura limita-se a alguns patógenos e não está amplamente disponível para diagnóstico de rotina. As estratégias moleculares diagnósticas são cada vez mais importantes no diagnóstico e no estabelecimento definitivo da espécie.

■ Cestódeos (tênias)

As tênias pertencem à subclasse cestódeos dos helmintos. Os cestódeos infectam todas as classes de vertebrados, e muitos têm hospedeiros intermediários invertebrados. A doença clínica pode ser causada pelas formas adultas ou larvárias dos parasitos. As tênias fixam-se à mucosa do intestino delgado por estruturas especializadas, denominadas escólex. A infecção por cestódeos é habitualmente diagnosticada pelo achado de ovos, larvas ou proglotes nas fezes dos pacientes infectados. As tênias maduras de várias espécies podem alcançar vários metros de comprimento, eliminando proglotes maduras da extremidade distal do verme. As proglotes são visíveis a olho nu e, com frequência, são identificadas pelos pacientes e apresentadas para identificação.

■ Cisticercose (tênia do porco; infecção por *Taenia solium*)

► Definição

- A doença pela tênia do porco é causada pela ingestão de metacestódeos viáveis (cisticercos) ou ovos de *Taenia solium*. Essa ingestão resulta em infecção pela tênia adulta no intestino delgado.

► Quando suspeitar

- As infecções causadas por tênias do porco adultas são, em sua maioria, assintomáticas; entretanto, pode ocorrer obstrução intestinal, biliar ou pancreática na infecção maciça
- A neurocisticercose é causada pela disseminação hematogênica das larvas para o cérebro. A cisticercose constitui uma causa significativa de massas intracranianas em regiões endêmicas.

► Achados laboratoriais

O diagnóstico de cisticercose baseia-se na combinação de exames epidemiológicos, de imagem, histopatológicos e laboratoriais

- Detecção direta: a detecção é habitualmente efetuada pela identificação de ovos, proglotes, estróbilos ou escólex em amostras de fezes. Os ovos da tênia podem ser identificados pela pesquisa de ovos e parasitos nas fezes, mas não podem ser distinguidos daqueles da *T. saginata*. Para a identificação da espécie, é necessário o exame de porções dos vermes adultos, como a morfologia uterina das proglotes grávidas
- Sorologia: a existência de anticorpos detectáveis depende da quantidade e da condição dos cisticercos. A detecção de anticorpos em amostras de soro pode ser mais sensível do que o LCS para o diagnóstico da neurocisticercose, particularmente nos casos com cistos em degeneração. O ensaio ELISA detecta anticorpos no soro ou no LCS em 75 a 80% dos pacientes com poucos cistos ou cistos calcificados e em 93% daqueles com doença grave do SNC. A imunoeletrotransferência ligada à enzima (EITB) em amostra de soro ou de LCS tem uma S/E > 94% quando existem múltiplas lesões do SLC, e de cerca de 72% quando as lesões são solitárias. Uma alteração nos títulos não é confiável para considerar uma cura. As lesões solitárias do SNC podem não induzir consistentemente a produção de anticorpos
- Principais exames: um discreto aumento dos eosinófilos pode ser encontrado. A elevação acentuada da VHS é incomum e sugere outro diagnóstico
- Achados do LCS: pode haver aumento dos eosinófilos (em 10 a 77% dos casos) e das células mononucleares ($\leq 300/\mu\ell$), com discreta elevação dos níveis de proteína e nível de glicose normal ou discretamente diminuído; não são encontrados parasitos.

■ Teníase (infecção por *Taenia saginata*)

► Definição

- A doença pela tênia do boi é causada pela ingestão de metacestódeos (cisticercos) de *Taenia saginata*.

► Quando suspeitar

- As infecções pela tênia do boi são, em sua maioria, assintomáticas, porém pode ocorrer obstrução intestinal, biliar ou pancreática na infecção maciça.

► Achados laboratoriais

- Detecção direta: os ovos detectados nas fezes de 50 a 75% dos pacientes não podem ser distinguidos daqueles da *Taenia solium* (ver adiante para discussão específica). A identificação definitiva é habitualmente efetuada pelo exame da morfologia uterina das proglotes grávidas. Como as proglotes de *T. saginata* podem migrar ativamente através do ânus para depositar seus ovos na pele perianal, a coleta com o uso de um *swab* ou fita de celofane para “oxiúros” na pele perineal ou perianal pode melhorar significativamente a detecção
- Principais exames: uma elevação discreta da contagem de eosinófilos pode ser encontrada.

■ Filárias e outros parasitos teciduais

■ Larva *migrans* (cutânea e visceral)

► Definição

- A larva *migrans* cutânea (LMC) é uma erupção cutânea causada pela migração de nematódeos de animais (habitualmente *Ancylostoma caninum* ou *Ancylostoma*

braziliense) através da derme superior. As larvas filariformes de nematódeos de animais no solo penetram na pele, habitualmente do pé ou dos membros inferiores e, em seguida, começa uma migração sinuosa através da derme superior, causando inflamação com intenso prurido. Essas larvas não podem amadurecer em nematódeos adultos, de modo que elas morrem no decorrer de várias semanas

- As infecções da larva *migrans* visceral (LMV) são causadas por larvas de nematódeos de animais, que são incapazes de amadurecer em vermes adultos. A doença é provocada pela migração das larvas pelos órgãos humanos. A LMV é de ocorrência mundial. A toxocaríase e as síndromes clássicas de LMV são causadas por *Toxocara* e, menos comumente, por *Toxocara cati*. Ambos os nematódeos apresentam os ciclos de vida complexos em cães e gatos, respectivamente, envolvendo transmissão vertical aos filhotes que excretam numerosos ovos embrionados nas fezes. Quando ingeridos por seres humanos, os ovos eclodem, e as larvas liberadas são capazes de penetrar os tecidos e migrar através de diferentes órgãos.

► Quando suspeitar

- As crianças correm maior risco de contrair a doença
- Os sinais e sintomas dependem, em parte, do órgão principalmente acometido; com mais frequência (cerca de 85%), trata-se do fígado. A LMV grave pode ser caracterizada por febre, sibilos, broncopneumonia, hepatoesplenomegalia, anemia ou outros sinais e sintomas. Já foi descrita a ocorrência de artrite e vasculite. Pode haver invasão do SNC com graves consequências, incluindo meningite eosinofílica, encefalite e outras anormalidades
- O diagnóstico de larva *migrans* ocular baseia-se nos achados clínicos e no exame.

► Achados laboratoriais

- Detecção direta: os ovos não são detectados no exame de fezes
- Histologia: as larvas raramente podem ser encontradas em amostras de biopsia de lesões granulomatosas
- Sorologia: não é útil para o diagnóstico de LMC. Para a LMV, o ELISA específico para *Toxocara* tem uma sensibilidade de cerca de 75%, com especificidade de > 90%. Pode-se melhorar a especificidade com o uso de *immunoblot*
- Pesquisa de anticorpos: podem ser menos sensíveis na doença ocular do que na doença visceral
- Principais exames: existe eosinofilia significativa na LMV, mas não na LMC. É comum a ocorrência de leucocitose, aumento da IgE e hipergamaglobulinemia.

Tricomoniase

Ver discussão sobre vaginite e vaginose no Capítulo 9, Distúrbios Ginecológicos e Obstétricos.

Triquinose (triquinelose; infecção por *Trichinella spiralis*)

► Definição

- A triquinose é causada por *Trichinella spiralis* e espécies correlatas. A triquinose, uma infecção zoonótica transmitida por alimentos com distribuição global, ocorre mais comumente na Europa e na América do Norte
- Todos os mamíferos são suscetíveis à triquinose. Suínos e ratos constituem o principal reservatório (hospedeiro) para *T. spiralis*. Quando se consome carne infectada, a cápsula é ingerida, possibilitando a liberação das larvas que invadem o epitélio do intestino delgado.

► Quando suspeitar

- A infecção clínica apresenta 2 fases
 - A 1ª fase, correlacionada com a entrada e a atividade dos vermes adultos no intestino delgado, é frequentemente discreta
 - A 2ª fase, causada pela circulação das larvas, está relacionada com febre, mialgias, fraqueza, mal-estar, diarreia e edema periorbital e facial (cerca de 50% dos casos) e outros sinais e sintomas
- Cefaleia é muito comum. Ocorrem sinais e sintomas neurológicos em 10 a 20% dos pacientes, sugerindo uma evolução mais grave. Mialgias, fadigabilidade, cefaleia e sinais e sintomas oculares podem persistir por décadas na infecção crônica.

► Achados laboratoriais

O diagnóstico é habitualmente estabelecido com base nos sinais e sintomas clínicos, história dietética e testes sorológicos

- Detecção direta: o diagnóstico definitivo, quando necessário, é obtido pela demonstração de larvas no músculo estriado. Com frequência, efetua-se uma biopsia do músculo deltoide. A biopsia muscular pode revelar as larvas encistadas a partir de 10 dias após a ingestão. O exame microscópico direto de uma amostra comprimida entre lâminas é superior à preparação histológica de rotina. A pesquisa de ovos e parasitos em amostras de fezes raramente contribui para o diagnóstico, porém os vermes adultos podem ser encontrados na doença aguda com diarreia
- Sorologia: mostra-se útil, porém pode não ocorrer soroconversão por várias semanas após a infecção aguda. Os testes sorológicos tornam-se positivos 1 semana após o aparecimento dos sinais e sintomas em apenas 20 a 30% dos pacientes, e alcançam um valor máximo em 80 a 90% dos pacientes na 4ª ou 5ª semana. A elevação dos títulos em amostras de soro das fases aguda e convalescente é diagnóstica. Os títulos podem permanecer negativos na infecção maciça. Podem ser obtidos resultados falso-positivos na poliarterite nodosa, doença do soro, sensibilidade à penicilina, mononucleose infecciosa, linfomas malignos e leucemia. O EIA é o método de escolha; os títulos alcançam seu máximo em 3 meses, e ainda podem ser detectados 1 ano depois. A especificidade é > 95%. A hemaglutinação indireta (HAI) também é utilizada. Os testes previamente usados incluem FC, floculação com bentonita, precipitina e fixação do látex
- Principais exames
 - A eosinofilia, que surge em > 50% dos pacientes, é uma das anormalidades laboratoriais mais precoces que sustentam o diagnóstico clínico. A eosinofilia surge com valores $\leq 85\%$ na contagem diferencial e $15.000/\mu\ell$ na contagem absoluta. Ocorre cerca de 1 semana após o consumo de carne infectada e alcança seu valor máximo depois da 3ª semana. Em geral, regride em 4 a 6 semanas, mas pode durar por até 6 meses e, em certas ocasiões, por anos
 - Sinais laboratoriais que indicam lesão muscular (p. ex., concentrações elevadas de CPK, LDH, aldolase, aminotransferases) são frequentemente observados
 - Ocorre diminuição dos níveis séricos de proteína total e albumina nos casos graves entre 2 e 4 semanas, podendo persistir por vários anos. Os níveis aumentados (relativos e absolutos) das gamaglobulinas seguem paralelamente aos títulos nos testes sorológicos. Esse aumento ocorre entre 5 e 8 semanas e podem estender-se por 6 meses ou mais. A VHS está normal ou apenas discretamente aumentada. O exame de urina pode revelar albuminúria com cilindros hialinos e granulados nos casos graves. Na meningoencefalite, o LCS pode ser normal ou apresentar ≤ 300 linfócitos/microlitro, com concentração aumentada de proteína e nível mais elevado de anticorpos no LCS do que no soro.

Nematódeos (vermes cilíndricos)

A infecção GI pode ser causada por diversas espécies de nematódeos. Os ovos e as larvas dos nematódeos intestinais são eliminados nas fezes ou depositados pelas fêmeas na pele perianal. Os ovos de algumas espécies são infecciosos por transferência orofecal direta, enquanto outros necessitam de maturação no solo, causando infecção após penetração das larvas na pele.

Ascariíase (infecção por, *Ascaris lumbricoides*)

► Definição

- *Ascaris lumbricoides* é um grande nematódeo intestinal, com distribuição global
- Após a ingestão, os ovos embrionados eclodem, liberando larvas de 2ª estágio no lúmen intestinal. Essas larvas penetram nos capilares e linfáticos da mucosa

intestinal. A partir da circulação, são depositadas nos pulmões, onde se desenvolvem em larvas de 4^a estágio. As larvas de 4^a estágio migram até a traqueia e são deglutidas, retornando ao intestino delgado, onde se tornam vermes adultos maduros.

► Quando suspeitar

- As infecções são, em sua maioria, assintomáticas, ou podem estar associadas a sintomas pulmonares ou abdominais discretos e inespecíficos. Os sinais e sintomas podem ser causados pela resposta imune, pela migração das larvas, pela grande carga de vermes e pelo impacto nutricional. Pode ocorrer pneumonite (p. ex., síndrome de Loeffler) durante a migração das larvas. Quando a carga de vermes é elevada, podem ocorrer desnutrição ou obstrução intestinal, biliar ou pancreática. Os pacientes podem apresentar náuseas, vômitos, diarreia e outras condições.

► Achados laboratoriais

- Detecção direta: a pesquisa de ovos e parasitos em amostras de fezes de rotina é o método habitual de identificação. Em certas ocasiões, são observadas larvas no escarro ou em aspirados gástricos. Na pneumonite associada à infecção primária, o exame de fezes a procura de ovos pode ser negativo
- Radiologia: as anormalidades da pneumonite podem ser transitórias
- Principais exames: a reação eosinofílica é comum durante a doença sintomática.

Enterobíase (oxiuríase; infecção por *Enterobius vermicularis*)

► Definição

- *Enterobius vermicularis* é um pequeno nematódeo com distribuição global. A enterobíase pode ser mais comum nos climas temperados
- As fêmeas migram através do ânus à noite para depositar ovos embrionados na pele perianal. Os vermes desenvolvem-se em larvas infecciosas de 3^a estágio no interior do ovo. Os vermes e os ovos causam intenso prurido anal. Os dedos do hospedeiro são contaminados durante a coçadura, facilitando a transmissão orofecal. Uma vez ingeridos, os ovos eclodem e, em seguida, amadurecem em vermes adultos no intestino grosso. As fêmeas podem produzir até 10 mil ovos por dia.

► Quando suspeitar

- A higiene precária e as aglomerações são fatores predisponentes
- As infecções são, em sua maioria, assintomáticas. O prurido perianal constitui o sintoma mais comum.

► Achados laboratoriais

- Detecção direta: a detecção das fêmeas adultas ou dos ovos constitui o método habitual de diagnóstico. Como a liberação nas fezes é relativamente incomum, recomenda-se a coleta de amostras da pele perianal usando uma fita de celofane ou “hastes para oxiúros”. Recomenda-se a coleta de muitas amostras à noite ou pela manhã. Três testes detectam 90% dos casos, e 5 detectam 95% dos casos
- Principais exames: a oxiuríase não está associada à eosinofilia.

Estrongiloidíase (infecção por *Strongyloides stercoralis*)

► Definição

- O nematódeo parasito *Strongyloides stercoralis* apresenta distribuição global nas regiões tropicais e subtropicais.

► Quando suspeitar

- Deve-se considerar a possibilidade de estrongiloidíase em qualquer paciente que tenha viajado para uma área endêmica no passado, independentemente da prevalência local da doença. À semelhança dos pacientes que são hospedeiros de outros parasitos intestinais bem-sucedidos, os pacientes infectados são, em sua maioria, assintomáticos ou exibem sinais e sintomas mínimos e inespecíficos. Os pacientes podem queixar-se de dor epigástrica, distensão, dispepsia, diarreia (algumas vezes com sangue) ou constipação intestinal. Pacientes com infecção crônica podem desenvolver exantema urticariforme ou a síndrome da larva *currens*, causada pela migração das larvas na camada da derme
- Ocorre síndrome de hiperinfecção em pacientes imunodeficientes, incluindo aqueles com infecções pelo HIV e pelo HTLV-1. Na síndrome de hiperinfecção, pode ocorrer diarreia sanguinolenta intensa, com desnutrição e disfunção intestinal. A lesão da mucosa intestinal pode resultar em complicações sépticas. As complicações pulmonares, incluindo pneumonia e hemorragia pulmonar, são comuns na síndrome de hiperinfecção. O comprometimento do SNC pode resultar em meningite por bactérias gram-negativas ou meningite bacteriana mista
- Observar que a morfologia das larvas do *S. stercoralis* assemelha-se àquela das larvas de ancilóstomos, e é preciso ter cuidado se houver possibilidade de ambas as infecções endêmicas.

► Achados laboratoriais

- Detecção direta: a identificação das larvas rhabditiformes de 1^a estágio nas fezes constitui um método primário de diagnóstico, porém sua sensibilidade é limitada em pacientes com infecção assintomática não complicada. Uma única pesquisa de ovos e parasitos nas fezes apresenta sensibilidade de 30 a 60%. Aumenta-se a sensibilidade pela pesquisa de ovos e parasitos em múltiplas amostras de fezes. Além disso, pode-se melhorar a sensibilidade pelo exame do líquido duodenal coletado por endoscopia ou outro método (sensibilidade de 60 a 80%). Na síndrome de hiperinfecção, podem-se detectar formas adultas e larvares em uma variedade de órgãos acometidos
- Sorologia: pode ser útil, porém o desempenho de diferentes ensaios, com base em diferentes preparações de antígenos, não foi padronizado
- Principais exames: eosinofilia é encontrada em cerca de 70% dos pacientes infectados.

Trematódeos sanguíneos: esquistossomose

► Definição

- A esquistossomose é causada pela infecção por espécies do gênero *Schistosoma*. Os principais patógenos são *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum* e *Schistosoma haematobium*. A esquistossomose tem uma distribuição geográfica muito ampla nas regiões tropicais e subtropicais
- Os seres humanos contraem a infecção com a penetração da pele por cercárias enquanto andam ou nadam em água infectada. As manifestações da doença são devidas, em sua maior parte, à reação imune do hospedeiro aos vermes e seus ovos.

► Quando suspeitar

- A dermatite causada por cercárias, um exantema papular e pruriginoso da pele exposta à água contaminada, constitui uma manifestação frequente da infecção aguda. A dermatite está habitualmente associada a *S. mansoni* e a *S. haematobium*. Os sinais e sintomas da infecção aguda aparecem 2 a 4 semanas após a exposição e são mais comumente observados nas infecções causadas por *S. japonicum* e *S. mansoni*. Consistem em febre (febre de Katayama), com calafrios e sudorese, dor abdominal, diarreia, cefaleia e tosse. Os pacientes podem apresentar hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. A eosinofilia é típica. Biopsia ou testes sorológicos são usados para o diagnóstico da infecção aguda
- A infecção pelo *S. japonicum*, também conhecido como trematódeo sanguíneo oriental, é observada no Japão, na China, na Indonésia e nas Filipinas. Os sinais e sintomas clínicos assemelham-se aos da infecção por *S. mansoni*, porém podem ser mais graves, devido à maior produção de ovos por pares de fêmeas-machos.

O carcinoma hepatocelular e o carcinoma colorretal têm sido associados à infecção pelo *S. japonicum*. Doença grave no intestino grosso é típica e pode estar associada à dor abdominal baixa e alternância de diarreia e constipação intestinal. A doença hepatoesplênica, semelhante àquela do *S. mansoni*, porém mais grave, é comum. Em < 5% dos pacientes, ocorre doença do SNC, que se manifesta por uma ampla variedade de sinais e sintomas

- A infecção pelo *S. haematobium* é observada no vale do rio Nilo. Após a infecção, as larvas migram mais comumente pelas veias retais e pudendas para residir nos plexos vesical e pélvico. Os ovos são mais comumente enterrados na bexiga e na parte distal dos ureteres, resultando em fibrose e ulceração. As complicações da doença urológica grave consistem em calcificação, hematúria significativa, uropatia obstrutiva, insuficiência renal, infecção bacteriana crônica do sistema urinário e carcinoma de bexiga. O comprometimento genital é comum e manifesta-se com deposição maciça de ovos no colo do útero, na vagina e na vulva. São descritas “placas arenosas” friáveis no trato genital inferior. Ocorrem infecções bacteriêmicas por espécies de *Salmonella*. A apendicite por esquistossomas é bem descrita com o *S. haematobium*. Já foram descritas hepatoesplenomegalia em razão de fibrose portal e doença pulmonar, cardíaca e do SNC, porém a sua ocorrência é incomum.

► Achados laboratoriais

- Detecção direta: é feita a pesquisa de ovos; todavia, podem não ser encontrados nos primeiros meses após a infecção aguda. Os ovos são mais comumente encontrados em amostras de fezes de pacientes com infecções por *S. mansoni* e *S. japonicum*. Para o diagnóstico de *S. haematobium*, são utilizadas amostras de urina, idealmente coletadas entre meio-dia e 15 h, quando a excreção de ovos é maior. Recomenda-se o exame de múltiplas amostras
 - Utiliza-se a morfologia dos ovos como base para identificação da espécie, que constitui um importante guia para a terapia
 - Nota: ovos de *S. haematobium* são algumas vezes encontrados nas fezes, e ovos de *S. mansoni* são algumas vezes encontrados na urina, especialmente nas infecções maciças. Nos pacientes tratados, deve-se efetuar uma pesquisa de ovos e parasitos nas fezes durante pelo menos 1 ano para garantir que a cura é duradoura
- Histologia: biopsia retal ou da bexiga mostra-se útil para diagnóstico nas infecções discretas ou inativas. A mucosa retal ou vesical não corada, quando examinada ao microscópio, pode apresentar ovos viáveis ou mortos quando as amostras de fezes ou de urina para pesquisa de ovos e parasitos são negativas; pode-se verificar a presença de lesões granulomatosas. Biopsia pode identificar ovos nos órgãos acometidos
- Sorologia: o teste sorológico pode ser útil para o diagnóstico de infecção em pacientes de áreas não endêmicas ou para corroborar um diagnóstico na infecção com baixas contagens de ovos. Recomenda-se a realização de ELISA específico, confirmado por *immunoblot*. A sorologia positiva não é útil para distinguir entre infecção aguda e crônica
- Detecção de anticorpos: pode ser mais promissora, porém sua utilidade é dificultada pela baixa especificidade e por reações cruzadas com outros helmintos parasitos. Foram descritos métodos sensíveis e específicos para *S. mansoni*, *S. japonicum* e *S. haematobium*. Um ensaio *immunoblot* para detectar o antígeno de esquistossoma apresentou alta sensibilidade (cerca de 95%) e especificidade (cerca de 100%)
- Principais exames: ocorre eosinofilia em 20 a 60% dos casos agudos. A VHS está aumentada. A hematúria é um importante sinal precoce de infecção por *S. haematobium*. Os níveis de imunoglobulina, especialmente IgE, estão elevados. As provas de função hepática estão habitualmente normais, mesmo na infecção crônica. Existem sinais e sintomas relacionados com a lesão inflamatória de outros órgãos, como pulmão (tosse, hemoptise, hipertensão pulmonar), cérebro (convulsões) e medula espinal (mielopatia). Os pacientes podem apresentar anemia, eosinofilia, aumento dos níveis séricos de globulina e diminuição da albumina, hematúria, proteinúria, hidronefrose, azotemia e carcinoma espinocefalocelular de bexiga.

■ Parasitos, sangue e tecidos

Esses parasitos causam primariamente doenças sistêmicas ou específicas de tecidos e podem ser transmitidos por invasão direta através da pele ou das mucosas, por ingestão ou por intermédio de um inseto vetor. O diagnóstico definitivo da maioria das infecções é estabelecido com base na identificação direta dos parasitos do sangue ou nos tecidos.

■ Babesiose

► Definição

- A maioria dos casos de babesiose que ocorre no nordeste e nos estados dos Grandes Lagos nos EUA é causada por *Babesia microti*. Outras espécies de *Babesia* provocam infecções em outras regiões dos EUA, bem como na Europa; essas infecções podem diferir quanto à sua apresentação clínica
- *B. microti* é transmitida pelo carrapato *Ixodes scapularis*, que também é o vetor da borreliose de Lyme e da erliquiose granulocítica humana. A reprodução sexual ocorre no carrapato. Após a sua penetração no hospedeiro (por meio da picada do mosquito que suga sangue), as formas infecciosas penetram nos eritrócitos, onde ocorre reprodução assexuada.

► Quando suspeitar

- As infecções causadas por *Babesia* tendem, em sua maioria, a ser assintomáticas ou subclínicas. Nas infecções sintomáticas, comumente ocorrem sinais e sintomas de tipo gripal com febre, acompanhados de sudorese e calafrios, mal-estar, fadiga, fraqueza e dor articular com o início, no 1^o mês após a picada de carrapato ou 1 a 2 meses após transmissão por transfusão. Em geral, febre e sinais e sintomas graves regredem no decorrer de várias semanas, porém o mal-estar e a fadiga de menor grau podem perdurar por vários meses
- Pode ocorrer doença grave em pacientes com asplenia ou outra condição de imunocomprometimento. Esses pacientes podem desenvolver níveis muito altos de parasitemia, resultando em hemólise e icterícia, anemia, insuficiência renal, coagulação intra-articular disseminada (CID), síndrome de angústia respiratória aguda (SARA), hipotensão e outras complicações
- Em pacientes esplenectomizados, ocorrem quase sempre infecções causadas por *Babesia divergens*. A doença é rapidamente progressiva e grave e está associada a uma elevada taxa de mortalidade. Depois de um período de incubação de 1 a 4 meses, podem ocorrer febre alta, mal-estar, mialgias, cefaleia, hipotensão, icterícia, hemólise intravascular e insuficiência renal. Diarreia, náuseas e vômitos constituem sintomas proeminentes. Coma e morte ocorrem no decorrer de 1 semana após o aparecimento dos sinais e sintomas em quase 50% dos pacientes.

► Achados laboratoriais

- Detecção direta: o diagnóstico é estabelecido, na maioria dos casos, por exame de esfregaços de sangue fino e espesso. É necessário examinar múltiplos esfregaços para excluir a infecção. Os parasitos podem ser observados no interior dos eritrócitos ou fora deles
- Sorologia: limitada pela baixa sensibilidade global e especificidade. Os testes sorológicos tornam-se positivos em 2 a 4 semanas. A IgM por IFA indica infecção aguda. Um título de IgG \geq 1:64 é considerado positivo para infecção atual ou pregressa; entretanto, são observados títulos \geq 1:1024 na maioria dos pacientes com doença aguda. Um aumento de 4 vezes ou mais nos títulos séricos entre as fases aguda e convalescente indica uma infecção aguda. Um título elevado pode persistir por vários anos após a resolução dos sinais e sintomas. Os testes sorológicos podem exibir reatividade cruzada com a febre do carrapato do Colorado, espécies de *Plasmodium*, *Rickettsia* e outros patógenos, bem como em pacientes com doença autoimune e doença do tecido conjuntivo
- Principais exames: a anemia hemolítica pode durar vários dias a meses; a maioria dos pacientes apresenta trombocitopenia. Deve-se considerar a infecção concomitante por *B. burgdorferi* (doença de Lyme) e por *A. phagocytophilum* (AGH). Os pacientes devem ser monitorados rigorosamente à procura de complicações da babesiose primária, com testes de coagulação e provas de função renal, hepática e pulmonar.

■ Leishmaniose

► Definição

- A leishmaniose descreve uma ampla gama de doenças causadas por espécies de protozoários (mais de 20) do gênero *Leishmania*. A doença é transmitida pela picada da fêmea de flebótomo (mosquito-palha, do gênero *Lutzomyia*, nas Américas, e *Phlebotomus* em outras partes). Apresenta ampla distribuição geográfica
- Nos seres humanos, a doença é causada pela proliferação intracelular do estágio de amastigotas do patógeno.

► Quando suspeitar

Existem 3 síndromes comuns: cutânea (úlceras orientais), mucosa e visceral. A epidemiologia e as características clínicas dependem das espécies e dos vetores endêmicos em regiões específicas

- Na leishmaniose cutânea, os vetores são mosquitos do gênero *Phlebotomus*. Surge um nódulo no local da picada, que acaba ulcerando. As lesões úmidas apresentam borda elevada, com base granulomatosa, coberta por exsudato. As lesões secas são tipicamente menores e recobertas por uma crosta. A resolução das lesões cutâneas é observada no decorrer de várias semanas ou meses, deixando uma cicatriz atrófica. Alguns pacientes desenvolvem febre e sinais e sintomas sistêmicos e podem apresentar adenopatia regional. A leishmaniose cutânea difusa, causada por *Leishmania aethiopica* na África e por *Leishmania amazonensis* na América do Sul, resulta da ampla disseminação de amastigotas, formando placas e nódulos
- A leishmaniose mucosa (espúndia) ocorre apenas nas Américas. Um pequeno subgrupo de pacientes apresenta leishmaniose mucosa vários meses ou anos após a resolução da leishmaniose cutânea primária. Ocorre ulceração da mucosa nasal, que pode ser seguida de acometimento dos lábios, palato mole, faringe ou outros tecidos adjacentes
- A leishmaniose visceral é causada pela *Leishmania chagasi*, na América Latina, e *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum* em regiões do Mediterrâneo, na Ásia e na África. A maioria das infecções é assintomática ou só apresenta sinais e sintomas discretos. Uma minoria de pacientes evolui para uma forma fulminante (calazar), que se manifesta com febre, mal-estar, perda de peso e hepatoesplenomegalia. Os pacientes apresentam contagens diminuídas de granulócitos e níveis aumentados de globulinas. A evolução pode ser complicada por desnutrição e retardo do crescimento, edema e diáteses hemorrágicas. Os pacientes imunocomprometidos correm maior risco de leishmaniose visceral.

► Achados laboratoriais

- Histologia: o diagnóstico definitivo é estabelecido pela identificação da *Leishmania* nos tecidos. Deve-se efetuar uma biópsia da borda elevada das lesões cutâneas. Para a leishmaniose visceral, o aspirado de fígado, baço ou medula óssea, o creme leucocitário ou a biópsia do órgão acometido são usados para o diagnóstico
- Cultura: *Leishmania* pode ser isolada em cultura, porém as técnicas especiais necessárias não estão amplamente disponíveis
- Sorologia: a sorologia ou os testes cutâneos com leishmanina (doença cutânea, mucosa ou doença visceral com resolução) mostram-se úteis para o diagnóstico da leishmaniose. Os métodos de IFA e EIA são os mais utilizados. Os testes com base no antígeno rK39 de *L. chagasi* são sensíveis para a leishmaniose visceral aguda, porém as reações cruzadas podem limitar a sua utilidade
- Principais exames: na leishmaniose visceral, os níveis séricos de globulina (IgG) estão acentuadamente aumentados, com diminuição da albumina e razão A:G invertida. A VHS está elevada em consequência dos níveis aumentados de globulina. Os pacientes apresentam anemia, leucopenia e trombocitopenia devido ao hiperesplenismo e à produção diminuída pela medula óssea. Podem ocorrer proteinúria e hematúria. Nos casos crônicos, podem existir alterações laboratoriais devido à amiloidose.

Malária

► Definição

- A malária é causada pela infecção de protozoários patogênicos do gênero *Plasmodium*. Quatro espécies são responsáveis pela maioria das infecções humanas: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium ovale*
- A malária é endêmica nas regiões tropicais da África subsaariana, América Central, América do Sul e Ásia. *P. falciparum* e *P. malariae* apresentam distribuição mundial. *P. vivax* é menos comum na África equatorial, enquanto *P. ovale* é incomum fora da África. As regiões com *P. falciparum* resistente à cloroquina são bem definidas geograficamente, ressaltando a importância de determinar onde a infecção foi adquirida para decisões terapêuticas. O antígeno de grupo sanguíneo Duffy serve como ligante do *P. vivax* aos eritrócitos.

► Quando suspeitar

- Os sinais e sintomas habituais da malária aguda consistem em febre, sudorese, anemia e esplenomegalia. A apresentação clássica da malária é o paroxismo da malária, que ocorre de modo cíclico com a lise dos eritrócitos, porém esses ciclos de febre não são frequentemente observados. A febre sofre recorrência a cada 48 h na infecção por *P. vivax* e *P. ovale* e a cada 72 h na infecção por *P. malariae*. As infecções pelo *P. falciparum* também exibem um ciclo de 48 h, porém a lise dos eritrócitos não é habitualmente sincronizada. Os indivíduos não imunizados e as gestantes correm maior risco de infecção grave e complicada
- A infecção pelo *P. falciparum* está associada ao maior risco de doença grave e complicada. A anemia é comum e pode ser grave quando a parasitemia é elevada. Hipoglicemia e acidose são complicações da malária grave. Pode-se observar a ocorrência de hipertermia ($T > 41^{\circ}\text{C}$), especialmente relacionada com anemia grave, hipoglicemia e malária cerebral. A malária cerebral, que habitualmente se manifesta por coma e/ou convulsões é causada por múltiplos fatores, incluindo obstrução microvascular pelos parasitos e distúrbios metabólicos. A malária cerebral está associada a uma alta taxa de morbidade. A malária grave pode ser complicada por insuficiência renal oligúrica (febre hemoglobinúrica), que está associada a uma alta taxa de mortalidade. Pode-se observar a formação de edema pulmonar, causado pela síndrome de extravasamento capilar, habitualmente em associação a outros sinais e sintomas de malária complicada. O sequestro microvascular dos eritrócitos parasitados pode causar disfunção intestinal, resultando em diarreia. As complicações da malária falciparum não estão bem correlacionadas com o nível de parasitemia.

► Achados laboratoriais

- Detecção direta:
 - O diagnóstico é habitualmente estabelecido pelo exame de esfregaços sanguíneos finos e espessos com coloração de Giemsa, Wright ou Wright-Giemsa. Recomenda-se a coloração de Giemsa, visto que a maioria das descrições morfológicas baseia-se nessa coloração. Os esfregaços espessos de sangue periférico ou de medula óssea constituem o método mais sensível de detecção, enquanto os esfregaços finos são usados para identificação da espécie
 - É necessário examinar múltiplas amostras para excluir a malária. Devem-se efetuar esfregaços a cada 6 a 12 h durante 3 dias consecutivos. As solicitações para diagnóstico de malária devem ser consideradas como emergência clínica potencial, de modo que as amostras devem ser imediatamente transportadas e examinadas. Recomenda-se uma amostra de sangue capilar quando os esfregaços finos e espessos podem ser preparados à cabeceira do paciente. Pode-se usar sangue anticoagulado com EDTA, porém pode haver perda do pontilhado se os esfregaços não forem preparados rapidamente
- Sorologia: apresenta valor limitado na infecção aguda
- Testes moleculares: foram desenvolvidos métodos de PCR, que são muito sensíveis e específicos para as espécies, porém ainda não se dispõe de testes aprovados pela FDA
- Principais exames: anemia hemolítica (contagem média de 2.500.000 eritrócitos/ $\mu\ell$ nos casos crônicos), habitualmente hipocrômica; pode ser macrocítica na doença crônica grave
 - A contagem de reticulócitos está aumentada. Trombocitopenia é um achado comum. A contagem de leucócitos pode estar diminuída. A VHS está aumentada
 - Há aumento do nível sérico de bilirrubina indireta e outras evidências de hemólise. O nível sérico de globulina está elevado (particularmente a fração das euglobulinas); a albumina está diminuída. É frequente a obtenção de teste biológico falso-positivo para sífilis. Podem ocorrer proteinúria e hematúria. As complicações renais da malária podem resultar em necrose tubular aguda, com cilindros no exame microscópico, azotemia e oligúria evoluindo para a anúria. As provas de função hepática podem estar moderadamente elevadas.

Toxoplasmose

► Definição

- O termo toxoplasmose descreve doenças causadas pelo protozoário parasito intracelular *Toxoplasma gondii*. A infecção é mais comumente transmitida pela

ingestão de oocistos (esporozoítos) nas fezes de gato ou pela ingestão de cistos (bradizoítos) em carne crua ou inadequadamente cozida de animais infectados (p. ex., carne de cordeiro, porco, cabra)

- A infecção aguda ocorre mais comumente nos músculos, no fígado, no baço, em linfonodos e no SNC. Os monócitos infectados morrem, resultando em uma reação inflamatória no órgão acometido. Formam-se cistos repletos de bradizoítos, porém a função orgânica normaliza-se habitualmente nos hospedeiros imunocompetentes. As indicações para rastreamento sorológico de pacientes assintomáticas incluem gravidez, diagnóstico recente de infecção pelo HIV-1, doadores e receptores de transplantes e pacientes que serão tratados com fármacos imunossupressores.

► Quando suspeitar

- As infecções são, em sua maioria, assintomáticas
- A infecção aguda pode se manifestar por adenopatia e febre. Alguns pacientes desenvolvem mal-estar, cefaleia, mialgias e hepatoesplenomegalia. A linfocitose atípica pode ser observada na contagem diferencial, sugerindo uma síndrome de mononucleose, que pode ter várias semanas ou meses de duração. A toxoplasmose pode causar até 15% dos casos de linfadenopatia inexplicada
- Pode ocorrer infecção congênita quando a mãe contrai infecção aguda durante a gravidez (que, em geral, é clinicamente inaparente). O risco de transmissão é de 15 a 25% para infecções maternas no 1º trimestre, de 30 a 45% no 2º trimestre, cerca de 65% no 3º trimestre e de quase 100% a termo. A doença congênita grave é mais provável em caso de infecção fetal no 1º trimestre, com alta taxa de mortalidade; 90% dos casos apresentam sequelas do SNC. A maioria dos lactentes infectados (85%) acaba desenvolvendo, depois de alguns anos, sequelas, mesmo quando assintomáticos por ocasião do nascimento. As sequelas neurológicas consistem em convulsões, retardo psicomotor, hidrocefalia, microcefalia, anormalidades oculares (p. ex., necrose da retina e inflamação granulomatosa da coróide, atrofia óptica), surdez e outras anormalidades. É comum a ocorrência de calcificações intracerebrais. Os lactentes podem exibir febre, icterícia, vômitos, diarreia, hepatoesplenomegalia, pneumonite e outros sinais e sintomas.

► Achados laboratoriais

- Histologia: os microrganismos podem ser identificados pelo exame histológico dos tecidos infectados. Pode-se melhorar a detecção como uso de coloração imuno-histológica específica. A detecção direta tem baixo rendimento para outras amostras, além de amostras de tecido. Os microrganismos podem ser identificados em amostras de LBA ou de LCS coradas pelo método de Giemsa
- Sorologia
 - Provas sorológicas são o método de escolha para a maioria dos pacientes. Os resultados precisam ser interpretados com base na idade do paciente, no seu estado clínico e em outros fatores, incluindo as características de desempenho do método empregado
 - O diagnóstico de infecção aguda ou congênita é mais difícil
 - A infecção aguda pode ser documentada pela detecção de IgM específica ou por uma elevação de 4 vezes nos títulos de anticorpos entre as fases aguda e convalescente. A reatividade da IgM aparece habitualmente dentro de 2 semanas de infecção primária. Em geral, a IgG desenvolve-se no decorrer de 4 semanas. Títulos máximos são habitualmente observados entre 4 e 8 semanas após a infecção primária. Um aumento de 4 vezes nos títulos de IgG sustenta um diagnóstico de infecção aguda. Os níveis de IgG alcançam habitualmente um título $\geq 1:1.000$. A IgM específica aparece na 1ª semana de infecção e alcança um pico no decorrer de 1 mês. Em geral, a reatividade desaparece em 3 a 5 meses (e até com apenas 1 mês), porém pode persistir por até 2 anos nos ensaios de captura de IgM
 - Na infecção congênita, habitualmente é encontrada IgM, porém um resultado negativo não afasta a possibilidade de toxoplasmose. A IgG na ausência de infecção, devido à transferência transplacentária, deve desaparecer no decorrer de 6 a 12 meses. Na retinocoroidite, a IgG é positiva, enquanto a IgM é negativa. Na reativação de doença latente em pacientes imunocomprometidos, a IgG é positiva, porém a IgM está tipicamente negativa. Na toxoplasmose aguda de pacientes imunocomprometidos, surgem habitualmente reações positivas da IgG e IgM, ou elevação dos títulos de IgG. Ocorre reação negativa para IgG no soro em 3% dos pacientes com AIDS que apresentam encefalite por *Toxoplasma*
 - Os anticorpos antinucleares (ANA) e o fator reumatoide (FR) podem causar resultados falso-positivos da IgM por IFA. Os anticorpos IgM podem permanecer detectáveis por mais de 1 ano após a infecção aguda. A reatividade da IgG permanece detectável durante toda a vida do indivíduo
 - Podem ser necessários vários testes para determinar o momento de ocorrência da infecção. Se a IgG for positiva e a IgM negativa, é provável que a infecção tenha sido adquirida há > 6 meses. Se ambas forem positivas, é possível que a infecção primária tenha sido recente, nos 2 anos anteriores. O teste de afinidade da IgG pode ser útil. Uma baixa afinidade sugere infecção aguda nos 3 meses precedentes
- Testes moleculares: as técnicas de PCR são comprovadamente sensíveis para o diagnóstico de toxoplasmose, particularmente para o diagnóstico pré-natal. A PCR do líquido amniótico tem sensibilidade $> 97\%$ e valor preditivo negativo (VPN) $> 99\%$ para a toxoplasmose intrauterina
- Principais exames: linfocitose atípica, aumento ou diminuição da contagem de leucócito, anemia e diminuição das plaquetas. Ocorrem concentrações elevadas de globulinas e sinais e sintomas de disfunção orgânica específica na doença grave
- Achados do LCS: pleocitose e aumento das proteínas.

■ Protozoários intestinais

■ Amebíase

► Definição

- A amebíase invasiva é causada pelo protozoário parasito *Entamoeba histolytica*. *E. histolytica* é encontrada principalmente na América Central, América do Sul, África e subcontinente indiano
- O parasito é transmitido pela ingestão de água ou alimentos contaminados por fezes. Os trofozoítos são capazes de invadir a mucosa intestinal, resultando em formação de úlceras em forma de cantil. Os trofozoítos podem ter acesso à circulação central, dando-lhes acesso a órgãos distantes, mais comumente o fígado, mas também o cérebro, os pulmões e outros órgãos. Durante a sua multiplicação, algumas amebas retornam à forma cística, que é excretada nas fezes.

► Quando suspeitar

- A amebíase é uma doença autolimitada sintomática, que ocorre em cerca de 90% dos pacientes infectados, enquanto a doença assintomática é observada em 10% dos pacientes. Os pacientes sintomáticos apresentam, em sua maioria, doença GI, manifestada por febre baixa, dor abdominal e diarreia, que pode ser sanguinolenta. Os microrganismos conseguem penetrar na mucosa intestinal, causando disenteria ou doença extraintestinal. O abscesso hepático é o local mais comum de infecção extraintestinal
- A suscetibilidade à infecção sintomática depende, em parte, da imunidade; as pessoas residentes em áreas não endêmicas correm maior risco quando viajam para regiões endêmicas. A infecção assintomática por *E. histolytica* é comum. Nos pacientes assintomáticos, pode ser importante diferenciar a *E. histolytica* da *Entamoeba dispar*. Essa última não exige erradicação, porém o estado de “portador” de *E. histolytica* representa um risco significativo de progressão para a doença invasiva, mesmo depois de vários meses de infecção assintomática.

► Achados laboratoriais

- Cultura: constitui o padrão-ouro para o diagnóstico de amebíase, porém não está amplamente disponível
- Detecção direta: a detecção de trofozoítos ou cistos nas fezes constitui o procedimento de diagnóstico mais comum. A sensibilidade de uma única amostra de fezes é $< 50\%$. Pelo menos 3 amostras de fezes coletadas em dias consecutivos devem ser examinadas antes de excluir a amebíase. A detecção de eritrócitos fagocitados é específica da *E. histolytica* e possibilita a sua diferenciação da *E. dispar*. Podem ser detectados trofozoítos móveis em preparações frescas na solução salina quando as amostras de fezes podem ser examinadas imediatamente. O achado de numerosos eritrócitos, porém com quantidade mínima de leucócitos, no exame microscópico de uma amostra de fezes ajuda a diferenciar a amebíase da disenteria bacilar

- Sorologia e teste com antígenos: o ensaio de hemaglutinação indireta para anticorpo contra *E. histolytica* tem uma sensibilidade de 99% para o abscesso hepático e de 88% para doença intestinal. Os resultados permanecem positivos durante vários anos e não podem distinguir a infecção aguda de infecção pregressa. A detecção de antígeno fecal é sensível (95%) e específica (93%) para *E. histolytica*
- Histologia: a biopsia endoscópica ou o esfregaço de exsudato de úlceras do sigmoide revelam *E. histolytica* em 50% dos casos. Devem-se coletar amostras de 6 ou mais lesões para coloração permanente. O diagnóstico histológico para abscesso hepático amebiano raramente é realizado; exames de imagem, sorologia e testes de antígeno habitualmente confirmam o diagnóstico. Para coleta de amostras, as amebas estão geralmente localizadas na parede do abscesso, e não em seu conteúdo necrótico. Os parasitos são identificados em amostras de abscessos em < 20% dos casos
- Principais exames: deve-se suspeitar de abscesso hepático em pacientes com fatores de risco que apresentam febre (90%), leucocitose, aumento dos níveis de ALP e dor espontânea e à palpação do quadrante superior direito (85% dos casos). O hemidiafragma direito pode estar elevado. Muitos pacientes (60%) com abscesso hepático não apresentam história pregressa de doença intestinal; a pesquisa de ovos e parasitos nas fezes é positivo em < 20 a 40% dos pacientes com abscesso hepático. A eosinofilia é incomum.

Coccidioses

► Definição

As infecções por coccídios são causadas por protozoários coccídios parasitos, incluindo *Cryptosporidium parvum*, *Isospora belli* e *Cyclospora cayetanensis*. Esses parasitos são capazes de causar doença diarreica grave em pacientes com AIDS. Os coccídios parasitos infectam células epiteliais das microvilosidades do trato GI

- A criptosporidiose é uma doença diarreica muito infecciosa, que ocorre na maioria dos pacientes infectados. Surto ligados a centros de cuidados diários e atividades recreativas em água são bem descritos. A primavera é a estação de incidência máxima
- Os seres humanos atuam como único reservatório conhecido de infecção por *Isospora belli*. Esse parasito tem distribuição global, porém com maior prevalência nas regiões tropicais e subtropicais. Os oocistos de *Isospora* amadurecem em formas infecciosas no ambiente vários dias após a sua excreção, de modo que a transmissão interpessoal é menos eficiente
- A infecção por *Cyclospora* é provavelmente adquirida pela ingestão de água contaminada. Como os oocistos de *Cyclospora* amadurecem em formas infecciosas no ambiente vários dias após sua excreção, a transmissão interpessoal direta é incomum. *Cyclospora* pode causar doença endêmica durante a estação das chuvas nos países em desenvolvimento. A doença epidêmica é bem descrita nos países desenvolvidos, onde está habitualmente implicado o consumo de alimentos contaminados por fezes.

► Quando suspeitar

- As infecções por coccídios manifestam-se por diarreia aquosa, dor abdominal em cólica e anorexia. Sinais e sintomas sistêmicos inespecíficos são comuns. Tipicamente, não há eritrócitos nem leucócitos nas fezes. Pode ocorrer doença diarreica crônica e intermitente em pacientes imunocomprometidos.

► Achados laboratoriais

- Detecção direta: a pesquisa de rotina de ovos e parasitos nas fezes não é sensível para a detecção de coccídios patogênicos. Todos são álcool-acidorresistentes e são detectados em amostras de fezes usando uma coloração modificada para BAAR. É preciso examinar várias amostras de fezes para diminuir a infecção. Pode-se aumentar a sensibilidade da coloração por técnicas de concentração. A coloração de *Cyclospora* pode ser variável, porém o parasito pode ser detectado pela sua autofluorescência característica
- Histologia: a biopsia da mucosa duodenal ou jejunal proximal pode revelar *Isospora* quando as colorações de amostras de fezes para bacilos álcool-acidorresistentes são negativas
- Sorologia e imunologia: foram descritas técnicas de coloração com anticorpo fluorescente direto (AFD), que melhoram a taxa de detecção em comparação com a coloração para bacilos álcool acidorresistentes. Métodos de EIA comercialmente disponíveis também possibilitam um diagnóstico sensível e específico. Dispõe-se de *kits* que combinam reagentes para múltiplos parasitos intestinais como *Cryptosporidium*, *Giardia* e *E. histolytica*
- Principais exames: pode-se encontrar eosinofilia em pacientes com infecção por *Isospora*.

Giardíase

► Definição

- A giardíase é causada pela infecção pelo protozoário flagelado *Giardia lamblia*. Esse patógeno tem distribuição mundial, porém é mais prevalente nos climas mais quentes
- A giardíase é mais comumente adquirida pela ingestão de cistos, com período de incubação de 2 a 3 semanas. Após ruptura do cisto e maturação, os trofozoítos tipicamente fixam-se às criptas da mucosa duodenal por meio de discos ventrais. Não penetram na mucosa intestinal e geralmente causam alterações patológicas mínimas; pode ocorrer atrofia vilosa na doença crônica grave. Os microrganismos são liberados e podem encistar ou serem eliminados nas fezes como trofozoítos.

► Quando suspeitar

- As crianças são mais comumente infectadas. Embora pacientes imunocomprometidos corram riscos de doença grave, a maioria das infecções acomete indivíduos imunocompetentes
- A infecção aguda pode manifestar-se como náuseas, anorexia e diarreia aquosa explosiva. Os sinais e sintomas sistêmicos são comuns, com febre, mal-estar e calafrios. A fase aguda pode ser acompanhada de uma fase subaguda ou crônica, que se manifesta por diarreia recorrente. A giardíase crônica pode ser complicada por perda de peso, má absorção e desequilíbrio eletrolítico.

► Achados laboratoriais

- Detecção direta: A pesquisa de ovos e parasitos nas fezes deve ser efetuada em até 6 amostras de fezes. Os microrganismos podem ser excretados de modo intermitente na infecção crônica. As fezes devem ser concentradas por centrifugação; devem-se preparar corantes permanentes. O exame do muco duodenal, coletado por aspirado duodenal ou cápsula com cordão entérico, pode ser usado como adjuvante do exame de fezes na procura por ovos e parasitos
- Sorologia: não se mostra útil para o estabelecimento do diagnóstico, uma vez que os resultados positivos não podem distinguir as infecções agudas das pregressas
- Detecção de antígeno: detecção de antígeno nas fezes ou coloração fluorescente, possibilitando a rápida detecção sensível e específica de *Giardia*; a sensibilidade é maior do que o exame rotineiro de fezes na procura por ovos e parasitos. O teste do antígeno não deve substituir a pesquisa de ovos e parasitos nas fezes. É necessário examinar múltiplas amostras de fezes para a detecção de antígeno visando à exclusão de giardíase.

Microsporidiose

► Definição

- Os microsporídios são protozoários intracelulares obrigatórios, capazes de infectar uma grande variedade de espécies de vertebrados e invertebrados. O *Enterocytozoon bieneusi* é um patógeno humano mais comum
- A infecção é habitualmente adquirida pela ingestão dos microsporídios, raramente por inalação.

► Quando suspeitar

- *E. bienewisi* emergiu como patógeno significativo em pacientes com AIDS. A doença clínica assemelha-se àquela causada por *Cryptosporidium* e *Isospora*, com diarreia aquosa frequente, náuseas e anorexia. As fezes não são sanguinolentas. Podem ocorrer complicações da diarreia nos casos graves, com desidratação, hipovolemia, desequilíbrio eletrolítico e má absorção. Uma proporção significativa de pacientes com microsporidiose intestinal diagnosticada apresenta coinfeção por *Cryptosporidium*. Já foram identificados microsporídios nas secreções das vias respiratórias inferiores de pacientes com AIDS
- Já foi descrita doença intestinal autolimitada em pacientes com sistema imune intacto. Outros microsporídios, além do *E. bienewisi*, têm mais tendência a serem responsáveis pela microsporidiose extraintestinal (p. ex., ceratoconjuntivite, hepatite, colangite esclerosante, peritonite, infecção das vias respiratórias, sinusite, miosite, doença renal).

► Achados laboratoriais

- Detecção direta: a microscopia eletrônica (ME) é o padrão-ouro para confirmar a infecção e estabelecer a espécie, se necessário. Foram descritos vários corantes tricrômicos modificados para detecção de microsporídios nas fezes. Os esfregaços de fezes devem ser muito finos para ajudar a evitar os artefatos. Os agentes fluorescentes ópticos, como o calcoflúor, coram os microsporídios em amostras de fezes, porém são inespecíficos
- Histologia: os microsporídios podem ser identificados por vários corantes histológicos, como hematoxilina e eosina (H-E), ácido periódico de Schiff e corantes de prata. A coloração pode ser inconsistente. Pode-se melhorar a detecção pelo exame de preparações de toque coradas.

► Leitura sugerida: parasitos patogênicos

Ash LR, Orihel TC. *Ash and Orihel's Atlas of Human Parasitology*. 5th ed. Chicago, IL: ASCP Press; 2007.

Barratt JL, Harkness J, Marriott D, et al. Importance of Nonenteric Protozoan Infections in Immunocompromised People. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:795–836.

Garcia LS. *Diagnostic Medical Parasitology*. Washington, DC: ASM Press; 2007.

Gottstein B, Pozio E, Nöckler K. Epidemiology, diagnosis, treatment and control of trichinellosis. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:127–145.

Hunter PR, Nichols G. Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:145–154.

Okhuysen PC. Traveler's diarrhea due to intestinal protozoa. *Clin Infect Dis*. 2001;33:110–114.

Ross AGP, Bartley PB, Sleight AC, et al. Schistosomiasis. *N Engl J Med*. 2002;16:1212–1220.

Stark D, Barratt JLN, van Hal S, et al. Clinical significance of enteric protozoa in the immunosuppressed human population. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:634–650.

Tanyuksel M, Petri WA. Laboratory diagnosis of amebiasis. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:713–729.

► PATÓGENOS BACTERIANOS

■ Bacilos gram-negativos e bastonetes curvos, não exigentes

Os patógenos incluídos nesse grupo crescem em 24 a 48 h em meios de cultura de rotina, como ágar-sangue de carneiro (SBA). A inoculação de meios seletivos e diferenciais, como ágar de MacConkey (MAC), facilita o isolamento a partir de amostras contaminadas. As bactérias gram-negativas (BGN) aeróbias podem ser agrupadas com base na sua capacidade de fermentar a glicose. As BGN patogênicas fermentadoras de glicose incluem bactérias “entéricas”, como *Escherichia coli* e *Salmonella*, bem como *Vibrio* spp. As bactérias não fermentadoras de glicose (BGNn) incluem *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. A coloração de Gram revela os microrganismos com alta afinidade pelo corante. Essas BGN apresentam vários mecanismos de resistência. É necessário um teste de sensibilidade padronizado para orientar o tratamento da maioria das infecções causadas por esse grupo de patógenos.

■ *Acinetobacter*, infecção por

► Definição

- *Acinetobacter baumannii* é a segunda BGNn isolada com mais frequência nos laboratórios de análises clínicas, sendo uma causa importante de infecções hospitalares.

► Quando suspeitar

- As espécies de *Acinetobacter* conseguem sobreviver em ambientes muito diversificados. Embora espécies de *Acinetobacter* possam ser isoladas como contaminantes de culturas, já estão atualmente estabelecidas como importantes patógenos primários e hospitalares. Já foram descritas infecções em praticamente todos os sistemas de órgãos. As principais infecções incluem:
 - Feridas: *A. baumannii* surgiu como importante causa de infecção em ferimentos de guerra durante o conflito do Vietnã e, recentemente, em vítimas do Afeganistão e do Iraque. É, atualmente, uma importante causa de infecções de feridas e queimaduras em pacientes não militares
 - Pneumonia hospitalar: *A. baumannii* causa uma minoria significativa (cerca de 10%) de casos de pneumonia hospitalar, tanto em infecções isoladas quanto em surtos epidêmicos
 - Meningite: a infecção por *A. baumannii*, juntamente com a infecção por outros bastonetes gram-negativos, é cada vez mais importante como complicação de neurocirurgia e colocação externa de dreno de LCS
 - Infecção hospitalar da corrente sanguínea: *A. baumannii* é responsável por até 2% dos casos de infecção hospitalar da corrente sanguínea, habitualmente em pacientes na UTI. A taxa de mortalidade relatada é de cerca de 40%, ultrapassada apenas por *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida*
 - Infecção urinária: *A. baumannii* é uma causa estabelecida, porém incomum, de infecção hospitalar do sistema urinário, habitualmente em pacientes com cateteres de demora
- O tratamento das infecções por *A. baumannii* representa um grande desafio para os médicos, devido a fatores determinantes de resistência intrínsecos e adquiridos. Os antibióticos carbapenêmicos são habitualmente efetivos. Esses microrganismos desenvolvem rapidamente resistência aos fármacos usados no tratamento dessas infecções. A resistência pode surgir rapidamente aos fármacos que costumam ser prescritos para as infecções hospitalares. O tratamento definitivo deve ser determinado pelo antibiograma do microrganismo isolado inicial; recomenda-se a repetição do teste para detectar o aparecimento de resistência em microrganismos isolados subsequentemente durante a terapia.

■ *Burkholderia*, infecção por

► Definição

- *Burkholderia pseudomallei* e *Burkholderia cepacia* são as espécies mais comumente associadas à doença humana. A infecção por *B. pseudomallei* apresenta uma incidência bastante restrita, e a ocorrência de infecção primária nos EUA é incomum. *B. cepacia* foi isolada de numerosas fontes ambientais
- Entretanto, *Burkholderia mallei* (um patógeno primário de cavalos) e *B. pseudomallei* foram classificadas pelo CDC como agentes potenciais de bioterrorismo. A notificação é compulsória tão logo haja suspeita ou confirmação de infecção por *B. mallei* ou *B. pseudomallei*.

► Quando suspeitar

- *B. pseudomallei* causa melioidose em um nicho geográfico restrito; a doença tem a sua distribuição limitada, em grande parte, a regiões endêmicas no Sudeste Asiático e norte da Austrália. O contato direto com solo ou água contaminados ou a sua inalação constituem um modo mais comum de transmissão. As infecções são, em sua maioria, assintomáticas ou com sinais e sintomas mínimos com síndrome semelhante à *influenza*; entretanto, podem manifestar-se como doença aguda ou crônica, incluindo pneumonia, infecções da pele e dos tecidos moles, infecções supurativas crônicas e bacteriemia
- *B. cepacia* emergiu como patógeno importante, acometendo basicamente pacientes com FC e com doença granulomatosa crônica. Nos pacientes com FC, a colonização das vias respiratórias pode estar associada a um rápido declínio da função pulmonar e aumento da taxa de mortalidade no ano subsequente à aquisição.

► Achados laboratoriais

- Cultura: devem ser utilizados meios seletivos para o isolamento de *B. cepacia* das amostras das vias respiratórias inferiores, coletadas de pacientes com FC
- Antibiograma: *B. cepacia* exibe resistência intrínseca aos aminoglicosídeos, porém é tipicamente sensível ao SMX/TMP.

Campylobacter, gastroenterite por

► Definição

- As espécies de *Campylobacter* causam infecções diarreicas em nível global e constituem a causa bacteriana mais comum de doença diarreica significativa na maioria dos países. *Campylobacter jejuni* é o patógeno humano mais importante. Nos países desenvolvidos, a infecção assintomática é incomum.

► Quando suspeitar

- A infecção é habitualmente contraída por contato com animais, principalmente aves domésticas, nas quais as espécies de *Campylobacter* representam componentes comuns da flora intestinal endógena. A transmissão interpessoal é incomum. A maioria das infecções regride no decorrer de 7 dias
- Tipicamente a infecção GI por *Campylobacter* resulta em diarreia com febre, cólicas e vômitos. Os pacientes podem apresentar sangue nas fezes. É comum a ocorrência de colite inespecífica, com numerosos leucócitos fecais. A síndrome de Guillain-Barré tem sido associada à campilobacteriose
- A doença fora do sistema digestório é incomum. Foi relatada a ocorrência de artrite séptica, bacteriemia, proctocolite, meningite e outras infecções.

► Achados laboratoriais

- Cultura: Os procedimentos especiais de cultura necessários para o isolamento das espécies de *Campylobacter* devem ser incluídos nos protocolos de coprocultura de rotina nos laboratórios de microbiologia clínica.

Escherichia coli, infecção por

► Definição

- *Escherichia coli* é o microrganismo mais isolado na maioria dos laboratórios de microbiologia. Trata-se de um componente ubíquo da flora bacteriana GI, e é a causa mais comum de infecção urinária contraída na comunidade em hospedeiros normais. *E. coli* representa uma importante causa de infecções hospitalares e em pacientes imunocomprometidos
- *E. coli* podem causar enterite ou gastroenterite por diversos mecanismos, incluindo produção de toxina e aderência às células epiteliais da mucosa do cólon.

► Quando suspeitar

- Deve-se considerar a possibilidade de infecção por *E. coli* em todo paciente com infecção urinária. Pode-se suspeitar também de infecção por *E. coli* em pacientes com diarreia do viajante (início abrupto, com diarreia aquosa e profusa após viajar para uma região endêmica). Pode-se suspeitar de infecção por *E. coli* êntero-hemorrágica em pacientes com diarreia, particularmente naqueles que desenvolvem SHU após uma doença diarreica. Ver a discussão das causas de diarreia transmitidas por alimentos no Capítulo 6, Doenças do Sistema Gastrointestinal
- *E. coli* é responsável por uma ampla gama de infecções oportunistas e hospitalares. Trata-se da principal causa de pneumonia hospitalar, infecção da corrente sanguínea, infecção de ferida cirúrgica e infecção urinária. É também responsável por uma proporção significativa de infecções neonatais graves, incluindo seps e meningite.

► Achados laboratoriais

- A identificação de cepas de *E. coli* como causa de gastroenterite êntero-hemorrágica pode ser melhorada pelo uso do ágar diferencial, o MAC-sorbitol. Essas cepas produzem a toxina Shiga 1 e/ou toxina Shiga 2, as quais podem ser diretamente detectadas em amostras de fezes. Nos EUA, os microrganismos isolados são, em sua maioria, do sorotipo O157:H7
- Embora se disponha de testes que podem ser usados para identificar a maioria dos outros tipos diferentes de *E. coli* diarreiogênica, o diagnóstico específico raramente é necessário para o tratamento do paciente.

Klebsiella pneumoniae, infecção por

► Definição

- *Klebsiella pneumoniae* está amplamente distribuída na natureza, bem como na flora fecal normal dos seres humanos. Trata-se de um microrganismo geralmente isolado no laboratório de análises clínicas, que frequentemente está associado à infecção hospitalar ou infecção de hospedeiros imunocomprometidos.

► Quando suspeitar

- *K. pneumoniae* está associada à pneumonia grave, particularmente em alcoólicos. A pneumonia resulta em necrose e hemorragia, e o escarro mucoide em “geleia de groselha” é um achado clássico. Bacteriemia é encontrada em uma quantidade significativa de casos. *K. pneumoniae* está relacionada com infecção urinária primária ou hospitalar, infecção hospitalar da corrente sanguínea, infecção associada ao respirador ou a outra infecção extraintestinal
- O isolamento de *K. pneumoniae* é importante nas infecções hospitalares, em virtude de sua resistência intrínseca e adquirida aos agentes antimicrobianos.

► Achados laboratoriais

- *K. pneumoniae* frequentemente produz colônias mucoides, devido à produção de material capsular
- Todas as espécies de *Klebsiella* exibem resistência intrínseca à ampicilina e ticarcilina. Numerosos microrganismos hospitalares isolados apresentam resistência adicional, em decorrência da aquisição de plasmídios que transportam genes de resistência. As betalactamases de espectro ampliado conferem resistência às cefalosporinas de 3ª geração e à maioria dos outros antibióticos betalactâmicos. As carbapenemases de *K. pneumoniae* conferem resistência ao imipeném, ertapeném e meropeném, além da maioria dos antibióticos betalactâmicos.

Pseudomonas aeruginosa, infecção por

► Definição

- *Pseudomonas aeruginosa* é uma BGN intrinsecamente virulenta para os seres humanos, que tem a capacidade de provocar uma ampla gama de infecções localizadas e sistêmicas. Esse microrganismo consegue metabolizar inúmeros substratos e pode ser isolado de numerosos reservatórios ambientais, incluindo fontes de água (p. ex., sifão de esgoto), soluções aquosas, soluções desinfetantes e condensados em respiradores
- Além disso, essas espécies exibem resistência intrínseca e adquirida aos antibióticos comumente utilizados.

► Quando suspeitar

- *P. aeruginosa* pode causar infecções como bacteriemia/endocardite e infecção sistêmica em pacientes neutropênicos e de UTI, com infecção de queimaduras com seps e pneumonia crônica em pacientes com FC, ceratoconjuntivite devido ao uso de soluções contaminadas para lentes de contato e outras infecções oculares, pneumonia hospitalar, osteomielite devido a lesões por prego ou disseminação hematogênica (sobretudo em usuários de drogas ilícitas IV), otite externa (“orelha

de nadador” e otite externa maligna) e/ou infecção do sistema urinário.

► Achados laboratoriais

- Cultura: recomenda-se o uso de meios seletivos especiais para melhorar o isolamento de *P. aeruginosa* em amostras das vias respiratórias inferiores de pacientes com FC
- Sensibilidade: devido a padrões de sensibilidade imprevisíveis, deve-se solicitar um antibiograma para todos os microrganismos isolados significativos. Esses microrganismos podem desenvolver resistência durante a terapia prolongada com qualquer antibiótico; testes repetidos dos microrganismos isolados podem estar indicados. A constatação de sensibilidade a associações de betalactâmicos e betalactâmicos/betalactamase implica a necessidade de terapia com altas doses para as infecções graves; com frequência, recomenda-se associação de antibióticos.

Salmonella e Shigella, infecção por

- Ver Capítulo 6, Doenças do Sistema Gastrointestinal.

Stenotrophomonas maltophilia, infecção por

► Definição

- *Stenotrophomonas maltophilia* é a terceira BGN não fermentadora de glicose mais comumente isolada em laboratórios clínicos. Esses microrganismos podem colonizar vários tipos de fontes hospitalares e ambientais, que atuam como reservatório para a colonização e a infecção nos seres humanos.

► Quando suspeitar

Foi relatada a ocorrência de infecções por *S. maltophilia* em todos os sistemas orgânicos; entretanto, a maioria das infecções é observada em pacientes com algum tipo de defeito imune inato ou adquirido. Os microrganismos isolados de amostras de pacientes devem ser cuidadosamente analisados quanto à sua importância clínica, visto que *S. maltophilia* pode ser isolado como componente endógeno ou contaminante da flora. A infecção verdadeira por *S. maltophilia* está associada à taxa aumentada de mortalidade. As síndromes típicas incluem:

- Infecção das vias respiratórias inferiores: *S. maltophilia* é mais comumente isolado de amostras respiratórias e pode causar aproximadamente 5% das pneumonias hospitalares, particularmente em pacientes intubados com exposição prévia significativa a antibióticos de amplo espectro. *S. maltophilia* tem sido cada vez mais isolado do escarro de pacientes com FC, porém sua importância não está bem esclarecida
- Bacteriemia: a bacteriemia por *S. maltophilia* é mais comumente hospitalar e causada por cateteres de demora ou outro local de infecção primária
- Infecções de feridas: *S. maltophilia* é uma causa relativamente comum de infecções de feridas traumáticas e tecidos moles. Já foi descrita celulite metastática em pacientes oncológicos com neutropenia.

► Achados laboratoriais

- Sensibilidade: com poucas exceções, penicilinas (incluindo associações de betalactâmicos, betalactamase), cefalosporinas, quinolonas e aminoglicosídeos não são efetivos para as infecções causadas por *S. maltophilia*. SMX/TMP é o tratamento de escolha; outros fármacos incluem ceftazidima, cloranfenicol, levofloxacino, minociclina ou ticarcilina-clavulanato.

Vibrio, infecção por

► Definição

- *Vibrio cholerae* é a causa do cólera, uma doença diarreica grave. O risco de infecção é significativo em populações com condições sanitárias precárias das fontes de água. Os vibriões residem em águas salobras e na fauna desses ambientes
- A transmissão ocorre principalmente pelo consumo de água contaminada ou de frutos do mar inadequadamente cozidos. A transmissão contínua pode resultar da contaminação das fontes de água potável ou dos alimentos por material fecal. O comprometimento das fontes de água potável por desastres naturais ou por ação civil aumenta o risco de doença epidêmica. O estado de portador assintomático é raro.

► Quando suspeitar

- Crianças pequenas são mais comumente infectadas e mais suscetíveis a infecções graves. Após a ingestão, os sinais e sintomas aparecem habitualmente em 2 a 4 dias. Os sinais e sintomas iniciais de náuseas, vômitos e desconforto abdominal são seguidos por diarreia intensa. Sem reidratação agressiva, pode ocorrer desidratação potencialmente alta, com sinais e sintomas neuromusculares, hipoglicemia, insuficiência renal aguda ou outras complicações
- Outras espécies de *Vibrio* não causadoras de cólera também podem provocar infecção em seres humanos, mais comumente síndromes diarreicas, embora sejam tipicamente menos graves do que o cólera clássico. A infecção extraintestinal é incomum, porém está bem descrita. *Vibrio vulnificus* pode causar infecção significativa após a ingestão de frutos do mar contaminados ou após inoculação traumática. A doença hepática preexistente, como no caso de cirrose alcoólica, hepatite e hemocromatose, predispõe os pacientes à infecção invasiva. A celulite com formação de bolhas é característica. A bacteriemia secundária por *V. vulnificus* está associada a uma alta taxa de mortalidade.

► Achados laboratoriais

- O monitoramento cuidadoso dos principais exames laboratoriais no cólera é de suma importância para avaliar a hidratação e o estado metabólico do paciente.

Yersinia, infecção por

► Definição

- A yersiniose é habitualmente causada por *Yersinia enterocolitica* em pacientes que apresentam gastroenterite. *Y. enterocolitica* está amplamente distribuída na natureza e é transmitida por via oral. Os suínos constituem a provável fonte das infecções humanas
- *Yersinia pestis* é um patógeno importante. Na infecção de ocorrência natural, os seres humanos são hospedeiros incidentais e contraem a infecção em consequência da exposição ao ciclo epizootico entre pulgas e roedores (p. ex., picada de pulga, contato com carcaças de animais infectados) ou de assistência a pacientes com peste pneumônica. Atualmente, a infecção por *Y. pestis* é rara, devido ao controle do reservatório normal de roedores; todavia, *Y. pestis* é considerada um risco potencial como agente de bioterrorismo.

► Quando suspeitar

- Os sinais e sintomas de infecção por *Y. enterocolitica* consistem em enterite aguda (diarreia e dor abdominal), adenite mesentérica e pseudoapendicite. São observadas três manifestações clínicas principais da infecção humana por *Y. pestis*:
 - Peste bubônica (cerca de 90% dos casos relatados): aparecimento súbito de febre, calafrios e mal-estar. Os pacientes apresentam dor e tumefação de um linfonodo regional, habitualmente com edema e eritema. Os linfonodos inguinais são mais frequentemente acometidos, embora os linfonodos dos membros superiores ou cervicais sejam mais acometidos na infecção transmitida por gatos
 - Peste septicêmica (cerca de 10% dos casos): os pacientes apresentam febre e sepse, sem sinais e sintomas específicos ou localizados. CID e falência de múltiplos órgãos são complicações tardias
 - Peste pneumônica: pode se desenvolver como complicação da peste bubônica em decorrência de disseminação hematogênica ou por inalação direta de aerossóis

infecciosos. Os pacientes apresentam dispneia, tosse e febre de início súbito.

► Achados laboratoriais

• Cultura

- Os laboratórios devem dispor de procedimentos para identificação e limitação da manipulação de amostras com *Y. pestis*. A secretaria municipal de saúde deve ser notificada tão logo haja suspeita de infecção por *Y. pestis*, com base nos achados clínicos ou laboratoriais. Exames complementares adicionais são realizados de acordo com a solicitação dos departamentos de vigilância sanitária
- A gastroenterite por *Yersinia* é diagnosticada pela cultura de material infectado. Os microrganismos isolados crescem lentamente em MAC, apresentando uma temperatura de incubação ideal de 25 a 32°C. Pode-se melhorar o isolamento com o uso de meios seletivos e incubação especiais, como enriquecimento a frio; todavia, na yersiniose aguda, a carga de bactérias apresenta-se elevada nas fezes e, em geral, é detectada por culturas entéricas de rotina se o laboratório for alertado para descartar a possibilidade de *Yersinia*. Em virtude das características de seu crescimento, a identificação e os testes de sensibilidade automáticos podem não ser confiáveis
- As fezes podem apresentar contagens elevadas de leucócitos e hemácias, porém é incomum a eliminação de fezes visivelmente sanguinolentas. A bacteriemia é incomum, mas pode ocorrer em pacientes com distúrbios que levam à sobrecarga de ferro, como a betatalassemia.

■ Bacilos gram-negativos, exigentes

Os microrganismos que pertencem a esse grupo conseguem crescer *in vitro*, porém exigem meios de cultura enriquecidos e, algumas vezes, técnicas especiais para o seu isolamento. Como as técnicas de cultura podem ter sensibilidade limitada para a sua detecção, podem ser necessárias técnicas sorológicas, moleculares e outras técnicas diagnósticas para confirmar o diagnóstico clínico.

■ *Bartonella henselae*, infecção por (bartonelose)

► Definição

- O termo bartonelose engloba várias síndromes causadas pela infecção por espécies de *Bartonella*. As bactérias podem ser isoladas de uma ampla gama de animais, que atuam como provável reservatório da infecção humana.

► Quando suspeitar

- A infecção por *Bartonella henselae* manifesta-se, mais comumente, na forma da doença da arranhadura do gato (DAG). A DAG manifesta-se mais frequentemente como linfadenopatia autolimitada, porém vários sistemas de órgãos podem ser acometidos. Deve-se suspeitar fortemente de infecção por *B. henselae* com base na apresentação clínica típica após exposição a gatos, sobretudo quando infestados por pulgas
 - Quase todos os pacientes com DAG apresentam uma lesão cutânea no local de inoculação e linfadenopatia regional. As lesões cutâneas aparecem 3 a 10 dias após a inoculação e se apresentam nas fases vesicular, eritematosa e papular. As lesões são pouco sintomáticas e regredem depois de algumas semanas sem deixar cicatrizes. As lesões primárias ocorrem nas mucosas ou na conjuntiva
 - Linfadenopatia solitária dolorosa à palpação, tipicamente com eritema superposto, desenvolve-se na 2ª ou na 3ª semanas após a infecção, mas pode surgir depois de vários meses. Nos casos não complicados, a linfadenopatia regride habitualmente no decorrer de 1 a 4 meses
- Historicamente, *Bartonella quintana* foi associada à febre das trincheiras durante a Primeira Guerra Mundial. A febre das trincheiras é transmitida pelo piolho do corpo, e os pacientes apresentam febre, mal-estar, sudorese e calafrios, conjuntivite, dor retroorbital, dor lombar e cervical e dor tibial anterior. Nos últimos anos, *B. quintana* emergiu como causa de febre das trincheiras “urbana” em populações indigentes com bacteriemia e endocardite, peliose hepática e angiomatose bacilar, principalmente em pacientes com AIDS. Deve-se suspeitar da infecção em pacientes com endocardite com cultura negativa, lesões proliferativas vasculares (angiomatose bacilar [AB]) e lesões císticas do fígado ou de outros órgãos internos (peliose).

► Achados laboratoriais

- Exame direto e histopatologia: o exame histológico pode fornecer dados que sustentam fortemente o diagnóstico de bartonelose. A demonstração de granulomas e de microrganismos típicos (coloração de Warthin-Starry) é muito sugestiva do diagnóstico de DAG. O aspecto histológico do linfonodo excisado, as lesões cutâneas e outros achados podem ser característicos, porém inespecíficos. Na AB, ocorre coloração da proliferação vascular por H-E. As lesões exibem restos eosinofílicos, e a coloração de Warthin-Starry revela massas de pequenas bactérias
- Diagnóstico molecular: foram descritos ensaios moleculares sensíveis e específicos. PCR e métodos correlatos, quando disponíveis, são cada vez mais utilizados no diagnóstico de infecções causadas por espécies de *Bartonella*. Entretanto, ainda não existe método aprovado pela FDA
- Cultura: o isolamento de *Bartonella* em cultura estabelece um diagnóstico definitivo; todavia, são necessárias técnicas de cultura especiais e incubação prolongada. Com frequência, as culturas são negativas nos pacientes infectados. Além disso, a maioria dos laboratórios de análises clínicas não pode efetuar o teste necessário para identificação específica, de modo que as amostras de microrganismos isolados precisam ser enviadas a um laboratório de referência para maior caracterização. Recomenda-se o método de lise-centrifugação para as hemoculturas, a fim de detectar infecções da corrente sanguínea por *Bartonella*
- Sorologia
 - A sensibilidade e a especificidade das provas sorológicas não são altas, limitando a sua utilidade para o diagnóstico de bartonelose. Pode ocorrer reação cruzada com outras espécies de *Bartonella* e com outros microrganismos não relacionados. A prevalência da soropositividade em populações gerais é significativa, sugerindo que a infecção assintomática por *Bartonella* seja comum
 - Na doença da arranhadura do gato, títulos de IgG específica contra *B. henselae* por IFA $\geq 1:256$ são compatíveis com infecção recente, falando a favor do diagnóstico de DAG. Títulos $\geq 1:64$ a 128 são sugestivos, porém devem ser repetidos depois de 2 semanas para confirmar o diagnóstico; enquanto títulos $< 1:64$ indicam a improbabilidade de infecção recente. Uma reação positiva para IgM anti-*B. henselae* é muito sugestiva de infecção recente, porém a produção de IgM é tipicamente de curta duração
- Exames laboratoriais gerais: a VHS e a PCR estão habitualmente aumentadas na bartonelose. Em geral, a contagem de leucócitos está normal, mas pode estar discretamente elevada para $\leq 13.000/\mu\ell$; pode-se observar aumento da contagem de eosinófilos. Outros achados laboratoriais estão relacionados com o comprometimento de órgãos específicos.

■ *Bordetella pertussis*, infecção por

Ver Capítulo 14, Distúrbios Respiratórios, Metabólicos e Acidobásicos.

■ *Brucella*, infecção por (brucelose)

► Definição

- As espécies de *Brucella* são bastonetes gram-negativos (BGN) exigentes e de crescimento lento
- Os microrganismos isolados são extremamente infecciosos e representam um sério risco para infecções contraídas em laboratório; o médico deve alertar o laboratório sempre que houver suspeita de brucelose. O CDC classificou as espécies de *Brucella* como agentes potenciais de bioterrorismo, e a notificação é compulsória sempre que houver suspeita ou confirmação de infecção por *Brucella*.

► Quando suspeitar

- A brucelose provoca uma ampla gama de doenças clínicas, com formas agudas e crônicas

- Os pacientes afetados costumam apresentar febre, calafrios, sudorese noturna, mal-estar, cefaleia e outros sinais e sintomas inespecíficos, podendo simular outra doença aguda ou crônica, ou febre de origem indeterminada (FOI). Com frequência, ocorre bacteriemia, podendo resultar em infecções localizadas secundárias; as lesões supurativas podem acometer qualquer sistema orgânico, incluindo ossos, articulações, fígado e baço.

► Achados laboratoriais

- Culturas: as espécies de *Brucella* infectam principalmente o sistema reticuloendotelial, com disseminação secundária para outros sistemas de órgãos. Consequentemente, hemoculturas e culturas de medula óssea são os exames preferidos para confirmar o diagnóstico. Outras amostras de pacientes infectados também podem ser submetidas à cultura
- Sorologia: as provas sorológicas são úteis para se fazer o diagnóstico. Devem-se obter amostras de soro da fase aguda, seguidas de amostras da fase convalescente algumas semanas depois. Os títulos de IgM estão elevados nas primeiras 1 a 2 semanas de infecção aguda; observa-se uma transição para a produção de IgG depois da 2ª semana. Ocorre queda dos títulos em resposta à terapia efetiva.

Francisella tularensis, infecção por

► Definição

- A tularemia é uma infecção zoonótica transmitida por carrapatos. Os hospedeiros normais incluem espécies de coelhos, roedores, esquilos e outros mamíferos pequenos, bem como o cervo. O gado doméstico, particularmente o ovino, também é suscetível à infecção. A infecção humana é transmitida pelo contato direto com um animal infectado ou por meio da picada de um artrópode vetor intermediário
- *Francisella tularensis* é extremamente infecciosa e representa um sério risco de infecção contraída em laboratório; o médico deve alertar o laboratório de análises clínicas sempre que houver suspeita de tularemia, de modo que possam ser tomadas as devidas precauções, com uso de técnicas de cultura apropriadas. O CDC classificou *F. tularensis* como agente potencial para bioterrorismo. As infecções por *F. tularensis* possíveis ou confirmadas têm de ser notificadas à secretaria municipal de saúde.

► Quando suspeitar

- A doença surge habitualmente 2 a 10 dias após a exposição, com ulceração no local de picada do carrapato e adenopatia regional dolorosa
- Os sinais e sintomas inespecíficos são comuns e consistem em febre, calafrios, cefaleia, sudorese, conjuntivite grave e adenopatia regional
- Cerca de 20% dos pacientes apresentam início agudo de febre e manifestações abdominais, incluindo diarreia não sanguinolenta, vômitos, dor e sensibilidade dolorosa à palpação.

► Achados laboratoriais

- Corante de Gram: cocobacilos minúsculos que se coram fracamente
- Cultura: amostras de sangue, medula óssea, úlceras primárias, aspirado de linfonodos ou outro tecido infectado.

Haemophilus, infecções por

► Definição

- As espécies de *Haemophilus* são bacilos gram-negativos exigentes, responsáveis por várias síndromes infecciosas. São componentes comuns da flora endógena da boca e das vias respiratórias altas. A maioria das espécies respiratórias tem virulência limitada e capacidade de causar doença apenas quando as defesas normais do hospedeiro estão comprometidas
- Entretanto, cepas de *Haemophilus influenzae* podem ser encapsuladas (sorotipos a, b, c, e, f). O material capsular do sorotipo b é um fator de virulência, que é responsável pela capacidade do *H. influenzae* do tipo b (Hib) de causar infecções invasivas graves. *Haemophilus ducreyi* provoca cancroide, uma DST.

► Quando suspeitar

- As infecções por *Haemophilus* ocorrem, em sua maioria, como infecções localizadas das estruturas pararespiratórias, como sinusite ou otite média. Em geral, a sinusite aguda manifesta-se por congestão nasal com secreção purulenta, que pode ser unilateral. Os pacientes podem apresentar faringite discreta e tosse. Nas infecções graves e crônicas, é comum a ocorrência de febre, cefaleia e dor facial. Com mais frequência, o diagnóstico é estabelecido clinicamente; entretanto, exames de imagem e, ocasionalmente, aspirado do conteúdo sinusal para cultura podem ser necessários para confirmar um diagnóstico específico ou identificar o agente
- *H. influenzae* pode causar pneumonia lobar, porém o acometimento das vias respiratórias inferiores manifesta-se mais frequentemente como bronquite em pacientes com doença pulmonar subjacente. Tipicamente, esses pacientes apresentam tosse improdutiva, sibilos e dispneia crescente. Nesses pacientes, a infecção por *Haemophilus* pode causar deterioração significativa das provas de função pulmonar, hipoxemia e dispneia. Pode-se observar a ocorrência de febre baixa
 - A epiglote, celulite das estruturas supraglóticas, é uma manifestação potencialmente fatal da infecção por Hib. O tecido pode ser diretamente invadido por microrganismos da parte posterior da faringe ou em consequência de bacteriemia. Tipicamente, observa-se início abrupto de febre, mal-estar, faringite intensa e disfagia. Ocorrem dispneia, estridor inspiratório e salivação com a evolução para a doença grave, causada pela obstrução das vias respiratórias em decorrência do edema do tecido supraglótico. As tentativas de coletar amostras com *swab* para cultura podem estimular a obstrução aguda, de modo que estão contraindicadas antes de assegurar a proteção das vias respiratórias. As radiografias laterais da região hipofaríngea demonstram o edema da epiglote. A hemocultura costuma revelar *H. influenzae*
 - O Hib era a causa mais comum de meningite em lactentes e crianças pequenas na era pré-vacinal. Em geral, os pacientes apresentavam uma breve história compatível com infecção das vias respiratórias superiores ou otite média. Em geral, os sinais e sintomas sistêmicos evoluíam de modo insidioso, com febre, irritabilidade, problemas alimentares e outros sinais e sintomas de doença significativa, seguidos por sinais e sintomas típicos de meningite e infecção do SNC. Deve-se proceder a uma cultura e análise do sangue e do LCS para estabelecer o diagnóstico
 - Outras infecções localizadas associadas à doença bacteriêmica por Hib incluem artrite séptica, osteomielite e celulite. Celulites bucal e periorbital têm sido associadas comumente, mas não de modo exclusivo, ao Hib. A celulite da cavidade bucal caracteriza-se por inchaço da bochecha com coloração vermelha intensa. A celulite periorbital exibe sinais e sintomas de acúmulo de pus nos tecidos orbitais e coloração arroxeada característica das pálpebras e da pele que circunda o olho acometido. *H. influenzae* pode causar conjuntivite aguda e endoftalmite. *H. influenzae* do biogrupo *aegypticus* foi envolvido na conjuntivite e na febre purpúrica brasileira, uma síndrome de bacteriemia com febre e hipotensão, exantema purpúrico, vômitos e dor abdominal
- *H. ducreyi* causa uma DST, denominada cancroide, que consiste em infecção ulcerativa observada principalmente em regiões tropicais. A doença se manifesta por múltiplas úlceras genitais e perineais. Diferentemente do cancro da sífilis, as úlceras do cancroide são dolorosas e apresentam bordas anfractuosas, com induração mínima. A adenopatia inguinal é comum e pode evoluir para bubões com drenagem. À semelhança de outras doenças ulcerativas genitais, o cancroide aumenta o risco de transmissão da infecção pelo HIV.

► Achados laboratoriais

- Coloração de Gram: o diagnóstico de infecção por *Haemophilus* depende principalmente da coloração de Gram e da cultura de amostras infectadas. A coloração de Gram de amostras ou microrganismos isolados de cultura revela pequenos bacilos gram-negativos pleomórficos que se coram fracamente; pode haver formação de alguns pares ou pequenas formas filamentosas
- Cultura: as espécies de *Haemophilus* são exigentes, porém são eficientemente isoladas em ágar-chocolate ou em meios de hemocultura de rotina. As culturas positivas para as vias respiratórias altas devem ser interpretadas com cautela, visto que as espécies de *Haemophilus*, incluindo cepas encapsuladas, são componentes comuns da flora endógena. Amostras para o diagnóstico de cancroide devem ser coletadas a partir da margem e da base solabada de úlceras

recentes. É difícil isolar o *H. ducreyi* por cultura, exigindo meios enriquecidos especializados que devem ser inoculados à cabeça do paciente

- Detecção de antígeno (para a detecção do Hib de amostras de LCS, soro ou urina): não se recomenda o uso da detecção de antígeno, visto que raramente contribui para o manejo clínico dos pacientes.

■ *Helicobacter pylori*, infecção por

► Definição

- A infecção por *Helicobacter pylori* exibe distribuição global
- A maioria das infecções é provavelmente transmitida por via orofecal.

► Quando suspeitar

- *H. pylori* é a causa da maioria das úlceras gástricas e duodenais em consequência da ruptura da camada mucosa protetora. Esse microrganismo está epidemiologicamente ligado ao adenocarcinoma e ao linfoma gástricos.

► Achados laboratoriais

H. pylori pode ser diagnosticado por vários meios invasivos ou não invasivos:

- Exame histológico da mucosa gástrica: os microrganismos coram-se fracamente pela H-E, mas podem ser demonstrados com a coloração de Giemsa ou por impregnação com prata
- Cultura da mucosa gástrica: são necessárias técnicas de cultura especiais para o isolamento de *H. pylori*. O microrganismo é microaerofílico e capnofílico e cresce no decorrer de 5 dias em meios de cultura enriquecidos
- Atividade de urease (tecido ou respiração): fortemente positiva
- Antígeno específico: um ensaio disponível no comércio para a detecção do antígeno de *H. pylori* nas fezes apresenta sensibilidade de cerca de 90% e especificidade de cerca de 95% para a detecção de infecção ativa. O antígeno do *H. pylori* pode ser útil no monitoramento da resposta à terapia
- Sorologia: tipicamente, determina-se a IgG. Uma resposta positiva é preditiva de infecção ativa em populações nas quais a prevalência de infecção ativa não é alta. Os níveis de anticorpos podem permanecer persistentemente positivos por certo período de tempo após o tratamento bem-sucedido, de modo que a sorologia tem valor limitado na avaliação precoce de cura.

■ *Pasteurella multocida*, infecção por

► Definição

- *Pasteurella multocida*, um bacilo gram-negativo aeróbico, é um componente comum da flora oral endógena de cães e gatos domesticados, bem como de outros animais domesticados e silvestres.

► Quando suspeitar

- A infecção se manifesta habitualmente como celulite ou infecções de feridas associadas a mordeduras ou arranhaduras de gatos. O contato próximo com animais e condições clínicas subjacentes, sobretudo doença hepática e neoplasia maligna, predispõe à infecção
- As infecções no local de inoculação são dolorosas, com acentuado eritema e edema. Devido à natureza das mordeduras de gato (feridas penetrantes profundas), a infecção dos tecidos moles profundos, a artrite séptica e a osteomielite constituem complicações comuns. A infecção localizada pode evoluir para bacteriemia, com disseminação hematogênica para outros sistemas de órgãos, incluindo endocardite e infecções do SNC. A colonização das vias respiratórias altas predispõe a pneumonia e abscessos pararrespiratórios, como sinusite e empiema.

► Achados laboratoriais

- Coloração de Gram: possivelmente, cocobacilos gram-negativos pequenos, que se coram fracamente
- Culturas: os microrganismos isolados crescem bem em SBA ou ágar-chocolate incubado em uma concentração aumentada de CO₂.

■ Bacilos gram-positivos

Os bacilos gram-positivos (BGP) crescem habitualmente no decorrer de 24 a 48 h em meios de cultura de rotina, como SBA. A inoculação de meios seletivos e diferenciais, como ágar-columbia colistina-ácido nalidíxico (CNA) ou ágar-feniletílico (PEA), facilita o isolamento de amostras contaminadas. Ainda não foi estabelecido um teste de sensibilidade padronizado para todos os BGP patogênicos.

■ *Bacillus anthracis*, infecção por (antraz)

► Definição

- O antraz é causado pela infecção por *Bacillus anthracis*, um grande bacilo gram-positivo formador de esporos. O antraz de ocorrência natural é uma doença zoonótica associada a animais de pastagem em regiões sem programas efetivos de vacinação. Os seres humanos podem ser infectados como hospedeiros secundários, habitualmente por meio de contato com esporos. Nos EUA, a infecção esporádica tem sido associada a contato com produtos animais importados de regiões com infecção endêmica
- O antraz foi reconhecido como um agente potencial de bioterrorismo ou guerra biológica, devido à capacidade de transformar o microrganismo em arma e à gravidade da doença causada por esporos preparados como arma
- O antraz é uma doença infecciosa de notificação compulsória. A notificação à secretaria municipal de saúde é obrigatória para todos os casos suspeitos ou confirmados de infecção por *B. anthracis*.

► Quando suspeitar

- Existem 3 síndromes principais de antraz: cutânea, gastrointestinal e por inalação. Outros sistemas orgânicos podem ser infectados em consequência da disseminação da infecção a partir de um local primário
- O diagnóstico de antraz exige um alto índice de suspeita. O reconhecimento precoce e o tratamento antibiótico são críticos para o tratamento bem-sucedido de pacientes com infecções GI, pulmonares ou outras infecções invasivas.

► Achados laboratoriais

- As amostras incluem líquido vesicular, *swab* ou tecido abaixo da borda em expansão de lesões cutâneas, secreções das vias respiratórias inferiores/escarro, fezes, LCS ou amostras de outros locais infectados
- Devem-se obter hemoculturas de todos os pacientes com suspeita de antraz
- A coloração de Gram revela grandes bacilos gram-positivos, que podem formar cadeias curtas. As cápsulas podem ser aparentes. Podem-se observar esporos em subculturas.

■ Bactérias espiraladas

As bactérias espiraladas formam um grande grupo metabolicamente diverso de microrganismos. Esses microrganismos não crescem ou são de crescimento difícil *in vitro*. Além disso, para a sua detecção direta em amostras, são necessárias técnicas especiais de coloração, como impregnação pela prata e microscopia de campo escuro ou imunofluorescente. Por esse motivo, as técnicas sorológicas são importantes para o diagnóstico específico dessas infecções. As técnicas moleculares também estão surgindo como importantes ferramentas de diagnóstico.

Doença de Lyme

► Definição

- É uma borreliose sistêmica crônica causada por *Borrelia burgdorferi*. A infecção é transmitida pela picada de carrapatos *Ixodes*
- Os pacientes apresentam inúmeras manifestações clínicas. A doença clínica recorrente pode ser causada por reinfeção
- Nos EUA, a doença de Lyme deve ser notificada ao Nationally Notifiable Infectious Diseases Surveillance System. Os critérios para a definição de caso podem ser consultados no *site* dos CDC (http://www.cdc.gov/ncphi/diss/nndss/casedef/lyme_disease_2008.htm).

► Quando suspeitar

- A doença aguda, que ocorre cerca de 1 a 4 semanas após a picada do carrapato, apresenta manifestações febris inespecíficas, que podem ser confundidas com uma “síndrome viral”. O eritema migratório (EM) é característico da doença de Lyme e é observado em 60 a 80% dos pacientes infectados. Tipicamente, o EM aparece como uma pápula vermelha com eritema circundante, que se expande no decorrer de vários dias a semanas. A região central frequentemente apresenta clareamento, produzindo uma aparência em olho de boi. Podem aparecer lesões secundárias do EM. Outros sinais e sintomas agudos comuns incluem febre, cefaleia e fadiga. Podem ocorrer mialgias, artralgias e sinais meníngeos discretos. O EM é praticamente diagnóstico de doença de Lyme em pacientes com risco epidemiológico, porém sua ausência não exclui o diagnóstico. Recomenda-se uma confirmação laboratorial para pacientes com EM sem exposição conhecida ou para aqueles com sinais e sintomas inespecíficos de doença de Lyme
- Tipicamente, as manifestações tardias acometem os músculos esqueléticos, o sistema cardiovascular ou o sistema nervoso. Artrite intermitente crônica, que acomete uma ou algumas articulações grandes, é uma manifestação comum da infecção crônica tardia e pode ocorrer semanas a anos após a infecção aguda. É comum o joelho ser acometido. A artrite progressiva ou a poliartrite simétrica não é típica e deve levar à consideração de outro diagnóstico. Os achados inespecíficos consistem em artralgias e mialgias
 - Em geral, a cardite manifesta-se por defeitos agudos de condução atrioventricular de 2º ou de 3º grau, que tipicamente regridem em alguns dias a semanas. As anormalidades de condução podem ser acompanhadas de miocardite. Os pacientes podem apresentar alterações inespecíficas, incluindo bradicardia ou palpitações
 - Os pacientes podem apresentar vários tipos de anormalidades do sistema nervoso, incluindo meningite aguda, neurite craniana (paralisia de nervo facial), radiculopatia ou encefalomielite. A tríade de meningoencefalite flutuante asséptica, paralisia de Bell e neuropatia periférica é muito sugestiva da doença de Lyme. Podem existir achados inespecíficos, como fadiga, cefaleia ou parestesias.

► Achados laboratoriais

- Cultura: não é realizada em muitos laboratórios e, em geral, só é positiva na fase inicial da infecção aguda
- Sorologia: não é útil nem necessária no estágio agudo inicial; os testes têm uma sensibilidade de apenas 40 a 60%, e o diagnóstico é excluído por um resultado negativo. Os testes só devem ser solicitados para confirmação de um diagnóstico clínico, e não para rastreamento de indivíduos com sinais e sintomas inespecíficos, em virtude de sua baixa sensibilidade e especificidade intrínseca. A vacinação produz soropositividade
 - Teste sorológico em 2 etapas: os pacientes devem ser avaliados com EIA ou IFA sensíveis. As amostras positivas ou equívocas no EIA ou IFA devem ser testadas usando um ensaio padronizado de *western blot* (WB), que é interpretado a partir de critérios estabelecidos. Na fase inicial da doença de Lyme (< 4 semanas), deve-se efetuar um WB tanto para IgM quanto para IgG (WB IgM > 4 semanas após a infecção aguda pode ser um resultado falso-positivo)
 - A obtenção de um resultado negativo no EIA ou IFA normalmente exclui a doença de Lyme, porém pode ser necessário realizar um teste em amostras pareadas de soro da fase aguda e da fase convalescente em pacientes com alto índice de suspeita e resultados negativos no teste inicial. Pacientes com doença de Lyme disseminada ou crônica são, em geral, fortemente positivos para IgG específica contra *B. burgdorferi*
 - Os anticorpos IgM específicos aparecem habitualmente no decorrer de 2 a 4 semanas após o EM e alcançam um pico depois de 3 a 6 semanas de doença. Em geral, os níveis de IgM declinam para valores indetectáveis depois de 4 a 6 meses. Em alguns pacientes, a IgM permanece elevada durante muitos meses ou reaparece tardiamente durante a doença, indicando infecção continuada. Um resultado negativo dentro de 2 semanas após o aparecimento dos sintomas não exclui a possibilidade de infecção
 - Os títulos de IgG específica aumentam mais lentamente e, em geral, aparecem no decorrer de 4 a 8 semanas após o início do exantema. Os títulos de IgG alcançam um pico depois de 4 a 6 meses e podem permanecer elevados durante meses ou anos, mesmo com antibioticoterapia bem-sucedida. Um título elevado e isolado de IgG pode ser devido à infecção pregressa ou vacinação, e precisa ser interpretado no contexto dos sintomas clínicos. Um título de IgG ≥ 1:800 indica habitualmente infecção ativa, enquanto um título entre 1:200 e 1:400 representa um resultado indeterminado. Títulos < 1:100 são considerados negativos
 - As amostras pareadas de soro da fase aguda e da fase convalescente obtidas a intervalo de 4 a 6 semanas podem demonstrar elevação significativa dos títulos, indicando infecção ativa. Pode ser necessário efetuar um teste em amostras de soro pareadas para confirmar a infecção em pacientes com sinais e sintomas compatíveis, porém sem picada de carrapato conhecida ou exantema, que estiveram em uma área endêmica
 - O FR pode causar resultados falso-positivos para IgM. A IgG falso-positiva em altos títulos pode ser causada por anticorpos contra espiroquetas (sífilis, febre recidivante, framboesia, pinta). Podem ser observados baixos títulos na mononucleose infecciosa, hepatite B, doenças autoimunes (p. ex., LES, AR), doença periodontal, erliquiose, riquetsiose, outras bactérias (p. ex., *H. pylori*). Cinco a 15% dos indivíduos em áreas endêmicas podem ser soropositivos sem qualquer sinal ou sintoma de infecção ativa
- WB (*Western blot*): usado para confirmar o teste sorológico inicial (EIA ou IFA). A WB IgG pode se tornar positiva somente depois de muitos meses de doença; um WB negativo deve ser repetido em 2 a 4 semanas se houver forte suspeita de doença de Lyme
- Testes moleculares: PCR tem valor limitado no diagnóstico da doença de Lyme e não é recomendada para pacientes soronegativos. PCR pode ser positiva para LCS na meningite linfocítica aguda (mas não na encefalomielite ou em outra síndrome neurológica) ou líquido articular ou tecido sinovial de articulações com doença ativa. PCR não é confiável para outros tipos de amostras
- Líquido sinovial das articulações acometidas: apresenta aumento discreto a moderado dos leucócitos, tipicamente com predomínio dos granulócitos
- Achados no LCS: os pacientes com encefalomielite de Lyme apresentam pleocitose linfocítica, aumento discreto dos níveis de proteína e globulina e glicose normal. É possível detectar as bandas oligoclonais. A produção de anticorpos intratecais pode ser demonstrada por um título mais elevado no LCS do que no soro. Quase todos esses pacientes apresentam testes sorológicos positivos no soro
- Principais exames: podem ser observados achados relacionados com a disfunção dos órgãos infectados. Os achados laboratoriais inespecíficos incluem elevação da VHS, linfopenia, crioglobulinemia e aumento das enzimas hepáticas. Os testes treponêmicos para sífilis podem ser positivos, porém os testes não treponêmicos devem ser não reativos.

Sífilis

► Definição

- A sífilis é uma doença crônica causada por infecção pelo espiroqueta *Treponema pallidum* e tem distribuição global. *T. pallidum* é um patógeno obrigatório dos seres humanos, e não existe nenhum animal ou reservatório conhecido que atue como fonte da infecção
- A doença é transmitida por exposição de um indivíduo suscetível a lesões anogenitais ativas de um paciente infectado ou por transmissão transplacentária. A

sífilis congênita ou neonatal pode ser transmitida diretamente por contato com lesões infecciosas ou por transmissão transplacentária, que pode ocorrer a qualquer momento durante a gestação.

► Quando suspeitar

- Na sífilis venérea, uma lesão localizada, habitualmente uma úlcera indolor (cancro), surge no local de inoculação. Observa-se uma alta concentração de espiroquetas no exsudato da úlcera. Ocorre ampla disseminação dos microrganismos durante a fase de sífilis primária. Em geral, o cancro cicatriza de modo espontâneo no decorrer de várias semanas
- Ocorrem sinais e sintomas de sífilis secundária várias semanas a meses após a resolução da sífilis primária. As lesões da sífilis secundária são mais características e acometem tipicamente as regiões palmares e plantares. Além disso, pode-se observar uma ampla variedade de sinais e sintomas inespecíficos, incluindo febre, mal-estar, cefaleia, linfadenopatia e comprometimento ocular (p. ex., uveíte). Em geral, as manifestações da sífilis secundária regredem espontaneamente
- Fase latente: tipicamente, o paciente é assintomático. Na sífilis tardia (terciária), ocorrem sinais e sintomas relacionados com os sistemas orgânicos cronicamente infectados, mais comumente: doença cardiovascular (aortite), doença do SNC (p. ex., tabes dorsal, paresia) e doença gomatoza (lesões nodulares da pele, dos ossos e de outros tecidos)
- Pacientes com AIDS correm risco aumentado de infecção grave pelo *T. pallidum*
- Existe uma elevada taxa de perda fetal ou natimortos. A hidropisia fetal pode ser aparente
- Recém-nascidos são, em sua maioria, assintomáticos por ocasião do nascimento, porém podem exibir estigmas da infecção, como lesões cutâneas (incluindo regiões palmares e plantares e mucosas), hepatoesplenomegalia, icterícia e anemia. Anormalidades radiográficas (p. ex., periostite) podem ser detectadas
- Os casos não tratados de sífilis congênitas podem se manifestar pela tríade de Hutchinson (incisivos superiores anormais, ceratite intersticial, surdez por lesão do nervo craniano VIII), bem como condições como bossa frontal, nariz em sela e palato arqueado alto.

► Achados laboratoriais

- Detecção microscópica direta: técnicas de detecção direta podem ser usadas com exsudatos de amostras cutâneas ou genitais ativas durante as fases primária ou secundária da doença
 - Microscopia de campo escuro: pode ser usada para a detecção dos microrganismos típicos; as amostras precisam ser examinadas imediatamente por um microscopista experiente. A documentação da morfologia característica e motilidade dos microrganismos é essencial. A microscopia de campo escuro não deve ser efetuada em amostras de lesões orais, devido à flora com espiroquetas endógenos não patogênicos
 - Anticorpo fluorescente direto (AFD) contra *T. pallidum* (AFD-TP)
 - Essa técnica é a mais confiável para a maioria dos laboratórios. Como vantagens, a prova de AFD-TP não exige microrganismos viáveis e não há necessidade de exame imediato. Além disso, a prova pode ser positiva em exsudato de cancro na 1ª semana, antes da ocorrência de uma reação sorológica
 - O uso de reagentes com anticorpos policlonais pode limitar a utilidade da prova de AFD se não forem pré-absorvidos (p. ex., treponemas de Reiter) para eliminar a ligação a antígenos compartilhados por treponemas não patogênicos
 - Histologia: os cortes histológicos impregnados com prata ou corados por outra técnica para espiroquetas podem revelar os microrganismos e apoiar o diagnóstico em pacientes imunocomprometidos que não apresentam resposta humoral à infecção
 - PCR: os testes moleculares são cada vez mais importantes no diagnóstico da sífilis, porém não se dispõe de *kits* aprovados pela FDA. O desempenho de um teste de PCR bem validado, realizado por um laboratório de referência, como o do CDC, é comparável ao do ensaio padrão de infectividade em coelho
- Sorologia: surgem anticorpos detectáveis durante a infecção primária, cujos títulos aumentam durante a fase secundária da sífilis. Os títulos declinam na fase latente. A interpretação da prova sorológica em recém-nascidos pode ser complicada pelos anticorpos maternos transplacentários. São utilizados 2 tipos de testes sorológicos:
 - Testes não treponêmicos (reagina plasmática rápida [RPR], VDRL)
 - Esses testes conseguem detectar anticorpos IgG e IgM contra um antígeno de cardiolipina-lecitina-colesterol (anticorpos reagínicos). Os ensaios não treponêmicos são baratos e frequentemente usados para rastreamento primário ou para determinar a resposta à terapia. As limitações dos testes não treponêmicos incluem falta relativa de sensibilidade na fase inicial da sífilis primária (< 10 dias) e sífilis tardia; reações falso-positivas (p. ex., cerca de 1% das gestantes não infectadas) e reações de prozona. Baixos títulos ($\leq 1:8$) sugerem um teste falso-positivo biológico ou sífilis latente tardia ou terciária
 - Os ensaios não treponêmicos podem fornecer resultados quantitativos pelo exame de diluições seriadas de amostras. A reatividade aos ensaios não treponêmicos deve se tornar indetectável 3 anos após a terapia bem-sucedida da sífilis primária
 - O VDRL do LCS é o único ensaio não treponêmico para a detecção de anticorpos no LCS. O VDRL realizado em amostra de LCS é muito específico, porém carece de sensibilidade (40 a 60%); conseqüentemente, deve ser usado para detecção da neurosífilis, mas não para sua exclusão. Essa prova não pode ser usada para acompanhar a resposta do paciente à terapia
 - O teste rápido com RPR é positivo em 75 a 100% dos pacientes com sífilis primária, em 100% daqueles com sífilis secundária, em 95 a 100% dos casos de sífilis latente e em cerca de 75% dos pacientes com sífilis terciária tardia. A especificidade é de cerca de 98%
 - Podem ocorrer resultados falso-positivos agudos (< 6 meses de duração) em pacientes com viroses agudas (p. ex., mononucleose infecciosa, hepatite, sarampo), infecção por clamídias, malária, infecção por *Mycoplasma*, gravidez e vacinação recente
 - Resultados falso-positivos crônicos (> 6 meses) podem ser causados pela idade avançada do paciente (> 70 anos), infecção por espiroquetas não *T. pallidum*, uso de drogas ilícitas IV, medicamentos e doença reumatológica e/ou subjacente (p. ex., colagenoses, hanseníase, neoplasia maligna)
 - Testes treponêmicos
 - Esses testes utilizam *T. pallidum* ou antígenos específicos do *T. pallidum* para a detecção de anticorpos. Os ensaios de microaglutinação e EIA são os mais usados. Os testes treponêmicos têm sido tradicionalmente usados para confirmar a especificidade das reações positivas dos testes não treponêmicos. Entretanto, o desenvolvimento de ensaios adaptados para teste eficiente de grande quantidade de amostras, como o EIA, levou ao uso crescente desses ensaios como principais testes de rastreamento
 - Os testes treponêmicos também são utilizados para o diagnóstico da sífilis latente tardia ou terciária em pacientes não tratados, quando os ensaios não treponêmicos se tornaram não reativos
 - Em geral, os testes treponêmicos permanecem reativos durante muitos anos após tratamento bem-sucedido da sífilis, de modo que não são confiáveis para medir a resposta do paciente à terapia, nem para avaliar a possibilidade de reinfeção
 - EIA específico para IgG anti-*T. pallidum* é positivo em 90 a 95% dos pacientes com sífilis primária e positivo em 99 a 100% dos pacientes com sífilis secundária, latente ou tardia.

***Mycoplasma pneumoniae* e *Ureaplasma urealyticum*, infecção por**

► Definição

- As espécies de *Mycoplasma* e *Ureaplasma*, circundadas por uma membrana celular de 3 camadas, não apresentam parede celular rígida e constituem os menores patógenos humanos de vida livre.

► Quando suspeitar

- *Mycoplasma pneumoniae* é uma causa significativa de pneumonia contraída na comunidade, que tipicamente apresenta sinais e sintomas das vias respiratórias altas e traqueobronquite. Os sinais e sintomas extrapulmonares são presumivelmente causados por uma resposta autoimune à infecção pulmonar primária. As

manifestações extrapulmonares consistem em artrite, anemia hemolítica e doenças neurológicas (meningoencefalite, paralisia de nervos cranianos, paralisia ascendente, mielite transversa)

- *Ureaplasma urealyticum* pode ser detectado na microflora da mucosa genital de adultos saudáveis, porém há evidências que associam *U. urealyticum* a infecções do sistema genital e infecções neonatais. As infecções incluem epididimite, infecções neonatais (pneumonia, bacteriemia), uretrite não gonocócica e orquite.

► Achados laboratoriais

- Detecção direta: devido à ausência de parede celular rígida, *M. pneumoniae* e *U. urealyticum* não se coram pela coloração de Gram. Um corante para DNA, como o laranja de acridina, pode revelar esses microrganismos no tecido infectado
- Cultura: a cultura dos microrganismos a partir de amostras de escarro, da nasofaringe ou de outras amostras infectadas apresenta uma boa sensibilidade, porém exige técnicas especiais, que não estão amplamente disponíveis
- Teste molecular: embora ensaios de PCR tenham sido descritos para a detecção de espécies de *Mycoplasma* e *Ureaplasma*, ainda não há ensaios aprovados pela FDA, e a utilidade clínica desses testes ainda não foi estabelecida
- Sorologia: foram descritos testes sorológicos sensíveis e específicos para *M. pneumoniae* e *U. urealyticum*. Os EIA são os mais usados e exibem boa sensibilidade e especificidade. A detecção acurada pode exigir uma pesquisa de amostras tanto da fase aguda quanto da fase convalescente, particularmente em adultos. Os EIA foram adaptados para a detecção de IgM específica
 - A IgM aumenta na 1ª semana, alcança um pico entre a 3ª e a 5ª semanas, começa a diminuir em 4 a 6 meses, mas pode persistir por ≤ 1 ano. A interpretação de infecção aguda baseia-se em uma reação positiva da IgM e, portanto, deve ser feita com cautela. O achado de IgM ($> 1:64$) ou de um aumento de 4 vezes nos títulos de IgG indica infecção recente
 - A IgG alcança um pico cerca de 5 semanas após a infecção aguda. A presença de IgG é incomum nas primeiras semanas de infecção, razão pela qual se recomenda repetir o teste em amostra de soro da fase convalescente. Os títulos de IgG aumentam por vários dias após a infecção aguda
- Principais exames: os pacientes podem apresentar sinais e sintomas inespecíficos de inflamação (elevação discreta da contagem de leucócitos, aumento da VHS) nos exames de laboratório de rotina. Crioaglutininas (aglutinação de hemácias Rh-negativas do tipo O a 4°C) podem ser observadas em aproximadamente 50% dos indivíduos com infecção por *M. pneumoniae*. Todavia, as crioaglutininas não são específicas, e esse teste não é recomendado para o diagnóstico por *M. pneumoniae*.

■ Cocos gram-negativos

Os microrganismos que pertencem a esse grupo em geral crescem bem e rapidamente nos meios de cultura de rotina, mas podem exigir ágar-chocolate ou outros meios enriquecidos para o seu isolamento. Podem-se utilizar meios seletivos para melhorar o isolamento de amostras provavelmente contaminadas com flora endógena. A terapia empírica é habitualmente bem-sucedida, porém recomenda-se a realização de antibiograma para pacientes que não respondem à medicação habitual ou em regiões com taxas diminuídas de sensibilidade aos tratamentos convencionais. As provas sorológicas não têm valor no diagnóstico ou tratamento de rotina.

■ Infecções por *Neisseria*: considerações gerais

As espécies de *Neisseria* são cocos gram-negativos que tipicamente formam pares, com uma morfologia característica em “grão de café”. *Neisseria meningitidis* e *Neisseria gonorrhoeae* são patógenos humanos importantes. Determinadas espécies de *Neisseria*, incluindo *N. meningitidis*, são isoladas como componentes da flora respiratória endógena de indivíduos saudáveis, porém *N. gonorrhoeae* nunca é considerada flora normal.

***Neisseria gonorrhoeae*, infecção por**

► Definição

- As doenças causadas por *N. gonorrhoeae* são quase exclusivamente transmitidas por contato sexual ou por exposição a secreções genitais infectadas. O isolamento de *N. gonorrhoeae* sempre é considerado indicativo de infecção.

► Quando suspeitar

- A gonorreia é uma DST de adultos. Infecção em recém-nascidos pode ser contraída pela exposição a secreções contaminadas durante o parto. Infecções em crianças pré-puberis precisam ser investigadas como possível indicação de abuso sexual
- Os homens com gonorreia apresentam mais comumente uretrite, que se manifesta por disúria e secreção uretral. Se não for instituída terapia antimicrobiana específica, a resolução espontânea é comum. As complicações consistem em infecção “ascendente” (epididimite e vesiculite seminal, adenite regional, formação de abscesso e estenose uretral) e infecção distante por secreções contaminadas (p. ex., conjuntivite)
- Pode ocorrer gonorreia anorretal e faríngea em homens homossexuais. As infecções anorretais também podem ser assintomáticas, porém manifestam-se frequentemente com proctite e dor retal, com secreção purulenta e defecação dolorosa. A infecção faríngea pode ser assintomática, porém ocorre habitualmente como faringite supurativa aguda, com adenopatia regional
- As mulheres com infecção por *N. gonorrhoeae* apresentam, em sua maioria, infecção cervical e uretral. Os sinais e sintomas consistem em secreção vaginal e uretral, dor pélvica e sangramento vaginal anormal. As estruturas adjacentes, como as glândulas de Bartholin, podem tornar-se infectadas por disseminação local. Em 10 a 20% das pacientes, ocorre infecção ascendente, resultando em doença inflamatória pélvica (DIP) (p. ex., salpingite, endometrite, abscesso tubo-ovariano, peri-hepatite). A infecção anorretal em mulheres é mais comumente contraída por meio de secreções vaginais infectadas (autoinfecção). A DIP aumenta o risco de esterilidade e gravidez tubária. A infecção por *N. gonorrhoeae* durante a gravidez pode resultar em parto prematuro ou aborto espontâneo, corioamnionite e transmissão da infecção (conjuntival ou faríngea) ao recém-nascido.

► Achados laboratoriais

- Detecção direta: a gonorreia pode ser diagnosticada de modo acurado pela coloração de Gram das secreções uretrais de homens sintomáticos. O achado de diplococos gram-negativos típicos no interior dos leucócitos PMN confirma o diagnóstico (S/E de aproximadamente 95%). O exame das secreções endocervicais com coloração de Gram confirma o diagnóstico de infecção gonorreica cervical ou anorretal se forem detectados numerosos diplococos gram-negativos intracelulares (sensibilidade de quase 50%). Todavia, os esfregaços precisam ser interpretados com cautela, por causa dos microrganismos gram-negativos não patogênicos presentes na flora endógena desses locais
- Cultura: é o padrão-ouro para o diagnóstico das infecções não genitais por *N. gonorrhoeae*. Devem-se obter *swabs* das secreções das criptas anais para o diagnóstico da gonorreia anorretal; os *swabs* retais (com contaminação maciça por fezes) não devem ser examinados. São necessárias culturas para outros tipos de amostras e situações médico-legais (p. ex., abuso sexual infantil, estupro)
- Diagnóstico molecular: considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da infecção genital por *N. gonorrhoeae*. Dispõe-se no comércio de várias técnicas com sonda direta e sonda amplificada. O teste com ácido nucleico tem diversas vantagens, incluindo a capacidade de detectar microrganismos não invasivos e sensibilidade aumentada, possibilitando a realização de teste em amostras de urina. Dispõe-se de testes com S/E $> 98\%$, dependendo do ensaio e do tipo de amostra.

***Neisseria meningitidis*, infecção por**

► Definição

- Na doença meningocócica, a infecção é habitualmente transmitida por via respiratória. Nos pacientes suscetíveis, pode ocorrer bacteriemia em consequência da passagem dos microrganismos através da barreira epitelial. É comum a ocorrência de infecção em múltiplos sistemas de órgãos na doença meningocócica.

► Quando suspeitar

Síndromes infecciosas comuns incluem:

- Meningococemia: a bacteriemia meningocócica pode ser transitória e pode estar associada a sinais e sintomas mínimos. Entretanto, a meningococemia pode resultar em bacteriemia duradoura e disseminação para outros sistemas de órgãos. Tipicamente, a bacteriemia duradoura está relacionada com febre, mal-estar e leucocitose. A doença fulminante está habitualmente associada à disseminação para o SNC e para outros órgãos; CID; insuficiência suprarrenal e outras manifestações de falência de múltiplos órgãos. A invasão do SNC é comum em pacientes com meningococemia. A possibilidade de meningite deve ser ativamente excluída pela avaliação clínica e laboratorial dos pacientes com meningococemia documentada
- Infecção do SNC (meningite e meningoencefalite)
 - Mais de 90% dos adultos com infecções meningocócicas clinicamente significativas apresentam meningite. Em geral, pacientes com doença do SNC apresentam sinais e sintomas típicos de meningite, como febre, cefaleia, rigidez de nuca e alterações do estado mental. É comum a ocorrência de vômitos. Entretanto, nem todos os pacientes exibem sinais e sintomas clássicos
 - A apresentação clínica pode ser dominada por sinais e sintomas de doença fulminante e falência de múltiplos órgãos. A doença maciça pode estar associada a choque, exantema petequeal, púrpura fulminante, necrose gangrenosa das extremidades distais e síndrome de Waterhouse-Friderichsen (3 a 4% dos pacientes).

► Achados laboratoriais

- Detecção direta: a coloração de Gram do LCS é diagnóstica em 50 a 70% dos pacientes com meningite, embora seja mais provável que a meningite piogênica, cujo esfregaço não revela bactérias, seja causada por meningococos do que por outras bactérias
- Principais exames: leucocitose (12.000 a 40.000/ $\mu\ell$). Exame de urina pode revelar albumina, hemácias e, ocasionalmente, glicosúria. Achados laboratoriais de condições predisponentes, como asplenia (p. ex., anemia falciforme) ou imunodeficiência (p. ex., complemento, imunoglobulina). Podem ser observados achados laboratoriais devido a complicações (p. ex., CID) e sequelas (p. ex., derrame subdural)
- Achados do LCS: acentuada elevação da contagem de leucócitos (2.500 a 10.000/ $\mu\ell$), quase todos PMN; níveis aumentados de proteína (50 a 1.500 mg/dℓ); nível diminuído de glicose (0 a 45 mg/dℓ).

■ Cocos gram-positivos

Os cocos gram-positivos (CGP) causam uma ampla gama de infecções em hospedeiros imunocomprometidos e imunocompetentes. Os microrganismos crescem bem e rapidamente em meios de cultura rotineiramente inoculados para infecções bacterianas. Os meios seletivos melhoram a detecção do estado de portador em amostras com flora mista, como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina ou enterococos resistentes à vancomicina (VRE). Dispõe-se de um teste de sensibilidade padronizado, que pode ser necessário para o tratamento de algumas infecções, devido a taxas de sensibilidade imprevisíveis a algumas associações de fármacos. Os métodos moleculares são cada vez mais usados no diagnóstico de algumas infecções. As provas sorológicas não são úteis para o diagnóstico da infecção aguda.

Os marcadores laboratoriais inespecíficos de infecções localizadas ou sistêmicas por CGP são comuns, incluindo leucocitose (12.000 a 20.000/ $\mu\ell$), anemia, trombocitopenia e aumento da VHS e PCR. CID é uma complicação incomum, porém grave, da infecção sistêmica. Podem-se observar anormalidades laboratoriais típicas, que são compatíveis com disfunção de órgãos especificamente infectados, bem como qualquer condição clínica subjacente do paciente.

■ Enterococos, infecção por

► Definição

- As espécies de *Enterococcus* são componentes universais da flora endógena do trato GI inferior nos seres humanos saudáveis. É comum a colonização da mucosa urogenital. Os enterococos são moderadamente virulentos, porém os mecanismos envolvidos não estão claramente elucidados, com exceção de sua resistência intrínseca e adquirida a antibióticos, incluindo vancomicina. Essa característica é responsável, pelo menos parcialmente, pela emergência de enterococos como patógenos hospitalares importantes
- *Enterococcus faecalis* e *E. faecium* são as espécies mais comumente associadas à infecção humana.

► Quando suspeitar

- Os enterococos podem causar infecção em praticamente todos os sistemas de órgãos; mais frequentemente causam infecções urinárias, bacteriemia, endocardite, infecções intra-abdominais e infecções de feridas
- Pacientes hospitalizados que são portadores retais de VRE podem transmitir esses patógenos a outros pacientes, que correm alto risco de infecção invasiva por VRE.

► Achados laboratoriais

- Antibiograma: precisa ser realizado para microrganismos isolados importantes.

■ Staphylococcus aureus, infecção por

► Definição

- O gênero *Staphylococcus* é composto de várias espécies, que são responsáveis por infecções humanas. *Staphylococcus aureus* é uma causa frequente de infecção piogênica. A doença estafilocócica também pode ser causada por várias toxinas potentes.

► Quando suspeitar

Staphylococcus aureus é capaz de causar doença em praticamente todos os sistemas de órgãos. As numerosas apresentações clínicas da infecção por *S. aureus* incluem:

- Pneumonia: infecções pulmonares podem ser causadas pela aspiração de microrganismos das vias respiratórias superiores ou por disseminação hematogênica a partir de outro local primário de infecção. A pneumonia por *S. aureus* pode representar uma complicação grave de infecção viral (p. ex., sarampo, *influenza*), FC ou doença subjacente debilitante
- Osteomielite aguda, artrite séptica: a osteomielite no adulto resulta, habitualmente, de extensão direta de uma infecção local, frequentemente de ferida cirúrgica ou traumática. A coluna vertebral é um local comum de infecção de origem hematogênica. A artrite séptica em adultos é habitualmente de origem hematogênica
- Piomiosite: a infecção de músculos esqueléticos por *S. aureus* é habitualmente causada por traumatismo ou por extensão direta de um local adjacente
- Bacteriemia e endocardite
 - Bacteriemia pode ocorrer como complicação de infecção piogênica localizada. É comum haver focos metastáticos de infecção. Em geral, os pacientes apresentam síndromes de sepsé aguda, frequentemente com sinais e sintomas causados por infecções localizadas
 - A endocardite pode ser causada por invasão das valvas cardíacas durante uma bacteriemia primária ou por microrganismos diretamente introduzidos na corrente sanguínea (p. ex., cateter intravascular, usuário de drogas ilícitas injetáveis). Pacientes com endocardite podem apresentar sinais e sintomas subagudos ou agudos. As valvas cardíacas normais são comumente acometidas. Endocardite por *S. aureus* provoca lesão rápida e grave das valvas, causando insuficiência cardíaca mecânica aguda (p. ex., ruptura das cordas tendíneas, perfuração de valva, insuficiência valvar), além dos efeitos fisiológicos da infecção grave. É comum a observação de estigmas típicos da endocardite (p. ex., lesões de Janeway, hemorragias subungueais, manchas de Roth)
- Intoxicação alimentar: é causada pela ingestão de alimento contaminado por cepas de *S. aureus* produtoras de enterotoxina. Os sinais e sintomas, incluindo dor abdominal em cólica, náuseas, vômitos e diarreia, ocorrem precocemente (2 a 6 h após a ingestão). Os pacientes apresentam sinais e sintomas durante 8 a 10 h

após o início da doença. Hidratação intensa constitui a base da terapia. Nota: surtos suspeitos de gastroenterite transmitida por alimentos têm de ser notificados à secretaria municipal de saúde

- O impetigo, uma infecção cutânea superficial que acomete comumente a face, é observado mais frequentemente em lactentes. O impetigo caracteriza-se por máculas vermelhas que evoluem para vesículas, que eliminam líquido melicérico antes de secar. Os casos de impetigo são, em sua maioria, produzidos por *S. aureus*. Grande parte dos casos remanescentes (cerca de 10 a 15%) é causada por *Streptococcus pyogenes*
- Meningite: pode ocorrer infecção do SNC por *S. aureus* em feridas traumáticas ou cirúrgicas, por disseminação hematogênica a partir de outro local de infecção primária ou por contaminação de um dispositivo de monitoramento da pressão intraventricular ou outro corpo estranho. Os sinais e sintomas assemelham-se aos causados por outros patógenos
- Síndrome do choque tóxico (SCT)
 - Essa síndrome é causada pela ação da toxina 1 (ou toxina relacionada) da SCT, um superantígeno pirogênico elaborado por uma cepa colonizadora de *S. aureus*. Observe que várias outras espécies, como *Streptococcus* do grupo A, podem elaborar toxinas semelhantes, que provocam uma apresentação clínica idêntica
 - Os pacientes apresentam agudamente congestão vascular, aumento da permeabilidade dos capilares e diminuição da resistência vascular. Hipotensão e hipoxia tecidual ocorrem em consequência da perda do volume sanguíneo intravascular. SARA e CID representam complicações comuns em pacientes com doença grave. SCT estafilocócica é definida pela presença de febre $> 38,9^{\circ}\text{C}$, exantema macular difuso, descamação e hipotensão (PA sistólica ≤ 90 mmHg em adultos)
 - O diagnóstico é possível quando são observados sinais e sintomas de doença em 3 sistemas de órgãos (muscular, GI, fígado, medula óssea, SNC, rim, pele/mucosas). SCT é uma hipótese diagnóstica provável quando 5 sistemas de órgãos estão acometidos, sendo confirmada se houver acometimento de todos os 6 sistemas orgânicos.

► Achados laboratoriais

- Detecção direta: nas infecções piogênicas, a coloração de Gram revela habitualmente numerosos CGP, com resposta vigorosa dos PMN
- Cultura: em pacientes com bacteriemia, a persistência de hemoculturas positivas 72 a 96 h após a instituição da terapia antimicrobiana apropriada constitui um preditor de recuperação complicada e indica necessidade de tratamento prolongado
- Antibiograma: deve ser realizado com *S. aureus* isolados, visto que é comum a ocorrência de resistência a numerosos agentes terapêuticos primários; a resistência ou a sensibilidade intermediária foram bem documentadas para a vancomicina.

■ Infecções por clostrídios: considerações gerais

- As espécies de *Clostridium* são bacilos gram-positivos anaeróbicos, formadores de esporos. A formação de esporos resulta em sobrevivência eficiente dos clostrídios no ambiente; os esporos atuam como fonte de infecções de origem exógena (p. ex., colite por *Clostridium difficile*; intoxicação alimentar por *Clostridium perfringens*). Os clostrídios também podem causar infecções de origem endógena (p. ex., mionecrose)
- Espécies de *Clostridium* produzem algumas das toxinas mais potentes, as quais podem ser responsáveis pela patogenia de algumas doenças causadas por clostrídios (p. ex., tétano). Acredita-se que a toxina botulínica tenha potencial significativo para uso como agente de bioterrorismo
- Os clostrídios crescem bem e rapidamente em meios de cultura anaeróbia; entretanto, podem ser necessários meios seletivos para amostras contaminadas. A interpretação de culturas positivas para espécies de *Clostridium* é habitualmente direta; entretanto, devido à distribuição ubíqua dos clostrídios no meio ambiente, as culturas positivas devem ser interpretadas no contexto do quadro clínico. Dispõe-se de um teste de sensibilidade padronizado que utiliza técnicas especializadas, porém muitos laboratórios não oferecem o teste *in-house*.

■ *Clostridium botulinum*, infecção por (botulismo)

► Definição

- O botulismo é uma doença paralítica mediada por toxina, causada por toxinas termolábeis de *Clostridium*. As toxinas botulínicas ligam-se às vesículas sinápticas dos nervos colinérgicos, impedindo a liberação de acetilcolina na fenda neurossináptica
- Consequentemente, a intoxicação pela toxina botulínica resulta em paralisia flácida simétrica aguda. Em geral, os pacientes apresentam comprometimento de nervos cranianos e músculos da cabeça e do pescoço. As manifestações clínicas evoluem para paralisia simétrica da musculatura do tronco e, depois, para os membros. Em geral, a paralisia respiratória representa a manifestação mais potencialmente fatal do botulismo
- Já foram descritas várias síndromes distintas de botulismo, incluindo o botulismo transmitido por alimentos (que se manifesta habitualmente em adultos após a ingestão de toxina pré-formada em alimentos contaminados por *C. botulinum*), o botulismo infantil (trata-se da forma mais frequente de botulismo, que resulta da ingestão do *C. botulinum*, que produz a toxina no intestino do lactente) e o botulismo de feridas (uma forma rara de botulismo, em que a toxina é formada *in vivo* por *C. botulinum*, causando infecção de feridas)
- Os médicos precisam estar atentos com relação aos pacientes que apresentam sinais e sintomas compatíveis com o botulismo, visto que eles podem representar um caso índice de bioterrorismo. A notificação dos casos suspeitos ou documentados de botulismo às autoridades de saúde pública é obrigatória.

► Achados laboratoriais

- Cultura: no contexto clínico apropriado, o diagnóstico pode ser estabelecido pelo isolamento do *C. botulinum* ou pela toxina botulínica presente no alimento ou em amostras obtidas do paciente. Pode-se tentar o isolamento do *C. botulinum* por cultura anaeróbia de amostras ou fezes de pacientes infectados. As tentativas de isolamento do *C. botulinum* de alimentos devem ser realizadas por um laboratório de referência especializado
- Detecção da toxina: as amostras típicas incluem qualquer alimento suspeito em um surto, soro (15 a 20 mL nos adultos; 2 a 3 mL em lactentes), conteúdo gástrico ou vômitos, fezes (o maior volume possível, até cerca de 50 g). A detecção da toxina é efetuada por laboratórios de referência ou de saúde pública especializados
- Principais exames: os exames laboratoriais de rotina estão habitualmente normais.

■ *Clostridium difficile*, colite (pseudomembranosa) associada a

► Definição

- *C. difficile* é a causa mais importante de colite pseudomembranosa, geralmente contraída no hospital. Trata-se de uma importante causa de diarreia e colite associadas a antibióticos, sem formação de pseudomembrana.

► Quando suspeitar

- Vários fatores estão associados a um risco aumentado de doença causada por *C. difficile*, incluindo terapia antimicrobiana (ou antineoplásica) recente ou atual, idade (> 65 anos), supressão da produção de ácido gástrico e condições clínicas subjacentes debilitantes.

► Achados laboratoriais

- Cultura: o diagnóstico laboratorial específico baseia-se no crescimento do *C. difficile* em coprocultura ou da detecção de antígeno, toxinas ou DNA específicos de *C. difficile*. Os testes só devem ser realizados em amostras de fezes líquidas; pode-se observar o estado de portador assintomático. Fezes formadas devem ser descartadas para a realização do teste. O isolamento de *C. difficile* toxigênico, utilizando uma cultura anaeróbia seletiva, é considerado o padrão-ouro para diagnóstico. A produção de toxinas pelos microrganismos isolados precisa ser documentada e pode ser confirmada por PCR, pesquisa de antígeno ou ensaio para citotoxicidade. A complexidade e o tempo total necessário para as culturas toxigênicas limitaram o seu uso como exame de rotina

- Ensaios de citotoxicidade: esses ensaios baseiam-se na detecção do efeito citotóxico da toxina B do *C. difficile* sobre células eucarióticas em cultura
- EIA: dispõe-se, no comércio, de vários imunoenaios enzimáticos para a rápida detecção da toxina B ou de ambas as toxinas A e B de *C. difficile*. Em virtude de sua simplicidade e seu tempo total curto (< 1 h), os EIA passaram a ser usados em grande escala para o diagnóstico de doença por *C. difficile*. Os EIA têm alta especificidade (> 95%), porém a sensibilidade dos diferentes ensaios é variável, de aproximadamente 60 a 95%, o que limitou seu uso no paciente em estado crítico ou em investigações de controle de infecção
- Detecção de antígeno: a detecção do antígeno específico do *C. difficile*, glutamato desidrogenase (GDH), pode ser usada para rastreamento do microrganismo em amostras de fezes. A sensibilidade do ensaio da GDH depende do padrão de referência; foi relatada uma sensibilidade que varia de cerca de 70 a > 95%. A toxina precisa ser documentada em amostras positivas para antígeno, visto que esse ensaio detecta cepas não toxigênicas de *C. difficile*
- Testes moleculares: os ensaios de PCR tendo como alvo o gene da toxina B surgiram como ensaios clinicamente importantes para o diagnóstico da infecção GI por *C. difficile*. Dispõe-se, no comércio, de vários métodos aprovados pela FDA. O desempenho relatado dos ensaios moleculares diagnósticos foi uma S/E na faixa de aproximadamente 95 a 99%. O uso de ensaios de PCR em tempo real fornece resultados dentro de 24 h
- Associação de testes: alguns laboratórios combinaram EIA, teste do antígeno GDH e/ou PCR em algoritmos de testes simultâneos ou sequenciais para melhorar a S/E e o custo-efetividade desses testes rápidos.

Clostridium tetani, infecção por

► Definição

- O tétano é uma doença causada por uma toxina termolábil (tetanospasmina), elaborada pelo *Clostridium tetani*
- Tipicamente, a infecção resulta de lesões traumáticas “suja” (p. ex., feridas perfurocortantes profundas, lesões por esmagamento) contaminadas por esporos do *C. tetani*. A toxina existente no local de infecção difunde-se para a circulação, onde tem acesso aos neurônios motores periféricos. A toxina é transportada pelos neurônios até o SNC, onde bloqueia sinais inibitórios do SNC para neurônios motores. A tetanospasmina liga-se também a receptores nas junções mioneurais (diferentemente dos receptores para a toxina botulínica), inibindo a liberação de acetilcolina
- O tétano foi praticamente eliminado dos países com um programa efetivo de vacinação; entretanto, ocorrem casos esporádicos em populações não vacinadas.

► Quando suspeitar

- Os pacientes apresentam espasmo dos músculos flexores e extensores. Ocorre hiper-responsividade patológica a estímulos mínimos. As manifestações comuns consistem em trismo, riso sardônico e espasmos dos músculos dorsais, resultando em opistótono.

► Achados laboratoriais

O diagnóstico é habitualmente estabelecido com base nos achados clínicos típicos

- Cultura de amostra de um local infectado: baixa sensibilidade; em geral, não contribui para o diagnóstico
- Principais exames: habitualmente normais.

Difteria

Ver Capítulo 14, Distúrbios Respiratórios, Metabólicos e Ácidobásicos.

Gangrena gasosa, celulite e sepse puerperal por clostrídios

► Definição

- Essas síndromes são causadas por diversas espécies de clostrídios de origem endógena ou exógena. A maioria dos casos de gangrena por clostrídios é provocada por *C. perfringens*, *Clostridium novyi* e *Clostridium septicum*.

► Quando suspeitar

- Pacientes que apresentam necrose tecidual rapidamente progressiva, liquefação tecidual e formação de gás. A formação de gás nos tecidos não é específica das infecções por clostrídios e pode ser promovida por outros patógenos bacterianos
- A mionecrose por clostrídios deve ser considerada uma emergência clínica, e a comunicação rápida e efetiva com a equipe clínica, particularmente cirurgiões, é crítica.

► Achados laboratoriais

- Detecção direta: tipicamente, a coloração de Gram revela necrose tecidual maciça, ausência de PMN e presença de microrganismos típicos (em geral, bacilos gram-positivos grandes dispostos como “vagões de carga”; a ausência de esporos na coloração de Gram é comum e não descarta a possibilidade de infecção por clostrídios; outros tipos morfológicos bacterianos podem ser observados em infecções mistas)
- Culturas: as hemoculturas podem ser positivas
- Principais exames: a contagem de leucócitos está elevada (15.000 a 40.000/ $\mu\ell$). As plaquetas estão diminuídas em 50% dos pacientes. Com frequência, há proteína e cilindros na urina. A insuficiência renal pode progredir para a uremia. Existem achados laboratoriais típicos de doenças subjacentes (p. ex., DM) ou complicações de infecção por clostrídios. Na sepse pós-aborto, a ocorrência súbita de anemia hemolítica grave é comum em condições como hipoglobulinemia, hemoglobinúria, níveis séricos elevados de bilirrubina, esferocitose e aumento da fragilidade osmótica e mecânica.

Listeria, infecção por

► Definição

- A listeriose é causada pela infecção por *Listeria monocytogenes*, um bacilo gram-positivo pleomórfico aeróbico. Esse microrganismo está amplamente distribuído na natureza, e até 5% dos adultos saudáveis assintomáticos carregam *L. monocytogenes* como componente de sua flora fecal endógena
- O SNC e o tecido placentário são predispostos à infecção por *Listeria*. Acredita-se que a maioria das infecções ocorra em consequência de ingestão, seguida por invasão através da mucosa intestinal, com disseminação sistêmica. A doença exibe um padrão esporádico ou epidêmico.

► Quando suspeitar

- *Listeria* é responsável por uma pequena proporção de infecções transmitidas por alimentos, e os casos são, em sua maioria, esporádicos, porém a taxa de fatalidade é relativamente alta. Surto têm sido causados por vários tipos de alimentos, incluindo comida de *delicatessen*, queijos não pasteurizados, frutos do mar defumados e pastas processadas. A ingestão de alimento contaminado pode causar gastroenterite autolimitada em hospedeiros normais, com início tipicamente alguns dias após a exposição. Sinais e sintomas consistem em febre, náuseas, vômitos e diarreia. É comum a ocorrência de manifestações gripais
- Os fatores de risco associados a risco aumentado de infecção e gravidade incluem imunocomprometimento, idade ≥ 70 anos, alcoolismo, terapia com glicocorticoides, doença renal, neoplasia maligna não hematológica, infecção neonatal e gravidez
- Nos hospedeiros normais, a recuperação completa é típica depois de vários dias de doença. Durante a gravidez, a listeriose manifesta-se habitualmente com manifestações gripais e pode regredir de modo espontâneo. Pode-se observar o desenvolvimento de listeriose grave no 3º trimestre de gravidez, quando podem ocorrer infecção placentária e transmissão ao feto ou recém-nascido. Os sinais e sintomas de sepse por *Listeria* não são característicos, e as culturas são de suma

importância para o estabelecimento do diagnóstico específico. Os pacientes apresentam febre e mal-estar, que podem evoluir para o choque e a sepse. Os sinais e sintomas de meningoencefalite são inespecíficos e podem consistir em sinais de irritação meníngea, alterações do estado mental ou defeitos neurológicos focais (p. ex., ataxia, anormalidades de nervos cranianos e surdez). A disseminação hematogênica direta do parênquima cerebral pode resultar em cerebrite ou abscesso cerebral, os quais se manifestam mais tipicamente por sinais e sintomas semelhantes ao AVC ou defeitos neurológicos focais.

► Achados laboratoriais

- Cultura (sangue): trata-se do exame complementar mais confiável; indica-se a cultura do LCS e de amostras de outros tecidos infectados com base na apresentação clínica. São necessárias técnicas especializadas para o isolamento de *Listeria* em amostras do alimento suspeito
- Coloração de Gram: a coloração de Gram do LCS só é positiva em cerca de 1/3 dos pacientes com meningoencefalite, sendo sua incidência menor nas infecções localizadas do SNC. *Listeria* pode ser incorretamente identificada como *Streptococcus pneumoniae*, difteroides ou até mesmo *H. influenzae*
- Achados do LCS: a pleocitose é típica (100 a 10.000 leucócitos/ μL). Pode-se observar linfocitose significativa do LCS (> 25%) na contagem diferencial antes da instituição da antibioticoterapia. Tipicamente, ocorre elevação moderada das concentrações de proteína do LCS, porém o nível de glicose está reduzido em apenas cerca de 40% dos pacientes com infecção do SNC. Os achados no LCS podem levar ao diagnóstico incorreto de infecção viral, sífilis, doença de Lyme ou TB
- Sorologia: em geral, não tem utilidade para o diagnóstico de listeriose aguda.

■ Patógenos bacterianos intracelulares

Os microrganismos discutidos nessa seção não conseguem proliferar independentemente fora das células eucarióticas do hospedeiro, limitando o uso da cultura para o diagnóstico de alguns agentes. A infecção pode ser confirmada por detecção direta, resposta sorológica ou métodos diagnósticos moleculares.

■ Anaplasmoze e erliquiose

► Definição

- Os agentes da erliquiose e anaplasmoze são pequenas bactérias patogênicas intracelulares obrigatórias. A infecção é transmitida principalmente pela picada de carrapatos. As doenças específicas exibem uma distribuição geográfica restrita, com base na amplitude de distribuição dos artrópodes vetores
- A anaplasmoze granulocitotrófica humana (AGH) é causada por *Anaplasma phagocytophilum*, que é transmitido pelos carrapatos *Ixodes scapularis* ou *Ixodes pacificus*. A doença ocorre na Nova Inglaterra e no centro-norte e Pacífico dos EUA. À semelhança de *Borrelia burgdorferi*, a AGH pode estar associada à coinfeção por outros agentes transmitidos pelos carrapatos do gênero *Ixodes*. Cervos e o roedor *Peromyscus leucopus* são os principais reservatórios de AGH nos EUA
- A erliquiose monocitotrófica humana (EMH) é causada por *Ehrlichia chaffeensis* e transmitida pelo carrapato *Amblyomma americanum*. A doença é observada no centro-sul e na costa leste dos EUA, bem como em algumas áreas da Nova Inglaterra. O cervo *Odocoileus virginianus* é o principal reservatório para EMH
- EMH e AGH são doenças de notificação compulsória nos EUA (ao CDC e aos departamentos locais de saúde pública).

► Quando suspeitar

- A doença surge 1 a 2 semanas após a picada do carrapato
- Ocorre febre na maioria dos pacientes infectados; todavia, a doença assintomática ou discreta é comum. Os sinais e sintomas inespecíficos são comuns e consistem em cefaleia, mal-estar, mialgias, artralgias, náuseas e vômitos. O exantema, que é observado em uma minoria significativa de pacientes com EMH, é incomum na AGH. Deve-se considerar a ocorrência de exantema causado por coinfeção, como riquetsiose ou doença de Lyme. Podem ocorrer alterações do estado mental ou sinais de irritação meníngea em uma minoria de pacientes. Há relatos raros de insuficiência renal e respiratória.

► Achados laboratoriais

- Cultura: não é amplamente disponível para exame complementar
- Exame direto do esfregaço de sangue periférico ou do creme leucocitário por métodos hematológicos convencionais: o exame pode revelar vacúolos repletos de microrganismos (mórulas) no citoplasma das células infectadas. Podem ser observadas inclusões nos granulócitos em 20 a 80% dos pacientes com AGH confirmada, porém em uma minoria (1 a 20%) dos monócitos em pacientes com EMH
 - O diagnóstico de AGH ou de EMH não é descartado por um esfregaço negativo. A doença deve ser confirmada por sorologia específica ou outro teste definitivo
 - Quando há suspeita de EMH ou de AGH, deve-se solicitar especificamente um exame diferencial manual. É pouco provável que os métodos automáticos detectem anormalidades que indiquem a realização de um exame manual
- Coloração imunoquímica: a coloração imuno-histoquímica pode ser útil nos casos graves ou fatais, ou para pacientes com terapia antimicrobiana precoce, que pode retardar a resposta imune. Pode-se usar uma coloração específica nos tecidos acometidos, como medula óssea, tecidos *post mortem*, incluindo baço, fígado, pulmão, rim, coração ou cérebro
- AAN: já foram desenvolvidos testes moleculares para o diagnóstico de EMH e de AGH, porém não se dispõe no comércio de métodos bem padronizados ou aprovados pela FDA. PCR pode ser positiva no soro ou no LCS no estágio agudo, porém a sensibilidade moderada (60 a 85%) pode limitar a utilidade desses testes. A infecção não é excluída pela obtenção de um resultado negativo
- Sorologia
 - A resposta humoral específica pode fornecer um diagnóstico acurado; o ensaio de imunofluorescência indireta (IFA) é o método sorológico de escolha. Em geral, os pacientes são negativos para IgG e IgM específicas na 1ª semana de doença. Consequentemente, recomenda-se o exame de amostras pareadas de soro da fase aguda e outra amostra coletada após 2 a 3 semanas
 - Pode-se obter um provável diagnóstico de caso em pacientes com doença compatível, nos quais uma única amostra de soro, coletada na fase aguda inicial da doença, revela um título de IFA que ultrapassa o ponto de corte (*cut-off*) estabelecido pelo laboratório que está realizando o teste. O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de um aumento de 4 vezes (ou diminuição) nos títulos de IgG específica no IFA (*A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis* ou outras espécies de *Ehrlichia*) em amostras de soro pareadas, e o teste de IgM não demonstrou ser superior à IgG em amostras pareadas
- Principais exames: leucopenia (com desvio para a esquerda), trombocitopenia e elevação das aminotransferases séricas são achados comuns; entretanto, são achados inespecíficos em pacientes com EMH e AGH
- Achados no LCS: pleocitose e elevação das proteínas líquóricas são comuns em pacientes com complicações neurológicas da EMH; LCS está habitualmente normal em pacientes com AGH que apresentam complicações neurológicas.

■ Chlamydia e Chlamydophila, infecção por

► Definição

- As espécies de *Chlamydia* e *Chlamydophila* são patógenos procarióticos intracelulares obrigatórios.

► Quando suspeitar

As Chlamydiaceae são responsáveis por várias síndromes distintas, incluindo:

- Infecção do sistema genital por *Chlamydia*
 - *Chlamydia trachomatis* é a causa mais comum de infecções bacterianas sexualmente transmitidas em países industrializados; as sorovariantes D a K são responsáveis por essas infecções genitais. As sorovariantes L1, L2 (incluindo as variantes a e b) e L3 são responsáveis pelo linfogranuloma venéreo (LGV),

uma DST sistêmica mais comumente encontrada nos países em desenvolvimento

- As infecções por *C. trachomatis* sexualmente transmitidas são, em sua maioria, assintomáticas, contribuindo para a sua disseminação. As manifestações clínicas consistem em uretrite, cervicite mucopurulenta, infecções ascendentes, condições do sistema genital feminino (DIP, endometrite, salpingite, síndrome de peri-hepatite), problemas do sistema genital masculino (epididimite), conjuntivite (sem cicatriz) e proctite. As complicações da infecção genital por *C. trachomatis* podem incluir fibrose das tubas uterinas, infertilidade e gravidez ectópica. A infecção materna por *C. trachomatis* por ocasião do parto pode resultar em infecção neonatal, que se manifesta tipicamente na forma de conjuntivite ou pneumonia. A conjuntivite de inclusão aguda sem cicatriz ocorre em 18 a 50% dos lactentes de mulheres com infecção genital não tratada
- Tracoma: consiste em conjuntivite crônica por *C. trachomatis*, que é habitualmente causada pelas sorovariantes A, B1, B2 e C. A infecção resulta em cicatrizes da córnea e, nos estágios avançados, em cegueira
- Infecções pulmonares por *Chlamydomphila* (*Chlamydomphila pneumoniae* e *Chlamydomphila psittaci*):
 - *C. pneumoniae* está mais comumente associada a infecções das vias respiratórias inferiores e altas (p. ex., pneumonia, bronquite, sinusite). Esse patógeno está envolvido em uma minoria significativa (cerca de 15%) de casos de pneumonia contraída na comunidade
 - A infecção por *C. psittaci* causa a psitacose. As aves constituem o reservatório natural desse microrganismo; as formas infecciosas podem permanecer viáveis no ambiente por longos períodos de tempo. A infecção humana é facilmente transmitida por inalação de microrganismos infecciosos diretamente eliminados de aves ou de organismos em seu ambiente. Em geral, os pacientes apresentam sinais e sintomas inespecíficos de infecção aguda, incluindo doença gripal: febre, cefaleia intensa, hepatomegalia, esplenomegalia e sinais e sintomas GI. Os pacientes podem apresentar pneumonite crônica.

► Achados laboratoriais

- Testes moleculares
 - Os testes que fazem uso das tecnologias de amplificação, como PCR, são considerados o padrão-ouro para o diagnóstico das infecções genitais por *C. trachomatis*. Dispõe-se de kits aprovados pela FDA para amostras endocervicais, de urina, uretra e testes de Papanicolaou com base em líquido. A sensibilidade relatada para os testes de amplificação de ácidos nucleicos (AAN) variam de cerca de 90 a 97%; a especificidade relatada para esses testes de AAN são de > 99%
 - Dispõe-se de técnicas diretas com sondas não amplificadas que demonstram uma sensibilidade entre os testes de AAN e a cultura para a detecção de *C. trachomatis*; a especificidade dos testes diretos com sondas é de cerca de 99%. Já foram descritos testes de AAN para a detecção de *C. pneumoniae* e *C. psittaci*, porém não há kits aprovados pela FDA, e seu desempenho ainda não está claramente definido
- Cultura: o isolamento de *C. trachomatis* em cultura ainda é uma importante técnica para o diagnóstico de infecções não genitais e é considerado como padrão para evidências em situações de cunho forense, como estupro e abuso infantil. Para um isolamento ótimo, é fundamental coletar amostras que contenham células hospedeiras infectadas por clamídias e transportá-las em condições que mantenham a viabilidade dos microrganismos. Para a detecção de infecções genitais, a sensibilidade da cultura tecidual é de aproximadamente 65 a 85%, com especificidade de quase 100%
- Detecção direta: dispõe-se de kits de coloração por anticorpo fluorescente direto (AFD) para a detecção direta de *C. trachomatis* de amostras genitais. As lâminas exigem exame por um laboratorista experiente, e as lâminas precisam ser cuidadosamente examinadas para assegurar uma coleta adequada da amostra (ou seja, células epiteliais colunares). Em condições ideais, a sensibilidade do AFD é de cerca de 60 a 80%, com especificidade > 98%. Em 50% dos pacientes com conjuntivite causada por *C. trachomatis*, são encontradas inclusões intracitoplasmáticas típicas nas células epiteliais de esfregaços de raspado da conjuntiva corados pelo método de Giemsa
- Detecção por EIA: existem, no comércio, diversos kits de EIA para o diagnóstico de infecção genital por *C. trachomatis*. A sensibilidade relatada é de cerca de 60% para infecções do colo uterino. A especificidade é alta, porém é possível obter reações falso-positivas para testes com base na detecção do lipopolissacarídeo de *C. trachomatis*
- Sorologia: não é útil para o diagnóstico da infecção genital aguda causada por *C. trachomatis*. As provas sorológicas podem ser úteis no diagnóstico da psitacose, do LGV e das infecções respiratórias
 - Os ensaios de fixação do complemento (FC) têm como alvo a resposta ao LPS comum a todos os membros das Chlamydiaceae, de modo que os resultados positivos precisam ser interpretados no contexto da doença. O teste de FC é mais apropriado para o LGV, em que títulos ≥ 256 são considerados diagnósticos
 - Os ensaios de microimunofluorescência (MIF) são úteis para o diagnóstico de infecção pulmonar neonatal, visto que possibilitam a detecção específica da IgM e da IgG. Um título de IgM de ≥ 32 corrobora o diagnóstico
 - No LGV, um título de IgG ≥ 128 constitui uma evidência diagnóstica importante. A infecção por *C. pneumoniae* pode ser documentada por uma elevação de 4 vezes nos títulos entre amostras da fase aguda e da fase convalescente, com título de IgG ≥ 16 ou título de IgG ≥ 512
 - Foram desenvolvidos ensaios de EIA, com base em peptídeos sintéticos, para simplificar o procedimento tecnicamente trabalhoso da MIF. Em geral, a comparação com os resultados do ensaio de MIF é favorável.

Febre maculosa das Montanhas Rochosas

► Definição

- Trata-se de uma vasculite infecciosa causada por *Rickettsia rickettsii*, que é transmitida por carrapatos infectados, principalmente do gênero *Dermacentor*, nos EUA
- Cerca de 7 dias após a exposição, a maioria dos pacientes apresenta sinais e sintomas inespecíficos, que consistem em febre, cefaleia, mal-estar, mialgias e dor articular. Náuseas e dor abdominal podem ser significativas. Exantema aparece em cerca de 90% dos pacientes, habitualmente 3 a 7 dias após o início da doença. Tipicamente, exantema aparece inicialmente nos punhos e nos tornozelos e, em seguida, espalha-se amplamente, incluindo as regiões palmares e plantares. O exantema torna-se petequiral, porém prurido não é característico. A doença pode evoluir e acometer múltiplos sistemas orgânicos, incluindo gangrena, manifestações do SNC e outras disfunções orgânicas.

► Achados laboratoriais

- Cultura: exige condições especiais e raramente é realizada
- Histologia: o teste com anticorpo fluorescente direto (AFD) em amostra de biopsia da pele para antígeno tem uma S/E de aproximadamente 70 a 100% e constitui o único exame específico nos estágios iniciais da doença. A sensibilidade declina após o início da terapia antimicrobiana
- Testes moleculares: PCR tem sido usada para detectar o DNA da *R. rickettsii* em amostras de sangue e tecidos
- Sorologia: deve-se coletar uma amostra de soro durante a infecção aguda e, a seguir, dentro de 2 a 4 semanas para determinação da IgG e IgM. Um aumento ≥ 4 vezes nos títulos de IgG ou anticorpo total ou IgG específica fornece uma prova de infecção recente. A IgM aparece nos dias 3 a 8, alcança um pico dentro de 1 mês e persiste por 3 a 4 meses. A IgM aparece em 3 semanas, atinge um pico em 1 a 3 meses e persiste por > 12 meses
- Principais exames: a contagem de leucócitos está discretamente elevada; a trombocitopenia pode ser grave.

Febre Q (*Coxiella burnetti*)

► Definição

- A febre Q descreve infecções zoonóticas causadas por *Coxiella burnetti*, uma pequena bactéria gram-negativa intracelular obrigatória. Bovinos, ovinos e caprinos constituem o principal reservatório desses microrganismos, que são muito estáveis no ambiente
- A infecção humana é habitualmente contraída por inalação de microrganismos de ambientes contaminados com urina, fezes, produtos de gestação ou outros materiais de animais infectados. A infecção também pode ser contraída pela ingestão de laticínios não pasteurizados.

► Quando suspeitar

- *Coxiella* pode causar infecção aguda ou crônica, porém muitas dessas infecções permanecem assintomáticas
- Infecção aguda manifesta-se habitualmente por doença gripal, hepatite e/ou pneumonite. Os pacientes podem apresentar endocardite, habitualmente aqueles com valvopatia preexistente. A doença crônica é definida como a infecção de > 6 meses de duração, que se manifesta habitualmente por endocardite, aneurisma ou infecção de próteses.

► Achados laboratoriais

- Histologia: o achado de granulomas em forma de “rosca” na biopsia hepática ou na medula óssea é muito sugestivo, mas não patognômico
- Cultura: *C. burnetti* pode ser isolado em cultura especial de células eucarióticas, porém esse exame não está amplamente disponível
- Sorologia: constitui a base do diagnóstico definitivo. O ensaio de imunofluorescência indireta (IFA) é mais sensível (cerca de 91%) do que o teste de FC (78%). O soro (diluição de 1:50) é examinado à procura de anti-imunoglobulina antifase II. As amostras positivas são testadas para títulos de IgG, IgM e IgA antifase I e antifase II. Um título de IgG de fase única $\geq 1:800$ por imunofluorescência é diagnóstico e muito sugestivo para endocardite por *C. burnetii*; qualquer título de IgM positivo é significativo para fins diagnósticos. Títulos elevados de IgM específica sugerem hepatite. Um título elevado de anticorpos IgA específicos é comum na febre Q crônica e sugere endocardite com cultura negativa. O teste ELISA mostra-se sensível (cerca de 94%) no início da convalescença
- Diagnóstico molecular: foram descritas técnicas de PCR, porém não existe nenhum *kit* aprovado pela FDA para AAN.

■ Streptococcus, infecção por

Os estreptococos são componentes comuns da flora endógena nos seres humanos, que atua como reservatório da maioria das infecções. O gênero *Streptococcus* inclui espécies que são patógenos humanos bem conhecidos, como *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (grupo A, SGA), *Streptococcus agalactiae* (grupo B, SGB), estreptococos *viridans* e outras.

Streptococcus pyogenes (Grupo A), infecção por

► Definição

- O SGA coloniza as vias respiratórias altas e a pele, e as infecções nesses locais constituem as manifestações mais comuns de doença por SGA. As infecções piogênicas invasivas são comumente causadas por SGA; já foram descritas infecções em todos os sistemas de órgãos. Além das infecções primárias, o SGA pode causar superinfecções clinicamente significativas (p. ex., pneumonia por SGA complicando *influenza*, celulite por SGA complicando varicela). As infecções por SGA podem resultar em complicações supurativas, sequelas não supurativas imunomediadas e doença mediada por toxina
- As doenças causadas por SGA incluem:
 - Faringite: ver Capítulo 14, Distúrbios Respiratórios, Metabólicos e Acidobásicos
 - Celulite e infecções de tecidos moles: o impetigo é uma erupção cutânea vesicular superficial, que acomete habitualmente crianças. As vesículas evoluem para pústulas, que se rompem e formam crostas no decorrer da semana seguinte. A erisipela é uma infecção de tecidos moles que acomete mais frequentemente adultos e que se manifesta com febre e áreas edematosas e eritematosas de inflamação com bordas bem demarcadas, habitualmente na face. O SGA também pode causar celulite no tecido que circunda feridas infectadas ou traumatismo
 - Febre reumática aguda: trata-se de uma complicação não supurativa que ocorre após faringite por SGA (2 a 5 semanas). As manifestações comuns dessa colagenose incluem cardite, coreia, eritema marginado, poliartrite e nódulos subcutâneos (critérios de Jones modificados)
 - GN pós-estreptocócica (GNPE) aguda: a GN aguda é complicação não supurativa que ocorre após faringite por SGA (> 10 dias) ou infecções cutâneas por SGA (3 a 6 semanas). Os sintomas clínicos consistem em cefaleia, mal-estar, fadiga, edema, hipertensão e encefalopatia
 - Síndrome semelhante ao choque tóxico por estreptococos do grupo A: esse distúrbio pode surgir em pacientes infectados por cepas de SGA capazes de elaborar exotoxinas pirogênicas estreptocócicas. Com frequência, a síndrome é precedida de sinais e sintomas inespecíficos (febre, calafrios, mal-estar). Pode haver manifestações clínicas proeminentes no local das infecções primárias. A doença evolui para choque e falência de múltiplos órgãos.

► Achados laboratoriais

- Coloração de Gram: para a maioria das infecções clinicamente significativas, são identificados microrganismos gram-positivos em cadeias nos esfregaços
- Antibiograma: os *Streptococci* do grupo A isolados são previsivelmente sensíveis às penicilinas e aos antibióticos relacionados, que são as opções preferidas para essas infecções. Deve-se efetuar um teste de sensibilidade do SGA a outros antibióticos, quando os pacientes são alérgicos às penicilinas
- Sorologia: não é recomendada para o diagnóstico da infecção aguda por SGA, mas pode ser útil para o diagnóstico de infecção ocorrida no passado recente de pacientes com sinais e sintomas de GN ou FR. Vários ensaios específicos são muito úteis para a detecção de anticorpos contra SGA. Obter amostras pareadas para:
 - Antiestreptolisina O (ASO)
 - A pesquisa do anticorpo ASO é o teste padronizado e o mais solicitado para o diagnóstico de infecção progressiva por SGA. A resposta humoral é vigorosa após infecção das vias respiratórias altas: anticorpos detectáveis aparecem cerca de 1 semana após a infecção aguda e alcançam títulos máximos 3 a 6 semanas após a infecção aguda. Entretanto, as infecções cutâneas (impetigo, pioderma) não estimulam uma boa resposta de ASO, de modo que esse ensaio não é recomendado para a avaliação de pacientes após infecções cutâneas
 - Existem várias causas para a obtenção de resultados falso-positivos, incluindo mieloma múltiplo, hipergamaglobulinemia, fator reumatoide ou infecção por *Streptococcus* do grupo C ou G
 - Anti-DNase B: o ensaio para anti-DNase B é mais útil para a avaliação de pacientes com febre reumática aguda ou glomerulonefrite após impetigo, pioderma ou outra infecção cutânea. Os títulos de anticorpos são habitualmente detectados cerca de 2 semanas após a infecção aguda e alcançam títulos máximos 6 a 8 semanas após a infecção. Os fatores que produzem resultados falso-positivos de ASO não afetam o teste de anti-DNase B; entretanto, podem ser observados resultados falso-positivos do anti-DNase B na pancreatite hemorrágica aguda
 - Estreptozima: esse ensaio baseia-se na aglutinação dos eritrócitos recobertos por diversos antígenos de SGA. Os reagentes não foram bem padronizados, de modo que foi documentada uma variação entre os lotes, tanto na sua sensibilidade quanto na sua especificidade, limitando o valor desse teste
- Detecção rápida de SGA: o *swab* de garganta para o teste de antígeno direto rápido do SGA tem uma sensibilidade de 70 a 90% em comparação com a cultura em SBA; a especificidade é de aproximadamente 95%. O teste de antígeno pode fornecer resultados em alguns minutos; entretanto, recomenda-se a realização de culturas quando a pesquisa de antígeno é negativa. A obtenção de um resultado positivo no teste de antígeno significa que o paciente apresenta faringite por SGA ou é portador desse microrganismo
- Diagnóstico molecular: a sensibilidade do teste direto para estreptococo do grupo A Gen-Probe Group A Strep® é de 89 a 95%, com especificidade > 97%. A sensibilidade do ensaio por PCR em tempo real LightCycler Strep-A® é de aproximadamente 93%, com especificidade de aproximadamente 98%. A alta sensibilidade desses ensaios moleculares para a detecção da faringite por SGA torna desnecessária a cultura em amostras negativas no ensaio direto
- Principais exames: em pacientes com GNPE, os achados típicos consistem em exame de urina anormal (hemácias, leucócitos e cilindros), anemia, diminuição do complemento total e C3 e/ou aumento da VHS.

Streptococcus agalactiae (Grupo B), infecção por

► Definição

- O SGB é um componente da flora GI e vaginal de adultos saudáveis, que atua como reservatório primário de infecção. Constata-se um estado de portador

retovaginal intermitente em aproximadamente 25% das gestantes. A profilaxia do recém-nascido, com base nos resultados de triagem do estado de portador na 35ª a 37ª semanas de gestação, resultou em declínio significativo na taxa de infecções neonatais por SGB

- O acometimento de adultos é cada vez mais comum na doença por SGB.

► Quando suspeitar

- Doença no adulto: infecção urinária e bacteriemia são as infecções por SGB mais comuns em adultos, embora qualquer sistema orgânico possa ser acometido. A gravidez, a idade avançada e as condições clínicas subjacentes significativas (p. ex., cirrose, DM, neoplasia maligna) constituem fatores de risco para a aquisição da doença por SGB em adultos
- Doença neonatal e perinatal: a colonização vaginal no fim da gestação pode resultar em infecção neonatal, seja por infecção intrauterina ascendente após ruptura das membranas amnióticas, seja em decorrência de exposição durante a passagem pelo canal do parto. Os fatores de risco incluem ruptura prolongada das membranas, amnionite e bacteriemia materna.

► Achados laboratoriais

- Cultura: atualmente, o CDC e o American College of Obstetrics and Gynecology recomendam que as decisões quanto a um tratamento antimicrobiano profilático para a prevenção da infecção neonatal por SGB sejam baseadas em culturas para detecção do estado portador de SGB materno. Recomendam-se *swabs* da parte inferior da vagina (mas não do colo uterino) e do reto para culturas especiais a fim de detectar SGB em todas as mulheres com 35 a 37 semanas de gestação (As únicas exceções consistem em mulheres com culturas positivas de urina para SGB durante a gestação, bem como mulheres com história pregressa de um filho com infecção neonatal por SGB; essas pacientes sempre devem receber profilaxia perinatal)
- Antibiograma: os SGB isolados são previsivelmente sensíveis à penicilina e aos antibióticos relacionados, que são os fármacos de escolha para essas infecções. Deve-se efetuar um teste de sensibilidade do SGB para outros antibióticos quando os pacientes apresentam alergia às penicilinas
- Detecção de antígeno: dispõe-se de teste de aglutinação no comércio, na forma de testes rápidos para diagnóstico presuntivo de meningite. Os testes de antígenos para detecção direta do SGB e outros patógenos do SNC usando amostras de LCS, soro e urina apresentam desempenho instável; a sensibilidade relatada desses ensaios variou de fraca a boa, e as reações falso-positivas são bem documentadas. Em um estudo clínico, foi constatado que o tratamento clínico de pacientes não foi afetado pelos resultados desses testes de antígenos. Não se recomenda o teste de antígenos bacterianos para a detecção preliminar de patógenos do SNC
- Diagnóstico molecular: dispõe-se de um teste aprovado pela FDA para a detecção do DNA do SGB em *swabs* de amostras retovaginais, que fornece resultados finais em menos de 24 h.

Streptococcus pneumoniae, infecção por

► Definição

- *Streptococcus pneumoniae* é um componente comum da flora endógena das vias respiratórias altas de seres humanos saudáveis (cerca de 10%), que atua como fonte para a maioria das infecções. O estado de portador pode ser transitório. A doença pode ser de origem endógena ou exógena.

► Quando suspeitar

- A maioria das infecções graves ocorre em crianças e idosos. As condições subjacentes, como DM, AIDS, alcoolismo e doença pulmonar crônica, aumentam o risco de infecção. A infecção viral atual ou recente do sistema respiratório também predispõe à infecção por *S. pneumoniae*
- As vias respiratórias altas constituem a fonte mais comum de microrganismos e o local da maioria das infecções; entretanto, *S. pneumoniae* é capaz de provocar infecção em qualquer sistema orgânico, habitualmente em consequência de disseminação bacteriêmica. As infecções comuns incluem:
 - Infecções das vias respiratórias, incluindo pneumonia (contraída na comunidade), otite média e sinusite: início abrupto de febre e calafrios com tosse e produção de escarro purulento. A doença grave pode levar a insuficiência respiratória, sepse e morte
 - Bacteriemia: *S. pneumoniae* representa um patógeno significativo na etiologia da bacteriemia e da sepse. A bacteriemia pode ocorrer secundariamente (p. ex., após otite média em crianças, após pneumonia em adultos), ou pode ser a infecção primária
 - Meningite: *S. pneumoniae* é uma das causas mais comuns de meningite bacteriana em todos os grupos etários. A disseminação hematogênica representa a via mais comum de infecção, porém a invasão direta a partir dos seios infectados também está bem documentada. A fratura da base do crânio pode causar meningite recorrente por *S. pneumoniae*.

► Achados laboratoriais

- Coloração de Gram: a coloração de Gram típica do escarro de pacientes com pneumonia pneumocócica revela numerosos PMN e CGP em formato de lanceta em pares (diplococos)
- Cultura: *S. pneumoniae* perde rapidamente sua viabilidade após coleta. A cultura de uma amostra de escarro para isolamento do *S. pneumoniae* apresenta sensibilidade de aproximadamente 45% em pacientes com pneumonia contraída na comunidade. A coleta para hemoculturas pode melhorar a detecção em pacientes com pneumonia em estado crítico; as hemoculturas são positivas em quase 25% dos pacientes não tratados. São encontrados microrganismos em cerca de 15% dos pacientes com derrames pleurais. *S. pneumoniae* é uma causa bem documentada de peritonite bacteriana espontânea em pacientes com cirrose alcoólica; a inoculação do líquido peritoneal diretamente em meios de hemocultura à cabeceira do paciente melhora o isolamento em comparação com culturas efetuadas em meios sólidos no laboratório
- Antibiograma para *S. pneumoniae*: precisa ser efetuado nos microrganismos isolados
- Detecção de antígeno: dispõe-se no comércio de testes de aglutinação como testes rápidos para o diagnóstico presuntivo de meningite. Há um teste de antígeno para a detecção direta do *S. pneumoniae* (Binax®, Portland, ME), como adjuvante para o diagnóstico de infecções respiratórias por *S. pneumoniae*. O desempenho do teste tem variado em diferentes populações de estudo, porém a sensibilidade para a detecção da infecção respiratória por *S. pneumoniae* é de aproximadamente 70 a 85%, com especificidade de cerca de 90 a 95%.

► Leitura sugerida: patógenos bacterianos

Ben-Ami R, M Ephros, B Avidor, et al. Cat-scratch disease in elderly patients. *Clin Infect Dis*. 2005;41:969–974.

Brouwer MC, D van de Beek, SGB Heckenberg, et al. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1233–1238.

Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:686–707.

Coenye T, Vandamme P, Govan JRW, LiPuma JJ. Taxonomy and identification of the *Burkholderia cepacia* complex. *J Clin Microbiol*. 2001;39:3427–3436.

Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11:57–80.

Gaynes R, Edwards JR, and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005;41:848–854.

Gottlieb SL, Martin Martin, Xu F, et al. Summary: The natural history of *Chlamydia trachomatis* genital infection and implications for chlamydia control. *J Infect Dis*. 2010;201:S190–S204.

Klein JO. Danger ahead: politics intrude in Infectious Diseases Society of America Guideline for Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1197–1199.

Kuehnert MJ, Doyle TJ, Hill HA, et al. Clinical features that discriminate inhalational anthrax from other acute respiratory illnesses. *Clin Infect Dis*. 2003;36:328–336.

Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1254–1263.

Mundy LM, Sahn DF, Gilmore M. Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:513–522.

Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med*. 2008;358:1271–1281.

Newman LM, Moran JS, Workowski KA. Update on the management of gonorrhea in adults in the United States. *Clin Infect Dis*. 2007;44:S84–S101.

Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:719–756.

Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis*. 2001;32:897–928.

Peterson LR, Robicsek A. Does my patient have *Clostridium difficile* infection? *Ann Intern Med*. 2009;151:176–179.

Reimer LG. Q Fever. *Clin Microbiol Rev*. 1993;6:193–198.

Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001;344:1378–1388.

Swartz MN. Recognition and management of anthrax—an update. *N Engl J Med*. 2001;345:1621–1626.

Swindells J, Brenwald N, Reading N, Oppenheim B. Evaluation of diagnostic tests for *Clostridium difficile* infection. *J Clin Microbiol*. 2010;48:606–608.

Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:757–789.

Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:697–728.

Walker DH. Rickettsiae and rickettsial infections: the current state of knowledge. *Clin Infect Dis.* 2007;45:S39–S44.

Weinstein A. Laboratory testing for Lyme disease: time for a change? *Clin Infect Dis.* 2008;47:196–197.

Winn Jr WC, Allen SD, Janda WM, et al. Gram positive cocci, part I: staphylococci and related gram-positive cocci. In: *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 6th ed. Baltimore MD and Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Wormser GP. Discovery of new infectious diseases—*Bartonella* species. *N Engl J Med.* 2007;356:2346–2347.

■ Vírus patogênicos

Essa seção inicia uma revisão dos vírus patogênicos responsáveis por uma ampla e diversificada gama de doenças. Os vírus patogênicos carecem de capacidade de replicação fora das células eucarióticas do hospedeiro, porém muitos deles não necessitam de células humanas para sua proliferação. Outros mamíferos, artrópodes ou outras espécies podem atuar como hospedeiros intermediários ou definitivos dos vírus patogênicos.

As infecções virais são, em sua maioria, autolimitadas e discretas. O diagnóstico é estabelecido de modo presuntivo com base nos sinais e sintomas clínicos. Os testes sorológicos são mais comumente utilizados quando há necessidade de um diagnóstico definitivo e também podem ser usados para o diagnóstico de infecção aguda ou pregressa ou para determinar o estado imune de um hospedeiro. O diagnóstico de infecção viral também pode ser estabelecido de modo presuntivo pelos achados histopatológicos típicos; a identificação específica pode ser feita por coloração com imunocoloração específica. O isolamento do vírus em culturas de células eucarióticas fornece o diagnóstico definitivo, porém a sensibilidade do isolamento habitualmente cai de modo significativo após a resolução dos sinais e sintomas agudos, e alguns vírus patogênicos não podem ser isolados em cultura. Tipicamente, a cultura viral só é efetuada em grandes laboratórios de referência ou comerciais.

Os procedimentos moleculares diagnósticos estão desempenhando um papel cada vez maior no diagnóstico das viroses. Podem-se utilizar métodos moleculares para diagnóstico, previsão de resposta a agentes antivirais, monitoramento da atividade da doença ou resposta ao tratamento ou outras finalidades.

■ Vírus das encefalites

Ver Capítulo 5, Distúrbios do Sistema Nervoso Central, para uma discussão da encefalite e dos vírus etiológicos.

■ Enterovírus

■ Enterovírus, vírus Coxsackie e vírus ECHO

► Definição

- Os vírus Coxsackie e os vírus Echo são espécies do gênero *Enterovirus* da família Picornaviridae. Os enterovírus exibem ampla diversidade sorológica. São muito estáveis no ambiente, mantendo sua sobrevivência por longos períodos na água e em esgoto
- Os seres humanos constituem o único hospedeiro natural das infecções enterovirais. Como o próprio nome sugere, os enterovírus causam infecção no intestino. A infecção é habitualmente adquirida por transmissão orofecal. Essas infecções ocorrem no mundo inteiro.

► Quando suspeitar

- As crianças são mais frequentemente infectadas, embora ocorram infecções por enterovírus em todas as idades
- A resposta imune humoral parece ser mais importante para o controle das infecções enterovirais; pacientes com agamaglobulinemia correm risco de doença mais grave ou crônica
- As síndromes comuns e clinicamente significativas incluem doença cardiovascular, doença muscular, infecção neonatal, doença neurológica, meningoencefalite, conjuntivite, doença da mão-pé-boca, herpangina e infecções das vias respiratórias altas e inferiores.

► Achados laboratoriais

As infecções enterovirais são, em sua maioria, discretas e autolimitadas e podem ser diagnosticadas sem qualquer exame laboratorial específico. Para a doença grave, os exames complementares possíveis incluem:

- Cultura viral: o isolamento do vírus em cultura tem sido o método tradicional para o diagnóstico específico de infecção enteroviral. O crescimento de enterovírus específicos é variável em diferentes linhagens celulares, e o padrão de crescimento em cultura pode proporcionar uma identificação presuntiva preliminar de um grupo específico. Alguns vírus Coxsackie do grupo A não crescem em cultura celular. O isolamento de uma espécie de *enterovirus* do LCS estabelece o diagnóstico de meningite enteroviral. Embora o isolamento de enterovírus de amostras de fezes ou da nasofaringe seja comumente obtido em pacientes com doença enteroviral grave, como a meningite, as culturas positivas de amostras desses locais precisam ser interpretadas com cautela: pode-se observar “colonização” transitória não relacionada com a síndrome clínica para a qual foi coletada a amostra
- Testes moleculares diagnósticos: vários testes comercialmente disponíveis demonstraram a capacidade de detecção muito sensível e específica das infecções enterovirais. Os testes de AAN demonstraram ser particularmente úteis para o diagnóstico de meningite asséptica e ajudam a excluir a meningite bacteriana em crianças que apresentam febre e sinais meníngeos durante o verão
- Sorologia: tem valor limitado para o diagnóstico
- Principais exames típicos: o hemograma completo e as contagens de leucócitos geralmente estão normais ou exibem apenas anormalidades inespecíficas e discretas
- Achados do LCS: a meningite enteroviral apresenta pleocitose moderada (< 1.000 células mononucleares; pode haver predomínio de PMN no início), níveis normais ou ligeiramente reduzidos de glicose e níveis normais ou ligeiramente aumentados de proteína.

■ Poliomielite

► Definição

- A poliomielite é causada por espécies de poliovírus (tipos 1 a 3), do gênero *Enterovirus*
- A transmissão da poliomielite diminuiu acentuadamente nas áreas com programas de vacinação efetivos; todavia, o vírus do tipo silvestre continua ocorrendo de modo esporádico em países em desenvolvimento. O vírus atenuado empregado na vacina contra poliomielite oral tem causado doença parálitica em pacientes imunocomprometidos
- Nos EUA e no Brasil, a notificação dos casos de poliomielite parálitica é compulsória em todos os estados. Os funcionários de saúde pública devem ser contactados tão logo haja suspeita de poliomielite parálitica. Esses funcionários podem fornecer orientação sobre testes confirmatórios.

► Quando suspeitar

- Durante surtos de poliovírus, os pacientes infectados permanecem, em sua maioria, assintomáticos ou apresentam doença autolimitada discreta. Entretanto, uma minoria de pacientes (< 2%) desenvolve poliomielite parálitica ou, em certas ocasiões, meningite ou encefalite sem paralisia. A doença pode ser precedida de febre, mialgia e sintomas “virais” inespecíficos
- A poliomielite é causada pela infecção das células do corno anterior da medula espinal, resultando em paralisia flácida aguda dos grupos musculares associados. A poliomielite espinal pode variar quanto à sua gravidade, desde paresia isolada a paralisia dos membros, tetraplegia e paralisia do diafragma ou de outros grupos musculares. Os núcleos dos nervos cranianos podem ser acometidos, resultando em poliomielite bulbar, com paralisia dos músculos envolvidos na deglutição ou destruição das células que regulam a respiração central. Os pacientes infectados podem desenvolver doença relacionada com poliomielite tanto espinal quanto bulbar. Geralmente, não ocorre comprometimento da função cerebral

- Cinco a 10% dos pacientes morrem, normalmente em consequência de insuficiência respiratória. A maioria das crianças consegue se recuperar; entretanto, boa parte apresenta sequelas, cuja gravidade varia desde fraqueza motora discreta até paralisia completa.

► Achados laboratoriais

Deve-se suspeitar de poliomielite com base nos sinais e sintomas clínicos em contexto clínico apropriado

- Cultura: o diagnóstico é habitualmente confirmado pelo isolamento do vírus em cultura. Nas fases iniciais da doença, devem-se coletar várias amostras de fezes e da orofaringe para cultura viral, obtidas com intervalos de pelo menos 24 h
- Sorologia da fase aguda e da fase convalescente: pode ser efetuada para corroborar o diagnóstico de poliomielite, porém a interpretação dos testes pode ser difícil
- Achados no LCS: inespecíficos. A contagem de células é habitualmente de 25 a 500/ $\mu\ell$; raramente é normal ou $\leq 2.000/\mu\ell$. A princípio, a maioria das células consiste em PMN; depois de vários dias, as células consistem, em sua maioria, em linfócitos. O nível de proteína pode ser inicialmente normal; aumenta na 2ª semana (habitualmente 50 a 200 mg/dL); normal na 6ª semana. Em geral, o nível de glicose está normal
- Principais exames: o exame de sangue revela aumento moderado e precoce da contagem de leucócitos ($\leq 15.000/\mu\ell$) e de PMN. A contagem de leucócitos normaliza-se em 1 semana. O aumento da AST em 50% dos pacientes é causado pela hepatite associada.

Vírus da hepatite

Ver Capítulo 6, Doenças do Sistema Gastrointestinal.

■ Herpes-vírus

Citomegalovírus, infecção por

► Definição

- O citomegalovírus humano (CMV) é membro dos Herpesviridae, da subfamília Betaherpesvirinae. O CMV é ubíquo, com distribuição mundial. Embora a infecção pelo CMV possa ser demonstrada em uma maioria significativa dos indivíduos nos países em desenvolvimento e países desenvolvidos, a doença clínica é incomum em hospedeiros imunocompetentes
- A infecção aguda pelo CMV, como característica dos herpes-vírus, resulta em infecção latente prolongada, com reativação periódica para uma fase replicativa da infecção.

► Quando suspeitar

- Os pacientes imunocompetentes que desenvolvem doença aguda apresentam mais frequentemente uma síndrome de mononucleose com faringite, linfadenopatia e esplenomegalia. Os exames laboratoriais podem revelar uma contagem elevada de linfócitos atípicos e aumento das transaminases
- A infecção fetal resulta de transmissão vertical durante uma infecção materna aguda ou recorrente. A infecção neonatal também pode ser transmitida pelo leite materno. Os recém-nascidos infectados são, em sua maioria, assintomáticos por ocasião do nascimento, porém correm risco (10 a 15%) de desenvolver perda auditiva, incapacidade de aprendizagem e/ou disfunção de outros órgãos. A doença congênita por CMV pode se manifestar ao nascimento por uma variedade de sinais e sintomas clínicos, isoladamente ou em combinação, incluindo retardo do crescimento intrauterino, microcefalia, calcificações intracranianas, hepatoesplenomegalia, icterícia, retinite, trombocitopenia e púrpura
- A doença em pacientes imunocomprometidos pode ser causada por infecção recém-adquirida e aguda ou por reativação de infecção latente. A doença pelo CMV pode causar doença orgânica específica ou sistêmica potencialmente fatal. A infecção primária representa o maior risco de doença grave no paciente imunocomprometido, porém existe também um risco significativo associado à reativação do CMV, particularmente em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. A febre é uma manifestação constante da doença. Outras manifestações incluem acometimento do SNC (encefalite, polirradiculopatia), infecção GI (colite, esofagite), hepatite, mielossupressão/trombocitopenia, pneumonite e retinite
- A transmissão do CMV por transfusão sanguínea e transplante de órgãos está bem estabelecida.

► Achados laboratoriais

- Cultura: a cultura viral de rotina fornece evidências de replicação viral *in vivo* e pode ser efetuada com uma variedade de amostras. Entretanto, as culturas celulares podem exigir incubação por até 3 semanas para fornecer resultados finais. A técnica em frasco, com coloração inicial para proteínas precoces na fase de replicação do CMV, utilizando anticorpos monoclonais marcados, diminui bastante o tempo total (48 a 72 h), enquanto mantém uma boa sensibilidade. Durante as primeiras 2 semanas, a cultura viral de amostra de urina é mais sensível e específica para o diagnóstico de infecção congênita pelo CMV. As culturas virais do LCS são habitualmente negativas na infecção do SNC
- Antigenemia: podem ser utilizados anticorpos monoclonais marcados para detectar antígenos do CMV associados à sua replicação ativa. O ensaio de antigenemia pp65 do CMV pode ser usado para detectar a replicação ativa do vírus associada ao desenvolvimento de doença ou à doença ativa, com boa sensibilidade e especificidade
- Diagnóstico molecular: a pesquisa de carga viral tem fornecido o indicador mais importante da existência (ou emergência) de infecção ativa em pacientes imunocomprometidos. A carga viral é diretamente proporcional à gravidade potencial da doença. As cargas virais baixas precisam ser interpretadas com cautela, uma vez que podem representar uma desregulação transitória da infecção latente, e não uma replicação ativa progressiva
- Histopatologia: o exame histopatológico revela alterações características, incluindo inclusões intranucleares e intracitoplasmáticas. As amostras podem ser coradas com H-E, outro corante inespecífico ou com reagentes imunológicos ou de ácidos nucleicos específicos
- Sorologia: pode ser utilizada para o diagnóstico de infecção aguda ou para documentar o estado imune
- Principais exames: são observados achados laboratoriais devido a condições predisponentes ou subjacentes. Alterações laboratoriais características são observadas na infecção do fígado, do rim ou das glândulas suprarrenais.

Herpes-vírus simples, infecção por

► Definição

- Os herpes-vírus simples (HSV) são membros da família Herpesviridae, subfamília Alpha-herpesvirinae. Os seres humanos atuam como reservatório normal para essas infecções, e a doença causada por HSV tem distribuição global
- Os vírus são transmitidos por contato pessoal íntimo. Não há evidências de epidemias de HSV, embora possam ocorrer casos agrupados de infecções. Não existe nenhum padrão sazonal bem definido na incidência da doença por HSV
- As infecções genitais são mais comumente causadas pelo HSV-2; as infecções genitais causadas pelo HSV-1 tendem a ser mais discretas e estão associadas a menor taxa de recidiva.

► Quando suspeitar

A infecção por HSV está associada a diversas síndromes, incluindo:

- Orofaringea primária: a doença por HSV é habitualmente assintomática ou associada a sinais e sintomas discretos. Podem ocorrer sinais e sintomas graves, incluindo gengivoestomatite vesicular, faringite e linfadenopatia. Os sinais e sintomas inespecíficos são comuns, incluindo febre e mal-estar. Adolescentes e adultos podem apresentar uma síndrome de mononucleose. Anticorpos específicos são habitualmente detectáveis durante a 1ª semana após o início da infecção, porém o vírus continua sendo eliminado por várias semanas. Em geral, um surto de lesões recorrentes é precedido de dor, prurido ou outros sinais e sintomas

pouco antes do aparecimento das vesículas, habitualmente na borda do vermelhão dos lábios. As lesões normalmente formam crostas no decorrer de 4 a 5 dias

- Genital primária: a doença se manifesta na forma de erupção papulovesicular dos órgãos genitais e da pele e mucosas circundantes. As infecções primárias estão habitualmente associadas a lesões dolorosas e sinais e sintomas sistêmicos, como febre, cefaleia e mal-estar. O paciente pode se queixar de disúria, e a linfadenopatia inguinal pode ser evidente. Os sinais e sintomas neurológicos, incluindo meningite asséptica, radiculopatia sacral e neuralgias, não são raros. As vesículas podem persistir por 3 semanas na infecção primária; todavia, em geral, regridem no decorrer de 1 semana nos surtos recorrentes. As infecções primárias estão associadas a mais lesões e a uma maior carga viral em comparação com a doença recorrente. A infecção genital ou orofaríngea por HSV em gestantes é especialmente preocupante; pode resultar em doença disseminada na mãe associada a complicações como hepatite necrosante, meningoencefalite e coagulopatia. A infecção genital pelo HSV em gestantes também é um fator de risco primário para infecção neonatal por HSV
- Neonatal: pode ocorrer a qualquer momento entre o nascimento e 4 semanas de idade. As infecções neonatais por HSV são, em sua maioria, adquiridas de secreções genitais maternas infectadas durante o trabalho de parto e o parto. Diversos fatores aumentam o risco de transmissão e a gravidade da doença neonatal: infecção materna primária perto ou por ocasião do trabalho de parto e do parto, soronegatividade materna para o tipo de HSV infectante, ruptura prolongada (> 6 h) das membranas fetais antes do parto e/ou uso de monitor no couro cabeludo fetal. A doença neonatal tem 3 apresentações comuns: (1) doença disseminada de múltiplos sistemas orgânicos; (2) doença localizada do SNC; e (3) infecção localizada da pele, dos olhos e da boca. Raramente pode-se observar a ocorrência de infecção intrauterina precoce, que se manifesta com vesículas ou cicatrizes da pele, e várias anormalidades oculares e do SNC, incluindo microcefalia e hidranencefalia
- Ceratoconjuntivite: manifesta-se por fotofobia, lacrimejamento, quemose, edema das pálpebras e linfadenopatia pré-auricular. Pode ocorrer diminuição da acuidade visual. Tipicamente, o exame com lâmpada de fenda revela lesões dendríticas ramificadas características
- Cutânea: ocorrem infecções mais comumente em pacientes com eczema. Os surtos podem ser localizados ou disseminados (erupção semelhante à varicela de Kaposi). Infecção localizada nos dedos (panarício herpético) está associada à inoculação direta do vírus, especialmente com manipulação de profissionais de saúde
- SNC: o HSV constitui a causa mais comum de encefalite esporádica grave. Tipicamente, os pacientes apresentam encefalite focal e anormalidades neurológicas relacionadas com a região acometida do cérebro. Os pacientes também exibem, normalmente, outros sinais e sintomas, incluindo febre, alterações comportamentais e diminuição do nível de consciência.

► Achados laboratoriais

- Cultura celular: o HSV pode ser isolado pela cultura de amostras de vesículas, úlceras ou tecidos infectados. A cultura de amostras de lesões de doença recorrente é muito menos sensível. As culturas virais positivas para HSV precisam ser interpretadas no contexto do quadro clínico, visto que o HSV raramente pode ser eliminado na infecção crônica, na ausência de doença clínica franca
- Histologia: o exame citológico direto de raspados de lesões (com coloração de Wright-Giemsa) revela células gigantes multinucleadas com inclusões intranucleares (esfregaço de Tzanck). As vesículas cutâneas possibilitam um esfregaço positivo em 66% dos casos e cultura viral positiva em 100%; as pústulas produzem um esfregaço positivo em 50% dos casos e cultura viral positiva em 70%; por fim, as úlceras com crostas produzem um esfregaço positivo em 15% e uma cultura viral positiva em 34%. As células multinucleadas também podem ser identificadas em esfregaço de Papanicolaou de rotina do colo do útero. Um teste direto negativo não afasta esse diagnóstico
- Diagnóstico molecular: técnicas de AAN podem ser usadas para a detecção do DNA do HSV em amostras de tecido, LCS e outros tipos de amostras. PCR constitui o exame complementar de escolha se houver suspeita de infecção do SNC. Na encefalite por HSV, PCR do LCS tornou-se o método de escolha diagnóstico, com sensibilidade e especificidade de > 95%
- Sorologia: os testes sorológicos têm valor limitado no manejo da infecção aguda, mas podem ser úteis na avaliação de infecção pregressa ou do risco de infecção no paciente. ELISA, WB ou imunoblot para glicoproteína G podem diferenciar o HSV-1 (gG1) do HSV-2 (gG2). Resultados positivos indicam exposição pregressa, enquanto os resultados negativos indicam a ausência de exposição pregressa. O WB constitui o padrão-ouro para a detecção de anticorpos específicos. O imunoblot IgG apresenta uma sensibilidade > 80% e especificidade de 95%. As infecções primárias estão associadas à soroconversão ou a um aumento de 4 vezes ou mais nos títulos em amostras de soro das fases aguda e convalescente
- Principais exames: em pacientes com encefalite por HSV, o LCS revela contagens aumentadas de leucócitos com predomínio de células mononucleares; a contagem de eritrócitos está habitualmente aumentada. Ocorre aumento da proteína do LCS.

HIV-1 e síndrome de imunodeficiência adquirida

► Definição

- A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é a causa da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), bem como de doença sintomática antes do desenvolvimento da AIDS. Hoje em dia, a infecção pelo HIV apresenta distribuição mundial, e a maioria dos casos da doença é causada pelo HIV-1. A infecção pelo HIV-2 apresenta uma distribuição geográfica mais restrita, ocorrendo principalmente na África ocidental
- Os vírus HIV-1 são classificados em 3 grupos genéticos: M, O e N. Os vírus do grupo M, que podem ser ainda subdivididos em clades (A-D, F-H, J e K) são os vírus predominantes responsáveis pela epidemia global. Nos EUA, na Europa e na Austrália, predomina o clade B. Outros clades podem predominar em outras áreas geográficas. O HIV-2 é geneticamente distinto, e acredita-se que tenha se originado de um vírus de macacos *Cercocebus fuliginosus*. A presente discussão irá focar a doença causada pelo HIV-1
- A transmissão do HIV ocorre por contato direto com líquidos corporais infectados, principalmente sangue, sêmen, secreções vaginais e cervicais, leite materno e líquido amniótico. Esse contato é habitualmente mediado por contato sexual, uso abusivo de drogas ilícitas IV, exposição ao sangue (por transfusão, transplante, lesão com picadas de agulha) e transmissão vertical (gravidez, parto e aleitamento). A contribuição relativa desses vários modos de transmissão exhibe variabilidade regional. O risco de transmissão depende de diversos fatores, incluindo carga viral no líquido infectado, existência de outras DST, história sexual, parceiro infectado não circuncidado e fatores genéticos
- O HIV é capaz de infectar células que expressam CD4 em sua superfície, principalmente linfócitos T CD4+ e macrófagos.

► Quando suspeitar

A infecção pelo HIV-1 pode ser dividida em 3 fases clínicas:

- Fase aguda: durante a fase aguda, que ocorre habitualmente entre 1 e 4 semanas após a exposição, ocorre viremia, com infecção das células em todo o corpo. A carga viral plasmática do HIV-1 está acentuadamente elevada, ultrapassando, tipicamente, 10^6 cópias/ $m\ell$. Há redução dos linfócitos T CD4+, devido à sua destruição e sequestro
 - Em 30 a 70% dos pacientes, surgem sinais e sintomas inespecíficos. É comum a ocorrência de uma síndrome tipo mononucleose. Os sinais e sintomas consistem em cefaleia, febre, mal-estar, faringite, mialgias e artralgias. Exantema macular não pruriginoso desenvolve-se comumente na face e no tronco. A linfadenopatia generalizada é comum. Outros sinais e sintomas incluem ulcerações da pele e das mucosas, náuseas, vômitos e diarreia. Os pacientes podem apresentar sinais e sintomas neurológicos, incluindo meningoencefalite asséptica e neuropatia
 - Tipicamente, os sinais e sintomas regridem no decorrer de 4 semanas
- Fase assintomática ou minimamente sintomática: a fase aguda é seguida por uma fase tipicamente prolongada, durante a qual o paciente não apresenta imunocomprometimento grave, e os sinais e sintomas podem não existir ou ser discretos. Nesse período, ocorrem replicação viral continuada e depleção dos linfócitos T CD4+. A taxa de perda de células CD4 está relacionada com a carga viral do HIV-1
 - Durante essa fase, é comum a ocorrência de fadiga e linfadenopatia. Outras manifestações podem incluir angiomas bacilar, displasia ou carcinoma de colo uterino *in situ*, diarreia crônica, leucoplaquia oral, fadiga progressiva, perda de peso progressiva, sudorese noturna, herpes-zóster recorrente em múltiplos dermatômos e/ou candidíase vaginal ou oral
 - A segunda fase da infecção tem habitualmente uma duração de 8 a 10 anos antes de sua progressão para a AIDS
- AIDS/fase sintomática: a depleção inexorável de células CD4 leva finalmente a uma imunossupressão profunda e manifestações clínicas da AIDS. O diagnóstico

específico de AIDS baseia-se, conforme descrito adiante, nos achados laboratoriais ou na existência de infecções ou neoplasias malignas que definem a AIDS, como candidíase, câncer de colo uterino, infecções recorrentes, coccidioidomicose, criptococose, criptosporidiose, encefalopatia, histoplasmose, sarcoma de Kaposi, linfoma, infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, leucoencefalopatia multifocal progressiva, pneumonia por *Pneumocystis*, toxoplasmose do cérebro e síndrome consumptiva (perda não intencional de > 10% do peso corporal).

► Diagnóstico e estadiamento

- Os CDC e a OMS estabeleceram os critérios diagnósticos para o estado de infecção pelo HIV e diagnóstico de AIDS, que são usados como critérios de vigilância. Para os critérios dos CDC de 2008, ver <http://www.cdc.gov/ncphi/diss/nndss/casedef/aids2008.htm>
- Critérios dos CDC para diagnóstico de infecção pelo HIV:
 - Resultado positivo de um teste de rastreamento para anticorpo anti-HIV-1, como o EIA, com comprovação por um teste de confirmação específico, como WB para o HIV-1, ou
 - Resultado positivo para um teste virológico do HIV-1, como a detecção do ácido nucleico ou do antígeno p24 do HIV-1, ou isolamento do HIV-1 por cultura celular
- Os critérios dos CDC para estadiamento de pacientes infectados pelo HIV-1 baseiam-se nas condições que definem a AIDS, discutidas anteriormente, bem como da contagem de linfócitos T CD4+ ou porcentagem de linfócitos T CD4+ dos linfócitos totais
 - Estágio 1: nenhuma doença de definição da AIDS e linfócitos T CD4+ ≥ 500 células/ $\mu\ell$ ou porcentagem de linfócitos T CD4+ dos linfócitos totais de > 29
 - Estágio 2: nenhuma doença de definição da AIDS e linfócitos T CD4+ de 200 a 499/ $\mu\ell$ ou porcentagem de linfócitos T CD4+ dos linfócitos totais de 14 a 28
 - Estágio 3: linfócitos T CD4+ < 200/ $\mu\ell$ ou porcentagem de linfócitos T CD4+ dos linfócitos totais < 14 ou documentação de uma condição de definição da AIDS com contagens de linfócitos T CD4+ de 200 células/ $\mu\ell$ ou mais.

► Achados laboratoriais

- Sorologia: os pacientes infectados pelo HIV-1 são diagnosticados, em sua maioria, pela detecção de anticorpos anti-HIV, habitualmente no soro. Praticamente todos os pacientes infectados desenvolvem anticorpos contra antígenos do HIV-1, e o diagnóstico final de HIV-1 baseia-se na detecção de anticorpos. Os ensaios de 4ª geração são capazes de detectar tanto o antígeno do HIV (p24) quanto a formação de anticorpos (HIV-1 do grupo M, HIV-1 do grupo O e HIV-2) 14 dias após a infecção, ou seja, muito antes dos ensaios de 2ª e de 3ª gerações. Os pacientes tornam-se, em sua maioria, positivos para anticorpos anti-HIV-1 1 a 2 meses após a exposição ao vírus; > 95% dos pacientes são soropositivos no decorrer de 6 meses. Convém assinalar que a soropositividade para o HIV-1 não significa imunidade
 - A especificidade EIA para o HIV-1 é muito alta; entretanto, quando esses ensaios são usados para rastreamento de populações de baixa prevalência, o VPP pode ser < 80%. Conseqüentemente, os EIA positivos devem ser confirmados com um 2º ensaio altamente específico, como o WB (*western blot*), usando critérios padronizados de interpretação. O WB para o HIV-1 detecta a produção de anticorpos pelo paciente direcionados contra antígenos específicos do HIV-1. Um resultado positivo exige a detecção de anticorpos contra vários antígenos de diferentes proteínas funcionais do HIV-1 (gag, pol e env). A reatividade para diferentes tipos de antígenos evolui com a progressão da doença. A reatividade contra proteínas gag (p17, p24, p55), em geral, é a primeira a aparecer, porém os títulos podem diminuir com a evolução da doença. Os anticorpos contra proteínas do envelope (gp160, gp 120/gp41) são habitualmente persistentes. Não foi estabelecido nenhum padrão universal, porém a Cruz Vermelha Americana, os CDC e a OMS publicaram diretrizes. Utilizando uma combinação de exames complementares, os resultados falso-positivos podem ser quase totalmente eliminados
 - Os pacientes com reatividade repetida no EIA para HIV, porém com WB negativo ou equívoco devem repetir o WB depois de 4 a 6 semanas. Os testes para RNA do HIV-1, DNA pró-viral ou antígeno p24 podem ser informativos. Se não houver resolução, pode-se considerar a infecção pelo HIV-2 ou por subtipos incomuns de HIV-1 (O ou N)
- Testes para monitoramento da doença e da terapia
 - Os pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV-1 devem ser inicialmente testados e, subsequentemente, monitorados com determinação da carga viral de HIV-1 e contagem de linfócitos T CD4+ ou fração dos linfócitos totais. Recomenda-se a determinação da carga viral imediatamente antes e, a seguir, 8 a 12 semanas após o início do tratamento antirretroviral. Espera-se diminuição da carga viral de 2 \log_{10} no decorrer de 8 semanas. A carga viral deve cair abaixo do nível de detecção do ensaio para carga viral no decorrer de 6 meses. A taxa de declínio da carga viral e de aumento na contagem de células CD4+ é mais lenta em pacientes após mudanças de tratamento, devido ao fracasso terapêutico. A terapia bem-sucedida também está associada a aumento da quantidade ou fração de linfócitos T CD4+
 - A terapia antirretroviral bem-sucedida deve resultar em um novo nível basal de carga viral, idealmente um nível indetectável. Alterações da carga viral a partir de seu valor basal devem ser interpretadas com cautela. Podem-se observar pequenas alterações, de até 0,3 a 0,4 \log_{10} cópias/ $m\ell$, em consequência da variabilidade do controle imunológico da replicação viral ou devido a resultados falso-positivos da carga viral. Esses resultados devem ser verificados novamente e interpretados com a contagem de células CD4 e os achados clínicos antes de atribuir-lhes qualquer significado. Alterações da carga viral de > 0,5 a 0,7 \log_{10} cópias/ $m\ell$ são mais típicas em pacientes com fracasso terapêutico e agravamento da doença
- Teste de resistência a fármacos antivirais
 - Numerosos estudos demonstraram melhores resultados para os pacientes quando a terapia é orientada pelos resultados dos testes de resistência a agentes antivirais, especialmente para o tratamento inicial em áreas com elevada circulação de vírus resistentes e para pacientes que não respondem a determinado esquema terapêutico. Os inibidores da transcriptase reversa e da protease do HIV-1 e os análogos de substrato constituem os tipos mais comuns de agentes antivirais empregados para o tratamento da infecção pelo HIV-1 e são mais comumente considerados nos testes de resistência a fármacos antivirais. Estão sendo desenvolvidos fármacos dirigidos contra outras etapas essenciais da infecção pelo HIV, como fusão e funções de integrase, bem como testes de resistência relevantes
 - A resistência a agentes antivirais pode ser determinada por métodos genotípicos ou fenotípicos. Ambos os métodos exigem a amplificação de sequências informativas do RNA do HIV-1 isolado do plasma do paciente.
 - Nos ensaios genotípicos, são detectadas mutações nos genes cujos produtos são alvos de agentes antivirais específicos. Com mais frequência, essas mutações são detectadas por sequenciamento de amplicons. As interpretações de resistência a fármacos específicos ou a classes de fármacos são mantidas em bancos de dados frequentemente atualizados
 - Para os ensaios fenotípicos, as sequências-alvo de um vírus HIV-1 “reagente” são substituídas pelos genes amplificados do RNA do HIV-1 do plasma do paciente. O vírus recombinante é usado para infectar culturas de células na presença de diferentes agentes antivirais, e os resultados são interpretados com base na capacidade do fármaco ou não de impedir a infecção da linhagem celular. As vantagens dos ensaios fenotípicos são o fato de que não dependem do conhecimento de mutações específicas para a interpretação da eficácia dos fármacos e mostram-se eficientes na detecção do modo de interação de múltiplas mutações no RNA do HIV-1 em termos de inibir ou intensificar a atividade de determinado agente antiviral
 - Ambos os métodos são limitados na sua capacidade de fornecer resultados quando a carga viral do paciente se apresenta baixa (< 1.000 cópias/ $m\ell$), principalmente devido a limitações técnicas no processamento laboratorial. Podem emergir “quase espécies” resistentes, devido à pressão seletiva durante a terapia antiviral. Nem os ensaios genotípicos nem os fenotípicos são eficientes para a detecção de resistência importante nessas quase espécies até contribuírem com mais de cerca de 30% do RNA do HIV-1 no plasma do paciente.

► Desafios diagnósticos

- Podem ser necessários exames complementares na conduta de pacientes com risco de infecção pelo HIV-1, que apresentam sinais e sintomas compatíveis com uma síndrome retroviral aguda. Recomenda-se o uso de testes sorológicos; entretanto, como os sinais e sintomas de infecção aguda costumam melhorar com a soroconversão, o teste virológico pode ser necessário. O uso de ensaios de carga viral do RNA do HIV-1 não está aprovado para o diagnóstico de infecção aguda, e os resultados precisam ser usados com cautela. Ocasionalmente, são obtidos resultados falso-positivos, praticamente todos com níveis < 10.000 cópias/ $m\ell$. Os resultados positivos precisam ser confirmados com testes sorológicos para que se possa estabelecer um diagnóstico inequívoco

- A transferência placentária de IgG anti-HIV-1 de uma mãe infectada para o feto complica o diagnóstico de infecção pelo HIV no lactente após o parto. Em lactentes com risco de infecção pelo HIV-1, a cultura viral ou os testes moleculares diagnósticos são recomendados para o estabelecimento do diagnóstico. Foram recomendados testes sequenciais 48 h após o nascimento, com 1 a 2 meses de idade e com 3 a 6 meses. Foi relatado que o teste do RNA plasmático do HIV-1 proporciona a maior sensibilidade para estabelecer a presença de infecção pelo HIV-1 no recém-nascido. Os resultados positivos precisam ser confirmados. A detecção do antígeno p24 pode ser uma alternativa para a cultura do HIV ou os testes moleculares diagnósticos, particularmente em regiões onde esse teste não está imediatamente disponível, embora seja menos sensível e menos específico em comparação com outros ensaios virológicos. Foi descrito um método ultrasensível para a detecção do antígeno p24, que utiliza manchas de sangue seco (ver Knuchel, em Leitura sugerida). Os lactentes com exames virológicos negativos devem ser avaliados com métodos sorológicos. Dois testes sorológicos para o HIV-1 negativos, realizados com intervalo de pelo menos 1 mês depois de 6 meses de idade, excluem essencialmente o diagnóstico de infecção pelo HIV-1 no lactente
- Pode ser necessário um teste específico para o diagnóstico das infecções pelo HIV-2 e pelo HIV-1 não M.

► Outras considerações

- A maior gravidade e a persistência dos sinais e sintomas de infecção primária e a grave depressão das células CD4+ depois de 2 a 3 meses estão associadas a uma progressão mais rápida para a imunodeficiência grave e AIDS
- A carga viral de HIV-1 em condições basais constitui o melhor preditor de gravidade e progressão no início da doença; a contagem de linfócitos CD4+ é o melhor preditor de progressão na doença avançada
- O risco de progressão para a AIDS está relacionado com o valor basal da carga viral do HIV-1 após soroconversão. Uma carga viral plasmática > 100.000 cópias/mL $>$ nos 6 meses após soroconversão está associada a um risco 10 vezes maior de progressão para a AIDS no decorrer de 5 anos, em comparação com pacientes com níveis basais mais baixos
- Embora os resultados dos ensaios de carga viral do HIV-1 sejam correlacionados, pode haver diferenças proporcionais nos resultados de laboratórios que realizam os testes utilizando diferentes plataformas. Recomenda-se que o teste da carga viral para monitoramento de pacientes seja realizado no mesmo laboratório, utilizando a mesma plataforma. Se a plataforma do teste for modificada, alterações inesperadas na carga viral devem ser interpretadas com cautela. Pode ser importante voltar a determinar o estado “basal” do paciente com testes sequenciais na nova plataforma
- Pacientes com infecção pelo HIV correm alto risco de infecções coexistentes. Os pacientes devem ser cuidadosamente avaliados para excluir as seguintes infecções: hepatite B, hepatite C, CMV, *Toxoplasma gondii*, sífilis e TB.

■ Vírus Epstein-Barr, infecção por

► Definição

- O vírus Epstein-Barr (EBV) é um linfocriptovírus da família Herpesviridae
- As infecções pelo EBV são disseminadas e ocorrem no mundo inteiro. Nos países em desenvolvimento, a infecção primária pelo EBV ocorre geralmente em crianças pequenas. Nos países desenvolvidos, a infecção primária é habitualmente observada em adolescentes e adultos jovens. A taxa de soropositividade apresenta-se elevada ($> 90\%$) na meia-idade
- As infecções são principalmente transmitidas por secreções orofaríngeas. Após a exposição, acredita-se que as células epiteliais da orofaringe e os linfócitos B tonsilares sejam as primeiras células infectadas. A infecção dissemina-se para as células linfoides em todo corpo por células B de memória.

► Quando suspeitar

As infecções primárias por EBV são, em sua maioria, assintomáticas, porém a infecção pelo EBV pode causar várias doenças discretas a graves:

- Mononucleose infecciosa aguda (MIA): a MIA é a manifestação mais reconhecida de infecção primária por EBV clinicamente aparente, que acomete, em geral, adolescentes. Os pacientes costumam apresentar febre, faringite, linfadenopatia posterior e letargia. A cefaleia e o mal-estar também são comuns, e, com frequência, ocorrem exantema, anorexia, náuseas e outros sintomas “virais” inespecíficos. O baço é palpável em uma proporção significativa de pacientes, e a ruptura esplênica, apesar de ser incomum, constitui uma complicação potencial grave da MIA. O aparecimento de exantema morbiliforme após tratamento com amoxicilina ou ampicilina é muito sugestivo de MIA por EBV em pacientes com síndromes de faringite febril
 - Os sintomas agudos regredem habitualmente no decorrer de 2 semanas, porém a fadiga pode persistir por vários meses
 - Convém assinalar que as síndromes de mononucleose não são específicas quanto ao EBV. Pode ocorrer síndrome de mononucleose heterófilo-negativa em outras doenças infecciosas, particularmente infecção por CMV, toxoplasmose e HSV. Linfócitos atípicos podem ser encontrados em outras doenças agudas (p. ex., rubéola, roséola, caxumba, hepatite viral aguda, HIV agudo, reações medicamentosas)
- Carcinoma de nasofaringe: o DNA do EBV é consistentemente detectado em células do carcinoma de nasofaringe
- Doenças linfoproliferativas: a infecção por EBV está associada a diversas doenças linfoproliferativas, incluindo:
 - Linfoma de Burkitt: o EBV foi implicado como causa do linfoma de Burkitt na África equatorial. O EBV é observado com menos frequência em casos esporádicos de linfoma de Burkitt fora das regiões endêmicas
 - Doença de Hodgkin: o DNA do EBV pode ser detectado nas células malignas da doença de Hodgkin. A frequência de detecção varia em diferentes regiões geográficas, porém é quase universal na doença de Hodgkin associada à AIDS
 - Linfomas associados à infecção pelo HIV: a incidência de linfoma não Hodgkin está acentuadamente aumentada em comparação com pacientes não imunocomprometidos, e o EBV está associado à maioria dessas neoplasias malignas. Os linfomas não Hodgkin relacionados com o EBV em pacientes infectados pelo HIV ocorrem, em sua maioria, no sistema nervoso central
 - Doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT): após transplante de aloenxerto, a DLPT pode se manifestar como proliferação benigna de células B e até como linfoma agressivo de células B. A gravidade da doença está relacionada com o grau de imunossupressão. Podem ocorrer febre, faringite e sinais e sintomas inespecíficos durante o desenvolvimento da DLPT
 - Síndrome linfoproliferativa ligada ao X (LPX): a síndrome LPX, manifestada por uma síndrome de mononucleose ou imunodeficiência grave ou fatal, representa essencialmente um defeito seletivo da imunidade à infecção pelo EBV. A mutação no gene implicado na síndrome LPX, SH2D1A, resulta em morte celular induzida por ativação defeituosa dos linfócitos T CD8, com proliferação subsequente descontrolada.

► Achados laboratoriais

- Histopatologia: o uso de coloração imuno-histoquímica específica do EBV para detecção das proteínas do vírus pode proporcionar uma melhora na sensibilidade e na especificidade para estabelecer o EBV como causa específica da doença, quando a etiologia da síndrome é ampla
- Sorologia:
 - A MIA é habitualmente diagnosticada por sorologia. Os anticorpos heterófilos (teste de Paul-Bunnell) exibem sensibilidade moderada a boa e alta especificidade para a detecção da MIA durante a fase sintomática aguda da doença. Esse teste tem uma sensibilidade global $\leq 92\%$ e especificidade $> 96\%$, exceto em crianças de < 4 anos de idade, em que o teste em lâmina é menos sensível. A aglutinação dos anticorpos heterófilos é positiva em 60% dos adultos jovens dentro de 2 semanas e em 90% dentro de 4 semanas após o início da mononucleose infecciosa clínica (consequentemente, pode ser negativa quando já existem achados hematológicos e clínicos). Pode-se verificar a persistência de baixos títulos durante 1 ano. Testes em lâmina falso-positivos podem ser obtidos na leucemia, no linfoma maligno, na malária, na rubéola, na hepatite e no carcinoma de pâncreas, e podem ser observados durante anos em alguns indivíduos sem explicação conhecida. Nos adultos, são obtidos resultados falso-positivos em cerca de 2% dos pacientes e resultados falso-negativos em cerca de 5%
 - Os testes com anticorpos anti-EBV específicos raramente são necessários; os pacientes são, em sua maioria, positivos para anticorpos heterófilos, e a doença clínica é, em geral, autolimitada e relativamente discreta. Entretanto, testes específicos podem ser úteis em síndromes de mononucleose atípica ou para casos muito graves, particularmente em crianças pequenas ou em pacientes imunocomprometidos. A Figura 13.1 mostra as respostas dos anticorpos aos antígenos do EBV. A detecção de anticorpos específicos anti-EBV pode ser usada para determinar a fase da infecção. O achado isolado de IgM contra o antígeno do capsídio

viral (VCA) é compatível com MI aguda em seu estágio inicial; a detecção de IgM e IgG anti-VCA é compatível com infecção aguda tardia; a detecção de IgG contra o antígeno nuclear de Epstein-Barr (EBNA) e de IgG anti-VCA, porém com IgM anti-VCA negativa, é compatível com infecção pregressa por EBV

- A infecção primária aguda pelo EBV é indicada por qualquer um destes achados sorológicos: a IgM anti-VCA é encontrada precocemente e, mais tarde, declina. Títulos elevados ($\geq 1:320$) ou elevação de ≥ 4 vezes nos títulos de IgG anti-VCA durante a doença. Elevação transitória nos títulos de anti-D ($\geq 1:10$). IgG anti-VCA precoce sem EBNA e aparecimento posterior de EBNA. A infecção aguda ou primária pelo EBV é excluída quando os títulos de IgG anti-VCA EBNA não sofrem alteração em amostras de soro das fases aguda e convalescente. A infecção atual ou recente é indicada pela presença de IgM anti-VCA ou IgM/IgG contra o antígeno precoce, com títulos baixos ou ausentes de anticorpos EBNA. A persistência do antígeno precoce e da IgG anti-VCA em altos títulos indica infecção crônica pelo EBV. Os níveis de anticorpo anti-EA-R estão elevados e correlacionados com a carga tumoral no linfoma de Burkitt. O anti-EA-D está elevado e correlacionado com a carga tumoral no carcinoma de nasofaringe. Convém assinalar que os testes sorológicos para sífilis, AR e ANA podem fornecer resultados falso-positivos transitórios

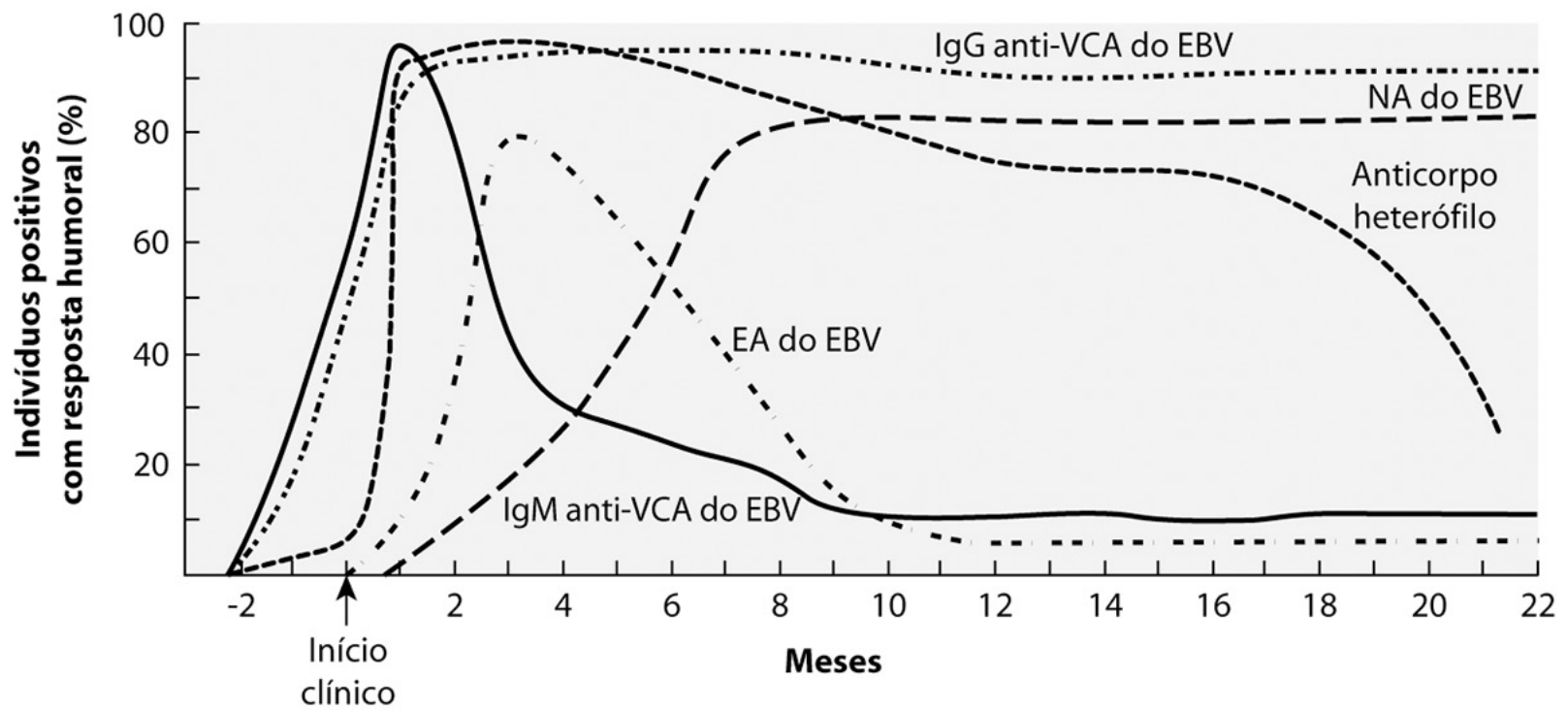


Figura 13.1 Porcentagem de indivíduos com resposta humoral positiva a intervalos de tempo específicos. (EBV = vírus Epstein-Barr; VCA = antígeno do capsídio viral; EA = antígeno precoce; NA = antígeno nuclear.) [Ortho Diagnostic Systems, Raritan, NJ.]

- Teste com base em ácidos nucleicos: a PCR qualitativa ou quantitativa pode ser valiosa para o diagnóstico ou o tratamento da doença em doenças associadas ao EBV sem mononucleose
- Principais exames
 - Na MIA: achados hematológicos de linfocitose absoluta ($> 4.500/\mu\ell$) e relativa ($\geq 50\%$) em 70% dos casos, com $\geq 10\%$ (frequentemente $\leq 70\%$) de linfócitos atípicos característicos. A leucopenia e a granulocitopenia são evidentes durante a 1ª semana. Posteriormente, ocorre aumento da contagem de leucócitos (habitualmente para 10.000 a $20.000/\mu\ell$) devido a um aumento dos linfócitos; as alterações máximas são observadas em 7 a 10 dias; podem persistir por 1 a 2 meses. É frequente a ocorrência de uma quantidade aumentada de bastões e $> 5\%$ de eosinófilos. Ocorre trombocitopenia discreta em cerca de 50% dos casos iniciais, e a disfunção plaquetária é frequente. A anemia hemolítica é rara
 - Evidências de hepatite discreta (p. ex., aumento dos níveis séricos de transaminases e urobilinogênio urinário) são muito frequentes, mas podem ser transitórias. Aumento dos níveis séricos de bilirrubina em $\leq 30\%$ dos adultos e $< 9\%$ das crianças. Em 75% dos casos, ocorre dissociação bilirrubina/enzima (nível sérico de bilirrubina normal ou < 2 mg/dℓ, com elevação moderada dos níveis de ALP, GGT, AST, ALT). Se não for encontrada nenhuma anormalidade da função hepática, deve-se investigar outro diagnóstico
- Resposta das células T: a MIA está associada a uma expansão oligoclonal dos linfócitos T CD8+.

Vírus respiratórios

Ver Capítulo 14, Distúrbios Respiratórios, Metabólicos e Acidobásicos para uma discussão detalhada dos vírus patogênicos do trato respiratório, incluindo adenovírus, vírus influenza, vírus parainfluenza e RSV.

Vírus varicela-zóster, infecções por

► Definição

- O vírus varicela-zóster (VZV) é o agente responsável pela varicela (catapora) e pelo herpes-zóster (cobreiro). A varicela constitui a manifestação comum da infecção pelo VZV, enquanto o herpes-zóster representa uma reativação do VZV latente. O VZV também pode causar infecção disseminada em pacientes imunocomprometidos, bem como infecções neonatais
- O VZV é um membro da família *Herpesviridae*. Existe apenas um sorotipo do VZV; todos os microrganismos isolados clínicos são antigenicamente relacionados. A infecção pelo VZV tem distribuição mundial, e a maioria dos adultos nos climas temperados apresenta evidências sorológicas de infecção pregressa, mesmo aqueles sem história pregressa de varicela
- Historicamente, a incidência da varicela tem sido maior em crianças. Entretanto, o uso disseminado da vacina contra varicela teve um impacto sobre a epidemiologia normal, com uma quantidade crescente de infecções primárias acometendo adultos jovens.

► Quando suspeitar

- Em geral, a varicela e o herpes-zóster são doenças relativamente discretas e autolimitadas. A morbidade e a mortalidade são baixas, porém observa-se frequentemente a ocorrência de doença mais grave em adultos, mulheres grávidas e pacientes imunocomprometidos
- Geralmente, ocorre doença clínica cerca de 14 dias após a exposição. Na maioria dos pacientes com varicela primária, observa-se um início abrupto com aparecimento de “grupos” assíncronos de lesões vesiculares que surgem no decorrer de vários dias, principalmente na cabeça e no tronco. Lesões em vários estágios, papulares, vesiculares, ulcerativas e com crostas são observadas a qualquer momento durante a infecção ativa. Podem ocorrer febre e sintomas inespecíficos. Tipicamente, as lesões desaparecem, sem formação de cicatrizes
- A complicação mais comum da varicela primária consiste em sobreinfecção bacteriana, particularmente por *Streptococcus pyogenes*. Embora possa ocorrer comprometimento das vias respiratórias em uma minoria significativa de pacientes, a pneumonia clinicamente significativa constitui uma complicação incomum, porém potencialmente grave, em uma pequena quantidade de pacientes, especialmente adultos. Raramente ocorrem meningoencefalite, ataxia cerebelar e outras complicações do SNC. A varicela hemorrágica é incomum em pacientes imunocompetentes
- O herpes-zóster ocorre principalmente no idoso, décadas depois da infecção primária pelo VZV. Em geral, manifesta-se como uma erupção unilateral localizada de vesículas restritas a um ou vários dermatômos adjacentes, refletindo o papel dos gânglios da raiz dorsal ou dos nervos cranianos como fonte de vírus. Pode-se observar a ocorrência de meningite asséptica com anormalidades mínimas do LCS em pacientes com herpes-zóster. A maioria dos pacientes recupera-se espontaneamente em 2 semanas. A infecção cutânea localizada por HSV pode simular o herpes-zóster
- A neuralgia pós-herpética, que constitui uma complicação comum do herpes-zóster, pode se desenvolver em uma minoria significativa de pacientes idosos após a resolução do exantema. Em cerca de 1% dos pacientes, ocorrem déficits motores no dermatômo afetado. Podem se manifestar como disfunção vesical ou íleo

intestinal. O herpes-zóster relacionado com nervos cranianos pode resultar em retinite ou outras anormalidades oculares, síndrome de Ramsay Hunt, paralisia facial ou outras anormalidades da função dos nervos cranianos

- Pode ocorrer uma síndrome de varicela congênita nas infecções maternas durante o 1º trimestre de gravidez. A embriopatia se manifesta principalmente por cicatrizes cutâneas, atrofia dos membros, anormalidades oculares, retardo mental ou perda fetal. A varicela materna depois de 20 semanas de gestação não está habitualmente associada à síndrome de varicela congênita, embora ocorra infecção “silenciosa” no feto. Entretanto, quando a infecção materna ocorre entre 2 e 5 dias antes do parto, pode haver desenvolvimento de varicela neonatal grave.

► Achados laboratoriais

O diagnóstico de varicela e de herpes-zóster pode ser estabelecido clinicamente de modo acurado. Em geral, são necessários exames laboratoriais para pacientes imunocomprometidos ou para aqueles com doença incomum ou atípica

- Cultura: é possível obter o isolamento confiável do VZV por cultura celular de líquido vesicular ou raspado da base de lesões ulcerativas úmidas. Os resultados de cultura são habitualmente positivos depois de 3 a 5 dias. A sensibilidade da cultura viral de amostras do LCS e de outros tipos de amostras é menor
- AAN: os métodos de PCR padrão e em tempo real substituíram, em grande parte, outros exames para o diagnóstico laboratorial de infecções agudas por VZV. Os métodos moleculares diagnósticos fornecem resultados sensíveis e específicos para uma variedade de tipos de amostras. Em geral, os resultados estão disponíveis vários dias antes dos resultados de cultura viral
- Sorologia: a resposta humoral e celular é vigorosa após a infecção primária e ocorre depois de vários dias de doença clínica. Os níveis tornam-se máximos em 3 meses e, a seguir, declinam, porém permanecem detectáveis durante anos. Pode-se observar um aumento em subgrupos de anticorpos específicos após um surto de herpes-zóster
 - Dispõe-se de vários testes, incluindo testes para IgG e IgM anti-VZV específicas. Um resultado positivo de IgM ou um aumento de 4 vezes ou mais nos títulos de IgG anti-VZV ou nos títulos de anticorpos totais em amostras das fases aguda e convalescente são diagnósticos de infecção pelo VZV. Pode-se deduzir a infecção fetal silenciosa pela persistência de títulos positivos de VZV depois de 8 meses de vida
 - O ensaio do anticorpo fluorescente contra o antígeno de membrana (FAMA) constitui o teste mais sensível, quando disponível, para documentar a imunidade após infecção natural ou vacinação. A detecção de anticorpos anti-VZV no LCS é diagnóstica de meningite asséptica, mesmo na ausência de lesões cutâneas
- Histologia: a demonstração de antígeno específico do VZV por coloração imunofluorescente das células de lesões vesiculares é diagnóstica de infecção aguda pelo VZV e é mais sensível do que a cultura viral. O teste do anticorpo fluorescente direto (AFD) possibilita o estabelecimento rápido do diagnóstico
- Principais exames: em geral, não há necessidade de exames laboratoriais essenciais, a não ser que haja doença grave. Pode ocorrer hepatite clínica ou subclínica nas infecções primárias ou sistêmicas por VZV. A elevação das transaminases, sem hiperbilirrubinemia, é típica. Em geral, a contagem de leucócitos está diminuída, com linfocitose absoluta e relativa no estágio inicial da infecção primária. Pode ocorrer trombocitopenia, particularmente na doença grave
- Achados do LCS: em pacientes com complicações da infecção pelo VZV no SNC, os parâmetros do LCS estão habitualmente normais ou apenas discretamente anormais. Em 40% dos pacientes com herpes-zóster, observa-se aumento das células no LCS (< 300 células mononucleares/ $\mu\ell$).

■ Outros vírus

Caxumba

► Definição

- A caxumba é habitualmente uma infecção viral discreta e autolimitada, causada pelo vírus da caxumba. Esse vírus é extremamente contagioso e transmitido por perdigotos respiratórios
- Os seres humanos constituem o único reservatório natural, e as crianças, particularmente na era da pré-vacinação, foram os principais alvos de infecção. A incidência da caxumba teve um declínio $> 99\%$ desde a introdução da vacina de vírus vivo, em 1967.

► Quando suspeitar

- Após a exposição, observa-se um período de 1 a 2 semanas de incubação, seguido do aparecimento de sinais e sintomas prodrômicos. Os sinais e sintomas prodrômicos são inespecíficos e consistem em febre, mal-estar, mialgias, anorexia e cefaleia. Em 95% dos pacientes, são observadas tumefação e dor à palpação características das glândulas parótidas. A tumefação das parótidas pode durar de 7 a 10 dias. Pode ocorrer doença sutil em uma minoria de pacientes, habitualmente adultos, que consiste em sinais e sintomas predominantemente respiratórios. A eliminação do vírus e a transmissão secundária começam durante o período prodrômico e alcançam o seu auge nos dias que antecedem o aparecimento da parotidite
- A caxumba está associada a várias situações comuns
 - Até 10% dos pacientes desenvolvem meningite asséptica sintomática, com sinais e sintomas típicos de cefaleia, rigidez discreta da nuca e febre baixa
 - Geralmente, o perfil do LCS exhibe pleocitose, com predomínio de linfócitos, nível normal ou discretamente elevado de proteínas e nível de glicose normal ou discretamente diminuído. A recuperação completa sem qualquer sequela é a regra. Em menos de 0,1% dos pacientes, ocorre encefalite por caxumba, com febre e nível alterado de consciência, crises convulsivas, paralisia, ataxia ou outras anormalidades do SNC. Vinte a 60% dos pacientes não apresentam parotidite. A contagem de leucócitos no sangue periférico está habitualmente normal. Uma discreta pleocitose mononuclear do LCS é típica (em média, 250 células/ $\mu\ell$); o nível de proteína está habitualmente normal ou exhibe discreta elevação (≤ 100 mg/d ℓ). A concentração de glicose está habitualmente normal, porém diminuída em $\leq 29\%$ dos casos
 - Amostras de soro e de LCS coletadas simultaneamente mostram um aumento no índice de anticorpos IgG anticaxumba (em 83% dos pacientes) e no índice de anticorpos IgM anticaxumba (em cerca de 67% dos pacientes com IgM no LCS). Detecta-se Ig oligoclonal no LCS em 90% dos casos. O vírus pode ser isolado do LCS por cultura. Foi relatado que a PCR possibilita o estabelecimento de um diagnóstico mais rápido e mais sensível em comparação com a cultura. A recuperação é habitualmente completa
 - A surdez neurosensorial, com sinais e sintomas vestibulares ocasionais, representa uma complicação bem documentada da caxumba
 - A orquite, que se manifesta por febre alta e dor testicular intensa com tumefação dos testículos e do escroto, ocorre em 30 a 40% dos homens pós-puberais com caxumba. Normalmente, ocorrem sinais e sintomas cerca de 10 dias após o início da parotidite. Pode haver comprometimento unilateral ou bilateral. Tipicamente, a contagem de leucócitos e a VHS estão elevadas. A esterilidade completa é rara após a orquite por caxumba, porém pode-se observar redução da fertilidade em uma minoria dos pacientes. Ocorre ooforite em 5 a 10% das mulheres pós-puberais
 - Outras complicações incomuns da caxumba incluem artrite, pancreatite e miocardite. A caxumba em gestantes não está associada a anomalias congênitas.

► Achados laboratoriais

- Cultura viral: o vírus da caxumba pode ser isolado da saliva, da urina ou do LCS em uma fase inicial da doença aguda. Em geral, utiliza-se a cultura viral para infecções complicadas, ou quando é necessário isolar um vírus, como na investigação epidemiológica
- Sorologia: método diagnóstico comumente usado e custo-efetivo. A caxumba é confirmada por um resultado positivo da IgM específica ou por uma mudança significativa dos títulos de IgG específica nas amostras de soro das fases aguda e convalescente (2 a 4 semanas após o início agudo). Em geral, a IgM alcança um pico aproximadamente no 7º dia de doença aguda e persiste por 6 semanas ou mais. A resposta da IgM pode estar atenuada em pacientes previamente imunizados, e a obtenção de um resultado negativo não exclui a possibilidade de infecção por caxumba nessa população. Em geral, os níveis detectáveis de IgG alcançam um pico com 2 a 4 semanas e persistem por vários anos
- Diagnóstico molecular: PCR em tempo real para sequências específicas do vírus da caxumba demonstrou melhorar a detecção da encefalite por caxumba, porém não se dispõe de *kits* aprovados pela FDA
- Principais exames: a contagem de leucócitos e a VHS estão normais na infecção aguda. Pode-se observar discreta linfocitose relativa. Os níveis séricos e urinários de amilase estão aumentados durante a 1ª semana de parotidite; conseqüentemente, um aumento nem sempre indica pancreatite. O nível sérico de lipase

está normal.

Norovírus (agente de Norwalk), gastroenterite por

► Definição

- O *norovírus* foi identificado como importante causa de gastroenterite epidêmica e endêmica. O agente Norwalk foi descoberto por imunomicroscopia eletrônica de amostras de fezes de pacientes com diarreia. Subsequentemente, esses vírus foram classificados com técnicas moleculares com membros da família Caliciviridae. O vírus é não envelopado e apresenta um genoma constituído por um único RNA de filamento positivo. A diversidade genética e imunológica nos vírus isolados de amostras clínicas é significativa
- Acredita-se que o ser humano seja o único hospedeiro do norovírus. Ocorrem infecções no mundo inteiro, acometendo indivíduos de todas as idades. A principal via de transmissão é orofecal. Novos métodos de avaliação demonstraram que os norovírus foram responsáveis por uma maioria significativa de epidemias de gastroenterite no passado, nas quais não foi possível determinar um agente etiológico específico.

► Quando suspeitar

- Surto da doença têm sido associados a uma ampla variedade de exposições, incluindo creches, instituições de cuidados prolongados, viagens de cruzeiros e restaurantes. Os indivíduos que vivem em condições aglomeradas correm alto risco
- Em geral, a doença clínica caracteriza-se pelo início abrupto de vômitos e/ou diarreia 10 h a 2 dias após a exposição. É comum haver cólica abdominal. Com frequência, os pacientes apresentam sinais e sintomas inespecíficos, incluindo febre baixa, cefaleia, mialgias e fadiga. A doença é autolimitada na maioria dos pacientes, com resolução espontânea depois de vários dias. Doença sintomática prolongada e mais grave ocorre em crianças pequenas, idosos e indivíduos imunocomprometidos.

► Achados laboratoriais

Como a maioria dos pacientes apresenta doença relativamente discreta e autolimitada, não são necessários exames complementares específicos. Exames complementares podem ser necessários quando os pacientes apresentam doença grave ou para estabelecer a causa de um surto

- Teste molecular: PCR em tempo real surgiu como ensaio mais usado para o diagnóstico da infecção por *norovírus*. O RNA específico do vírus pode ser detectado por várias semanas após o início da doença. Não se dispõe de teste molecular aprovado pela FDA
- Ensaio para detecção de antígeno. Foi descrito o uso de reagente antissoro contra antígenos virais recombinantes, porém a sensibilidade dos ensaios disponíveis é relativamente baixa.

Papilomavírus, infecções por

► Definição

- Os papilomavírus são vírus de DNA sem envelope que provocam um espectro de doenças do tecido epitelial, cuja gravidade varia desde verrugas plantares benignas até cânceres do sistema genital. Os papilomavírus exibem distribuição disseminada em hospedeiros vertebrados, porém os vírus individuais são muito específicos quanto à espécie
- Os HPV apresentam um genoma de DNA de filamento duplo circular não segmentado e superespiralado. São classificados com base no genótipo, e os diferentes genótipos estão associados a doenças clínicas distintas (Tabela 13.1).

► Quando suspeitar

- Três tipos de verrugas são mais usuais: comuns, plantares e planas
 - As verrugas comuns ocorrem frequentemente em grupos e consistem em pápulas hiperkeratóticas redondas, que aparecem habitualmente no dorso das mãos ou nos dedos das mãos. Essas verrugas são indolores
 - As verrugas plantares são habitualmente solitárias e ocorrem em locais de sustentação do peso nos pés. As verrugas plantares são circulares e, em geral, exibem um anel ceratótico que circunda uma região central áspera e salpicada escura. São profundas e habitualmente dolorosas
 - As verrugas planas ocorrem habitualmente como múltiplas pápulas lisas e indolores na face ou nas mãos; os pacientes imunocomprometidos correm risco aumentado de ocorrência e gravidade de verrugas cutâneas. Nos pacientes imunocompetentes, as verrugas cutâneas geralmente regredem de modo espontâneo
- As infecções dos tecidos epiteliais escamosos da região anogenital por papilomavírus são responsáveis por verrugas e carcinomas genitais. Essas infecções são basicamente DST e o risco de infecção está fortemente relacionado com a quantidade de parceiros sexuais durante a vida do paciente e com a história de outras DST. A maioria das infecções é contraída na adolescência e no início da 3ª década de vida
 - Os condilomas acuminados são múltiplas pápulas hiperkeratóticas, que apresentam superfícies irregulares. Grupos de verrugas venéreas podem coalescer, formando placas com aparência de calçada de paralelepípedos. As verrugas podem ocorrer em qualquer área genital, incluindo a parte distal da uretra. Nos homens, as lesões aparecem habitualmente no corpo do pênis. Nas mulheres, a maioria das verrugas aparece no introito posterior. As verrugas também são encontradas nas superfícies anal e perianal. Em geral, as verrugas genitais são assintomáticas, porém os pacientes podem se queixar de prurido ou de dor em caráter de queimação
 - As infecções anogenitais por papilomavírus estão associadas à transformação maligna. De modo global, o HPV-16 e o HPV-18 são os genótipos mais fortemente associados ao carcinoma de colo uterino invasivo, porém existe uma variabilidade nos genótipos menos frequentemente associados a câncer de colo uterino em diferentes regiões geográficas.

Tabela 13.1

Associações entre genótipos dos papilomavírus humanos (HPV) específicos e doenças.

Lesão	Tipo de HPV comum
Verrugas comuns	1, 2, 4
Verrugas plantares	1, 2
Verrugas planas	3, 10
Verrugas das mãos de açougueiro	2, 7
Epidermodisplasia	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17
Papilomas respiratórios, recorrentes	6, 11
Verrugas genitais, de baixo risco	6, 11, 26, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 62, 66
Verrugas genitais, de risco moderado	33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 68
Verrugas genitais, de alto risco	16, 18, 31, 45

► Achados laboratoriais

As verrugas cutâneas são, em sua maioria, diagnosticadas clinicamente, não havendo necessidade de confirmação laboratorial específica. O diagnóstico de infecções por papilomavírus de localização anogenital e em outros locais frequentemente pode ser estabelecido em bases clínicas, porém pode ser necessário um exame complementar específico

- Cultura: o isolamento do HPV por cultura ainda não está disponível
- Sorologia: não é clinicamente útil para o diagnóstico de infecção por HPV

- Exame citológico ou histológico: essas técnicas podem ser consideradas como o padrão-ouro para a confirmação de doença causada por HPV; entretanto, não possibilitam a determinação do tipo de HPV
- Ensaios de AAN: detecção mais sensível de infecção por HPV; podem fornecer informações sobre o genótipo (ou a categoria de risco) do vírus infectante se forem usados *primers* tipo-específicos. Existem vários ensaios aprovados pela FDA para a detecção do HPV.

Parvovírus B19 (eritema infeccioso, quinta doença da infância, anemia aplásica transitória)

► Definição

- Trata-se de um vírus de DNA de filamento simples, sem envelope. É a causa do exantema infantil eritematoso, o eritema infeccioso (quinta doença da infância). As infecções pelo parvovírus B19 ocorrem no mundo inteiro e causam doença endêmica e epidêmica
- Os seres humanos constituem o único hospedeiro natural do vírus, cujo principal alvo de infecção é a medula óssea. Pesquisas sorológicas demonstram que a infecção é comum. A infecção é habitualmente transmitida por perdigotos respiratórios.

► Quando suspeitar

- As infecções pelo parvovírus B19 ocorrem mais comumente em crianças
- A apresentação clássica consiste em exantema eritematoso confluyente, que acomete particularmente as bochechas com palidez perioral (aspecto de face esbofetada), com sinais e sintomas de síndrome viral, como febre, mal-estar, mialgias, cefaleia, tosse e faringite. Alguns pacientes apresentam artralgias. O exantema facial desaparece no decorrer de alguns dias, seguido por uma erupção cutânea rendilhada nos membros e no tronco. As complicações da infecção pelo parvovírus B19 são incomuns e consistem em hepatite, miocardite e meningoencefalite
- Os adultos com diagnóstico de infecção pelo parvovírus B19 apresentam, com mais frequência, síndrome viral e artropatia, sendo o exantema menos comum. As complicações da infecção pelo parvovírus durante a gravidez incluem hidropisia fetal e anemia congênita; detecta-se IgM específica no sangue do cordão umbilical. A infecção crônica pode causar anemia grave em indivíduos imunocomprometidos. Podem ocorrer aplasia eritroide pura e infecção persistente em pacientes com imunodeficiência ou anemias hemolíticas subjacentes, como doença falciforme, esferocitose hereditária, deficiência de piruvatoquinase e betatalassemia.

► Achados laboratoriais

- Sorologia: constitui o método diagnóstico habitual. Ocorre formação de IgM específica no estágio muito inicial da infecção, seguida por IgG. Os níveis de IgM começam a declinar depois de 1 a 2 meses, porém podem ser detectáveis durante 6 meses após a infecção aguda. Geralmente, os anticorpos IgG permanecem detectáveis por anos.

Rubéola

► Definição

- Causada por um vírus, a rubéola era também conhecida como terceira doença da infância. Esse vírus infecta principalmente as células epiteliais respiratórias. A infecção é transmitida por perdigotos respiratórios
- O vírus tem distribuição global, embora sua circulação endêmica tenha sido acentuadamente reduzida ou até mesmo eliminada em países com programas de vacinação disseminados. O ser humano se constitui como o único hospedeiro natural.

► Quando suspeitar

- A rubéola é habitualmente discreta e autolimitada. Tipicamente, a viremia ocorre depois de 5 a 7 dias, e a infecção clínica se manifesta aproximadamente 14 dias após a exposição, com síndrome “viral” inespecífica, incluindo febre, mal-estar, sinais e sintomas respiratórios discretos e linfadenopatia. O exantema não confluyente característico começa na face e, em seguida, espalha-se pelo tronco e pelos membros; desaparece em 3 a 5 dias. Até 50% das crianças infectadas podem permanecer assintomáticas
- A síndrome de rubéola congênita é causada pela infecção transplacentária do feto durante a fase virêmica da doença. A infecção materna no início da gestação está associada a uma doença mais grave (incidência de aproximadamente 80% com rubéola materna no 1º trimestre). Praticamente todos os sistemas orgânicos do feto são suscetíveis à infecção, que pode resultar em natimorto ou parto prematuro. As anomalias mais comuns consistem em defeitos cardíacos; cataratas e outros defeitos oculares; surdez; defeitos ósseos; hepatite; microcefalia e retardo mental; esplenomegalia e trombocitopenia. A artrite subaguda é uma complicação comum (70%) da infecção pelo vírus da rubéola em mulheres adultas. Os dedos das mãos, os punhos e os joelhos são as articulações mais acometidas, e os sinais e sintomas podem durar até 1 mês
- A rubéola é prevenível por vacinação, cujo objetivo principal é reduzir a incidência da síndrome congênita. A proteção proporcionada pela vacina pode diminuir com o passar do tempo; vacinas de melhor qualidade melhoraram a durabilidade da resposta imune. Desde 1993, 70% dos pacientes com rubéola estão no grupo de 15 a 39 anos de idade, refletindo esse declínio da imunidade. Por esse motivo, recursos significativos têm sido aplicados pela saúde pública para assegurar a vacinação de adolescentes, especialmente meninas.

► Achados laboratoriais

- Cultura: a detecção do vírus da rubéola em culturas celulares é lenta e constitui um desafio técnico. Há pouco CTE nas linhagens celulares. A existência do vírus da rubéola pode ser deduzida por ensaios de interferência, como inibição da superinfecção enteroviral de linhagens celulares infectadas pelo vírus da rubéola de uma amostra. Para a confirmação, são usadas técnicas de neutralização ou imunocoloração específicas para a rubéola
- Sorologia: as provas sorológicas são as mais usadas para documentar a rubéola
 - A infecção é confirmada pela demonstração de uma reação positiva de IgM específica (infecção primária aguda) ou por uma alteração nos títulos de anticorpos IgG específica em amostras de soro das fases aguda (7 a 10 dias) e convalescente (14 a 21 dias). Os anticorpos IgG são detectados e alcançam um pico alguns dias após o aparecimento do exantema; em seguida, os títulos caem rapidamente abaixo dos níveis detectáveis depois de aproximadamente 8 semanas. Em geral, a IgG aparece em torno de 2 semanas após o início do exantema e permanece habitualmente detectável durante toda a vida, porém em títulos mais baixos
 - Na infecção congênita, a IgM pode ser detectada por ocasião do nascimento e persiste por ≤ 6 meses em $> 90\%$ dos lactentes. Durante os primeiros 6 meses de vida, a IgM constitui o melhor teste para o diagnóstico de infecção congênita ou recente. Depois de 7 meses de idade, deve-se verificar a persistência da IgG. A IgG aparece 15 a 25 dias depois da infecção e > 25 a 50 dias após a vacinação; $< 33\%$ dos indivíduos não apresentam IgG detectável depois de 10 anos. A ausência de IgG em lactentes descarta o diagnóstico de infecção congênita.

Sarampo

► Definição

- É causado pelo vírus do sarampo, que pertence à família Paramyxoviridae, gênero *Morbillivirus*. Trata-se de um vírus de RNA de filamento simples
- O vírus é transmitido por perdigotos respiratórios e infecta as células epiteliais das vias respiratórias de indivíduos expostos. O sarampo é extremamente contagioso, e os surtos são bem documentados. A doença é prevenível por vacinação. Infecções importadas são transmitidas a indivíduos não imunizados em regiões com baixas taxas endêmicas
- Trata-se de uma doença de notificação compulsória.

► Quando suspeitar

- A doença clínica desenvolve-se depois de um período de incubação de 10 a 14 dias. No sarampo típico, o exantema morbiliforme característico aparece depois de 4 a 5 dias de sinais e sintomas prodrômicos, que consistem em tosse, coriza e conjuntivite, com febre e mal-estar. Pode ocorrer linfadenopatia local. As manchas de Koplik, que constituem o enantema característico, aparecem na mucosa bucal 1 ou 2 dias antes da ocorrência do exantema. Esse último aparece, inicialmente, atrás das orelhas e na testa, e espalha-se para o tronco e os membros nos vários dias que se seguem. Ocorrem otite média, diarreia e pneumonite com relativa frequência no sarampo não complicado
- As gestantes correm risco de pneumonia associada ao sarampo mais grave. Embora não esteja associado a anomalias congênitas, o sarampo pode ser transmitido ao feto, e os recém-nascidos podem desenvolver infecção clínica discreta a grave. Os pacientes com defeitos da imunidade celular são suscetíveis à pneumonia grave pelo vírus do sarampo e à encefalite progressiva, com corpúsculos de inclusão típicos nos neurônios e nas células gliais
- As complicações neurológicas são incomuns em pacientes com imunidade normal, porém a encefalopatia pós-infecciosa por sarampo e a pan-encefalite esclerosante subaguda (PEES) constituem raras complicações do sarampo
 - A encefalomielite pós-infecciosa aguda, que representa uma reação autoimune, ocorre habitualmente na semana que se segue ao aparecimento do exantema. Os pacientes apresentam cefaleia, irritabilidade e alteração do estado mental, evoluindo para crises convulsivas, obnubilação e coma. No LCS, observam-se pleocitose linfocítica e elevação do nível de proteínas. A taxa de mortalidade alcança 20%, e muitos sobreviventes exibem sequelas neurológicas
 - A PEES é uma complicação neurológica progressiva com alta taxa de mortalidade, em geral, ocorre 5 a 10 anos após o sarampo primário. A PEES é mais comum quando a infecção primária ocorre antes dos 2 anos de idade. O início é sutil, com alterações da personalidade, declínio da função intelectual e perda da coordenação, geralmente com evolução inexorável. A morte ocorre habitualmente dentro de vários anos após o início. São observadas alterações eletroencefalográficas características (complexos de Rodermacker). A análise do LCS revela bandas oligoclonais e produção intratecal de anticorpos específicos contra o vírus do sarampo.

► Achados laboratoriais

- Cultura viral: o vírus do sarampo pode ser isolado em culturas celulares de amostras de secreções respiratórias, nasofaríngeas, conjuntivais, de sangue ou urina
- Patologia/citologia: as células epiteliais das vias respiratórias, da conjuntiva ou da urina (doença no estágio inicial) ou de tecidos infectados (doença aguda ou crônica) podem ser coradas para revelar células gigantes multinucleadas com corpúsculos de inclusão intranucleares e citoplasmáticos
- Sorologia: o diagnóstico da maioria das infecções é sorológico no contexto de achados clínicos típicos
 - A detecção de IgM específica contra o vírus do sarampo ou uma elevação de 4 ou mais vezes da IgG específica contra o vírus do sarampo em amostras pareadas de soro das fases aguda e convalescente estabelece o diagnóstico
 - Títulos de anticorpos IgG aparecem na semana após o início do exantema e, em geral, alcançam um pico no primeiro mês após o aparecimento do exantema. Em geral, os anticorpos IgG podem ser detectados na 1ª semana de infecção e tornam-se indetectáveis depois de 2 meses
- AAN: mostra-se particularmente útil no diagnóstico da infecção do SNC em pacientes imunocomprometidos.

Varíola (vírus da varíola)

► Definição

- A doença é causada pelo vírus da varíola. Historicamente, a varíola era uma infecção viral extremamente infecciosa associada a morbidade e mortalidade significativas. Os seres humanos constituem o principal hospedeiro natural do vírus da varíola
- Um esforço global e agressivo de vacinação erradicou a varíola em 1980
- Como a taxa de complicações da vacinação contra a varíola com o uso do vírus vacínia é relativamente alta, a vacinação disseminada não é mais praticada, resultando em um suposto retorno de suscetibilidade disseminada a essa doença. Lamentavelmente, o vírus da varíola desenvolvido em laboratório passou a ser considerado como uma arma, e esse vírus representa um dos agentes potenciais mais temidos de bioterrorismo
- Qualquer paciente sob suspeita de varíola precisa ser imediatamente isolado e a notificação tem de ser enviada à secretaria municipal de saúde. Avaliação do caso, conduta e exames complementares serão orientados pelo Ministério da Saúde.

► Quando suspeitar

- Em geral, a varíola é contraída pela inalação de secreções infecciosas, que constitui a provável via de transmissão para bioterrorismo. O aparecimento de exantema é precedido de febre com picos de temperatura, cefaleia e mal-estar. O exantema típico aparece cerca de 10 dias após a exposição e regride em 4 a 5 semanas nos sobreviventes. O exantema evolui de máculas para pápulas e pústulas umbilicadas. Com 2 a 3 semanas, a resposta imune do hospedeiro resulta em formação de crosta sobre as pústulas e cicatrização das lesões. As cicatrizes, particularmente na face, são comuns nos sobreviventes
- A varíola distingue-se da varicela pela maior toxicidade dos pacientes e pelo padrão de exantema. Na varíola, as lesões cutâneas aparecem de modo simultâneo e são mais proeminentes na face e parte distal dos membros, ao passo que, na varicela, as lesões cutâneas aparecem em ondas, resultando em lesões de diferentes estágios em qualquer momento específico; além disso, as lesões aparecem inicialmente no tronco e propagam-se de modo centrífugo para a face e os membros. Foi descrita uma rara forma hemorrágica de varíola, mais comumente em gestantes, com exantema petequial, hemorragia, toxicidade grave e alta taxa de mortalidade. Pacientes previamente vacinados com declínio da imunidade desenvolveram doença discreta, com algumas lesões cutâneas que regrediram rapidamente.

► Leitura sugerida: vírus patogênicos

Arvin AM. Varicella-Zoster virus. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9:361–381.

Bonnez W. Chapter 28 Papillomavirus. In Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. Papillomavirus in Clinical Virology. 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 2009.

Cohen, JI. Epstein-Barr virus Infection. *N Engl J Med.* 2000;343:481–492.

Corey L, Wald A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med.* 2009;361:1376–1385.

Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:76–98.

Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2009;361:1776–1785.

Gnann JW, Whitley RJ. Herpes zoster. *N Engl J Med.* 2002;347:340–346.

Guatelli JC, Siliciano RF, Kuritzkes DR, Richman DD. Human Immunodeficiency Virus. In Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*, 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 2009.

Howley PM, Lowy DR. Chapter 62 Papillomaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

Kimberlin DW, Rouse DJ. Genital herpes. *N Engl J Med.* 2004;350:1970–1977.

Kimberlin DW. Chapter 55, Rubella virus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*. 3rd ed. Washington DC: ASM Press; 2009.

Knuchel MC, Jullu B, Shah C, et al. Adaptation of the ultrasensitive HIV-1 p24 antigen assay to dried blood spot testing. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44:247–253.

Lambert JS, Harris DR, Stiehm ER, et al. Performance characteristics of HIV-1 culture and HIV-1 DNA and RNA amplification assays for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;34: 512–519.

Lane JM, Ruben FL, Neff JM, Millar JD. Complications of smallpox vaccination 1968; national survey in the United States. *N Engl J Med.* 1969;281:1201–1208.

Markowitz LE, Preblud SR, Orenstein WA, et al. Patterns of transmission in measles outbreaks in the United States, 1985–1986. *N Engl J Med.* 1989;320:75–81.

Poggio GP, Rodriguez C, Cisterna C, et al. Nested PCR for rapid detection of mumps virus in cerebrospinal fluid from patients with neurological diseases. *J Clin Microbiol.* 2000;38:274–278.

Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med.* 2004;350:586–597.

Distúrbios Respiratórios, Metabólicos e Acidobásicos

L.V. Rao e Michael J. Mitchell

► DISTÚRBIOS ACIDOBÁSICOS, 900

- Acidose láctica, 900
- Acidose metabólica, 901
- Acidose respiratória, 902
- Alcalose metabólica, 902
- Alcalose respiratória, 904
- Análise dos distúrbios acidobásicos, 905
- Distúrbios acidobásicos mistos, 909
- Sistemas respiratório e metabólico na regulação acidobásica, 910
- Sistemas tampão, 910

► DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS, 911

- Dispneia, 911
- Doenças pulmonares associadas à dispneia, 912
 - Doença dos legionários, 912
 - Infecções fúngicas, 913
- Doenças pulmonares não infecciosas associadas à dispneia, 914
 - Asma, 914
 - Carcinoma do pulmão, 915
 - Derrame pleural, 916
 - Doença pulmonar obstrutiva crônica, 920
 - Embolia pulmonar, 921
 - Fibrose cística, 922
 - Insuficiência cardíaca, 923
 - Pneumonite química, 924
 - Pneumopatias fármaco-induzidas, 924
 - Tosse, 925
- Doenças associadas à tosse, 926
 - Coqueluche, 926
 - Laringotraqueíte (crupe), 926
 - Síndrome de tosse das vias respiratórias superiores, 927
- Infecções das vias respiratórias inferiores, 928
 - Bronquiolite, 928
 - Pneumonia bacteriana, 928
 - Pneumonia por aspiração, 929
 - Pneumonia por *Pneumocystis*, 930
 - Pneumonia viral, 931
 - Tuberculose pulmonar, 932
 - Doença primária, 932

► DOENÇAS DO NARIZ E DA FARINGE, 932

- Difteria, 932
- Faringite, 934
- Resfriado, 935
- Rinite alérgica, 936

► DICAS, 937

► DISTÚRBIOS ACIDOBÁSICOS

► Definição

- Os distúrbios do equilíbrio acidobásico geralmente são observados em pacientes com doenças clínicas ou cirúrgicas, agudas ou complicadas. A concentração plasmática do íon hidrogênio (pH^+) é muito baixa (cerca de $40 \text{ nmol}/\ell$) e mantida constante dentro de um intervalo estreito por:
 - Excreção pulmonar de CO_2
 - Excreção renal de H^+
- A cada dia o metabolismo endógeno produz cerca de 15.000 mmol de CO_2 que, depois, são excretados pelos pulmões. Do mesmo modo, a dieta normal gera 50 a 100 mmol de H^+ por dia, oriundo principalmente do metabolismo de aminoácidos que contêm enxofre. A manutenção de nível estável de H^+ é necessária para a função celular normal, visto que pequenas oscilações da concentração têm efeitos importantes sobre a atividade de enzimas celulares. Há um intervalo relativamente estreito de concentração extracelular (16 a $160 \text{ nmol}/\ell$: pH $7,8$ a $6,8$) compatível com a vida. As variações de H^+ não são lineares; portanto, a medida do pH mascara a magnitude dos distúrbios acidobásicos.

Acidose láctica

- Indica hipoperfusão aguda e hipoxia tecidual
- Deve ser considerada sempre que houver acidose metabólica com aumento do HA ($> 15 \text{ mmol}/\ell$)
- O diagnóstico é confirmado por exclusão de outras causas de acidose metabólica e nível sérico de lactato $\geq 5 \text{ mmol}/\ell$ (limite máximo normal = $1,6$ no plasma e

1,4 no sangue total). Há considerável variação na literatura sobre os limites de lactato sérico e de pH que definem a acidose láctica

- Na acidose láctica, o aumento do HA geralmente é maior que a diminuição de HCO_3^- , ao contrário da cetoacidose diabética (CAD), na qual o aumento do HA é idêntico à diminuição de HCO_3^-
- Exclusão de outras causas por:
 - Níveis séricos normais de creatinina e ureia (a elevação do ácido acetoacético [mas não do ácido beta-hidroxibutírico] causa falsa elevação de creatinina por ensaio colorimétrico)
 - Hiato osmolar $< 10 \text{ mOsm}/\ell$
 - Reação de nitroprussiato negativa (o teste de nitroprussiato para cetoacidose mede o ácido acetoacético, mas não o ácido β -hidroxibutírico; assim, o teste de cetonas no sangue pode ser negativo na CAD)
 - Urina negativa para cristais de oxalato de cálcio
 - Ausência de ingestão conhecida de substâncias tóxicas
 - Achados laboratoriais causados por distúrbios de base (p. ex., diabetes melito [DM], insuficiência renal)
- Exames laboratoriais de monitoramento da terapia:
 - pH arterial, P_{CO_2} , HCO_3^- , eletrólitos séricos a cada 1 a 2 h até que a condição do paciente seja estável
 - Dosagem de eletrólitos na urina a cada 6 h
- Distúrbios metabólicos ou respiratórios associados ou compensatórios (p. ex., hiperventilação ou alcalose respiratória) podem resultar em pH normal
- O tipo A é causado por hipoxia tecidual (p. ex., hemorragia aguda, anemia grave, choque, asfixia), corrida em maratonas, crises convulsivas
- O tipo B sem hipoxia tecidual é causado por:
 - Distúrbios comuns (p. ex., DM, uremia, hepatopatia, infecções, neoplasias malignas, alcaloses)
 - Fármacos e toxinas (p. ex., etanol, metanol, etilenoglicol, salicilatos, metformina)
 - Anormalidades enzimáticas hereditárias (p. ex., acidemia metilmalônica, acidúria propiônica, defeitos da oxidação de ácidos graxos, deficiência de piruvato desidrogenase, deficiência de piruvato carboxilase, deficiência múltipla de carboxilase, doença por armazenamento de glicogênio do tipo I)
 - Outros (p. ex., inanição, síndrome do intestino curto)
- Com quadro clínico típico (início agudo após náuseas e vômito, estado de consciência alterado, hiperventilação, alta mortalidade)
- Diminuição do nível sérico de bicarbonato
- Baixo pH sérico, geralmente 6,98 a 7,25
- Aumento da concentração sérica de potássio, geralmente 6 a 7 mmol/ℓ
- Nível sérico de cloreto normal ou baixo com aumento do HA
- Aumento do nível sérico de fósforo. A razão fósforo:creatinina > 3 indica acidose láctica isolada ou como componente de outra acidose metabólica
- A quantidade de leucócitos está elevada (às vezes até níveis leucemoides)
- O aumento do nível sérico de ácido úrico é frequente (até 25 $\text{mg}/\text{d}\ell$ na acidose láctica)
- Aumento dos níveis séricos de AST, LD e fósforo.

Acidose metabólica

► Com hiato aniônico aumentado ($\text{HA} > 15 \text{ mmol}/\ell$)

- Acidose láctica – causa mais comum de acidose metabólica com aumento do HA (frequentemente $> 25 \text{ mmol}/\ell$) (ver seção anterior)
- Insuficiência renal ($\text{HA} < 25 \text{ mmol}/\ell$)
- Cetoacidose
 - DM (HA frequentemente $> 25 \text{ mmol}/\ell$)
 - Associada ao abuso de álcool (HA frequentemente de 20 a 25 mmol/ℓ)
 - Inanição (HA geralmente de 5 a 10 mmol/ℓ)
- Substâncias químicas
 - Intoxicação por salicilato (HA frequentemente de 5 a 10 mmol/ℓ ; maior em crianças)
 - Intoxicação por metanol (HA frequentemente $> 20 \text{ mmol}/\ell$)
 - Intoxicação por etilenoglicol (HA frequentemente $> 20 \text{ mmol}/\ell$)
 - Para-aldeído (HA frequentemente $> 20 \text{ mmol}/\ell$).

► Com intervalo aniônico normal: acidose metabólica hiperclorêmica

Nível sérico de potássio diminuído

- Acidose tubular renal (ATR)
- Adquirida (p. ex., substâncias químicas, hipercalcemia)
- Hereditária (p. ex., cistinose, doença de Wilson)
- Inibidores da anidrase carbônica (p. ex., acetazolamida, mafenida)
- Aumento da perda de líquidos corporais alcalinos (p. ex., diarreia, perda de líquidos pancreáticos ou biliares)
- Derivação ureteral (p. ex., bexiga ou ureter ileal, ureterossigmoidostomia).

Nível sérico de potássio normal ou aumentado

- Hidronefrose
- Insuficiência renal inicial
- Administração de HCl (p. ex., cloreto de amônio)
- Hipoadrenalismo (difuso, zona glomerulosa ou hiporreninemia)
- Resistência renal à aldosterona
- Intoxicação por enxofre.

Achados diagnósticos

- O pH sérico está diminuído ($< 7,3$)

- O nível de CO_2 plasmático total está diminuído; $< 15 \text{ mmol}/\ell$ praticamente exclui alcalose respiratória
- O nível sérico de potássio geralmente está aumentado; está diminuído na ATR, diarreia ou inibição da anidrase carbônica; também há aumento do nível sérico de cloreto
- A azotemia sugere acidose metabólica por insuficiência renal
- A urina é muito ácida (pH 4,5 a 5,2) se a função renal for normal
- Na avaliação de distúrbios acidobásicos, deve-se calcular o HA (ver comentário anterior).

Acidose respiratória

- Os achados laboratoriais são diferentes em distúrbios agudos e crônicos.

► Acidose respiratória aguda

- Causada por diminuição da ventilação alveolar, que prejudica a excreção de CO_2 :
 - Cardiopulmonar (p. ex., pneumonia, pneumotórax, edema pulmonar, aspiração de corpo estranho, laringospasmo, broncospasmo, ventilação mecânica, parada cardíaca)
 - Depressão do SNC (p. ex., anestesia geral, substâncias químicas, traumatismo encefálico, infecção)
 - Neuromuscular (p. ex., síndrome de Guillain-Barré, hipopotassemia, crise miastênica)
- A acidose é intensa (pH 7,05 a 7,10), mas a concentração de HCO_3^- é de apenas 29 a 30 mmol/ℓ
- A acidose mista grave é comum na parada cardíaca, quando a insuficiência respiratória e circulatória causa acidose respiratória acentuada e acidose láctica intensa.

► Acidose respiratória crônica

- Causada por distúrbios obstrutivos ou restritivos crônicos
- Doença neurológica (p. ex., poliomielite)
- Doença muscular (p. ex., miopatia)
- Distúrbio do SNC (p. ex., tumor encefálico)
- Restrição torácica (p. ex., musculoesquelética, esclerodermia, síndrome de Pickwick)
- Doença pulmonar (p. ex., pneumonia prolongada, hipoventilação alveolar primária)
- A acidose geralmente não é grave
- Atenção aos distúrbios acidobásicos mistos comuns (p. ex., acidose respiratória crônica com hipercapnia aguda decorrente de infecção aguda, como bronquite ou pneumonia)
- A superposição de alcalose metabólica (p. ex., por diuréticos ou vômito) pode exacerbar a hipercapnia.

Alcalose metabólica

► Causas

- Perda de ácido:
- Vômito, aspiração gástrica, fístula gastrocólica
- Diarreia na mucoviscidose (rara)
- Adenoma viloso do cólon
- Acidúria secundária à depleção de potássio
- Excesso de base causado por administração de:
- Antiácidos absorvíveis (p. ex., bicarbonato de sódio; síndrome leite-álcali)
- Sais de ácidos fracos (p. ex., lactato de sódio, citrato de sódio ou potássio)
- Algumas dietas vegetarianas
- Citrato por transfusões de grande volume de sangue
- Depleção de potássio (que causa a entrada de sódio e H^+ nas células):
- Perda GI (p. ex., diarreia crônica)
- Deficiência da ingestão de potássio (p. ex., anorexia nervosa, líquidos IV sem suplementação de potássio para tratamento de vômito ou no pós-operatório)
- Diurese (p. ex., mercuriais, tiazídicos, diurese osmótica)
- Depleção de volume extracelular e depleção de cloreto
- Desidratação, com redução do volume intracelular e consequente estimulação da aldosterona, que causa excreção de potássio e H^+
- Todas as formas de excesso de mineralocorticoides (p. ex., aldosteronismo primário, síndrome de Cushing, administração de esteroides, grande quantidade de alcaçuz) que causam excreção de potássio e H^+
- Deposição de glicogênio
- Alcalose crônica
- Nefropatia com perda de potássio
- A própria hipoproteinemia pode causar alcalose não respiratória. A albumina diminuída de 1 $\text{g}/\text{d}\ell$ causa aumento médio do bicarbonato padrão de 3,4 mmol/ℓ , aparente excesso de base de +3,7 mmol/ℓ e diminuição do HA de cerca de 3 mmol/ℓ .

► Achados diagnósticos

- O pH sérico está aumentado ($> 7,60$ na alcalemia grave)
- O nível plasmático total de CO_2 está aumentado (bicarbonato $> 30 \text{ mmol}/\ell$)
- A P_{CO_2} está normal ou levemente aumentada
- pH e bicarbonato séricos acima do previsto pela P_{CO_2} (por nomograma)
- A hipopotassemia é um achado quase constante, e é a principal ameaça na alcalose metabólica
- O nível sérico de cloreto diminuído é relativamente menor que o nível de sódio
- Pode haver aumento do nível de ureia

- O pH da urina é $> 7,0$ ($\leq 7,9$) se a depleção de potássio não for acentuada e se não houver deficiência concomitante de sódio (p. ex., vômito). Na hipopotassemia grave ($< 2,0 \text{ mmol}/\ell$), a urina pode ser ácida na vigência de alcalose sistêmica
- Pacientes com alcalose metabólica podem apresentar depleção de volume e ser sensíveis ao cloreto ou apresentar expansão de volume e resistência ao cloreto
- Quando o nível de cloreto na urina é baixo ($< 10 \text{ mmol}/\ell$) e o paciente responde à administração de cloreto, as causas mais prováveis são a perda de suco gástrico, o tratamento com diuréticos ou o alívio rápido de hipercapnia crônica. A reposição de cloreto é concluída quando o nível de cloreto na urina continua $> 40 \text{ mmol}/\ell$
- Quando o nível de cloreto na urina é alto ($20 \text{ mmol}/\ell$) e o paciente não responde ao tratamento com NaCl, a causa mais provável é hiperadrenalismo ou deficiência grave de potássio
- Os mapas acidobásicos (Figura 14.1) são a solução gráfica da equação de Henderson-Hasselbalch, que prevê o valor de HCO_3^- para cada conjunto de coordenadas de pH/ P_{CO_2} . Possibilitam ainda a avaliação da constância da gasometria arterial e determinações por analisador automático, visto que elas podem determinar o conteúdo total de CO_2 , 95% do qual é HCO_3^-

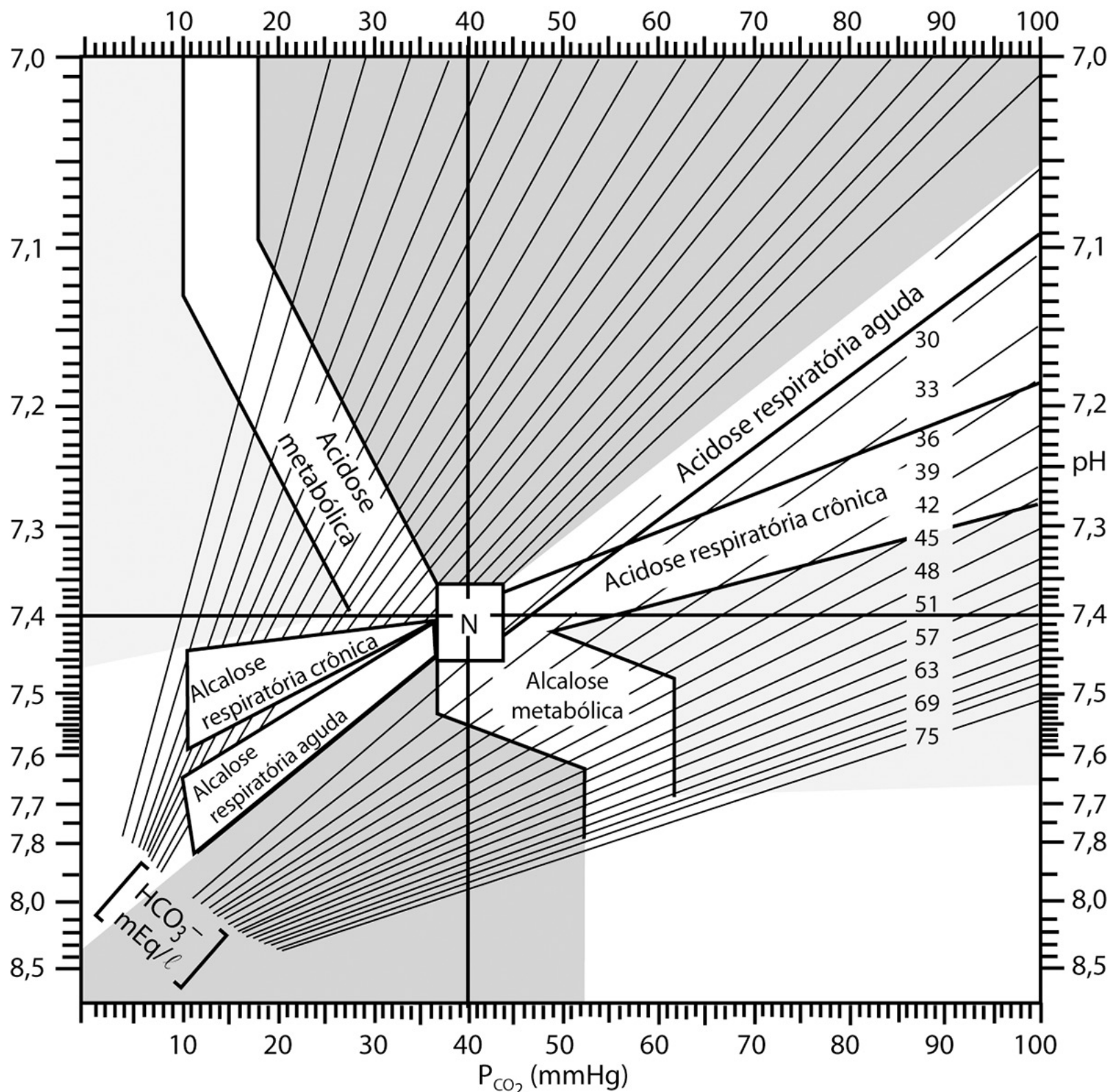


Figura 14.1 Mapa acidobásico. Os valores demarcados para cada distúrbio representam uma faixa de probabilidade de 95% de cada distúrbio *puro*. As coordenadas situadas fora dessas zonas sugerem distúrbios acidobásicos mistos. N = normal. (Adaptado de Goldberg M, Green SB, Moss ML *et al.* Computer-based instruction and diagnosis of acid-base disorders. JAMA. 1973; 223:269.)

- Esses mapas contêm faixas que mostram o intervalo de probabilidade de 95% dos valores para cada distúrbio. Se a coordenada pH/ P_{CO_2} estiver fora da faixa de segurança de 95%, o paciente tem pelo menos dois distúrbios acidobásicos
- Esses mapas são particularmente úteis quando não há suspeita clínica de um dos distúrbios acidobásicos. O fato de as coordenadas estarem dentro de uma faixa não é garantia de um distúrbio acidobásico simples.

Alcalose respiratória

- Alcalose respiratória é a diminuição da $\text{P}_{\text{CO}_2} < 38 \text{ mmHg}$.

► Causada por hiperventilação

- Distúrbios do SNC (p. ex., infecção, tumor, traumatismo, AVE, ansiedade-hiperventilação)
- Hipoxia (p. ex., grandes altitudes, desequilíbrio ventilação-perfusão)
- Cardiovascular (p. ex., ICC, hipotensão)
- Doença pulmonar (p. ex., pneumonia, embolia pulmonar, asma, pneumotórax)
- Substâncias químicas (p. ex., intoxicação por salicilato, metilxantinas, agonistas β -adrenérgicos)
- Metabólica (p. ex., acidose [diabética, renal, láctica], insuficiência hepática)
- Outros (p. ex., febre, gravidez, sepse por microrganismos gram-negativos, dor)
- Hiperventilação mecânica, circulação extracorpórea.

► Achados diagnósticos

- Hipocapnia aguda: geralmente apenas uma pequena diminuição da concentração plasmática de HCO_3^- e alcalose acentuada

- Hipocapnia crônica: geralmente apenas leve pH alcalino (em geral, não > 7,55).

Análise dos distúrbios acidobásicos (Tabela 14.1)

Tabela 14.1		Alterações acidobásicas metabólicas e respiratórias no sangue.		
	pH	P _{CO2}	HCO ₃ ⁻	
Acidose				
Metabólica aguda	D	N	D	
Metabólica compensada	N	D	D	
Respiratória aguda	D	A	N	
Respiratória compensada	N	A	A	
Alcalose				
Metabólica aguda	A	N	A	
Metabólica crônica	A	A	A	
Respiratória aguda	A	D	N	
Respiratória compensada	N	D	D	

D = diminuído; A = aumentado; N = normal.

- Ao analisar os distúrbios acidobásicos, é preciso ter em mente vários pontos:
- A determinação do pH e a gasometria arterial devem ser feitas de preferência no sangue arterial. O sangue venoso é inútil para avaliar a oxigenação ou se a perfusão é inadequada, mas oferece uma estimativa do estado acidobásico. O pH venoso é cerca de 0,03 a 0,04 menor que o arterial e a P_{CO2} normalmente é cerca de 3 a 4 mm maior
- Amostras de sangue devem ser imediatamente acondicionadas em gelo; um atraso, mesmo que de alguns minutos, causa resultados errados, sobretudo quando a contagem de leucócitos é alta
- A determinação de eletrólitos, pH e gases do sangue arterial deve ser feita em amostras de sangue obtidas simultaneamente, visto que o estado acidobásico pode ser muito instável (Tabela 14.2)

Tabela 14.2		Valores de eletrólitos séricos ilustrativos em vários distúrbios.			
Distúrbio	pH	HCO ₃ ⁻ (mEq/ℓ)	Potássio (mEq/ℓ)	Sódio (mEq/ℓ)	Cloreto (mEq/ℓ)
Normal	7,35 a 7,45	24 a 26	3,5 a 5,0	136 a 145	100 a 106
Acidose metabólica					
Acidose diabética	7, 2	10	5,6	122	80
Jejum	7, 2	16	5,2	142	100
Diarreia intensa	7, 2	12	3,2	128	96
Acidose hiperclorêmica	7, 2	12	5,2	142	116
Doença de Addison	7, 2	22	6,5	111	72
Nefrite	7, 2	8	4,0	129	90
Nefrose	7, 2	20	5,5	138	113
Alcalose metabólica					
Vômito	7, 6	38	3,2	150	94
Obstrução pilórica	7, 6	58	3,2	132	42
Obstrução duodenal	7, 6	42	3,2	138	49
Acidose respiratória	7, 1	30	5,5	142	80
Alcalose respiratória	7, 6	14	5,5	136	112

- Em geral, são indicadas determinações repetidas por causa da ocorrência de complicações, do efeito do tratamento e de outros fatores
- Na maioria dos casos, os distúrbios acidobásicos são mistos, não puros. Esses distúrbios mistos podem representar doenças simultâneas, complicações superpostas ao distúrbio primário ou no efeito do tratamento
- As alterações encontradas nas formas crônicas podem ser muito diferentes das alterações observadas nas formas agudas
- Na avaliação da hipoxemia, também é necessário conhecer a Hb ou o Ht do paciente e saber se estava respirando ar ambiente ou oxigênio no momento de coleta da amostra
- Não é possível interpretar a gasometria arterial sem informações clínicas sobre o paciente
- A compensação renal de um distúrbio respiratório é mais lenta (3 a 7 dias), porém mais efetiva que a compensação respiratória de um distúrbio metabólico, mas não compensa totalmente a pressão arterial de CO₂ (P_{aCO2}) > 65 mmHg, exceto se houver outro estímulo para retenção de HCO₃⁻. O mecanismo respiratório responde com rapidez, mas só elimina CO₂ suficiente para equilibrar a acidose metabólica mais leve (Tabela 14.3)
- O pH normal não garante a ausência de distúrbio acidobásico se a P_{CO2} não for conhecida
- O nível anormal de HCO₃⁻ indica problema metabólico, e não respiratório (Tabela 14.4; Figuras 14.2 e 14.3)

Tabela 14.3		Resumo dos distúrbios acidobásicos puros e mistos.		
	pH diminuído	pH normal	pH aumentado	
P _{CO2} aumentada	Acidose respiratória com ou sem alcalose metabólica incompletamente compensada ou acidose metabólica coexistente	Acidose respiratória e alcalose metabólica compensada	Alcalose metabólica com acidose respiratória incompletamente compensada ou acidose respiratória coexistente	
P _{CO2} normal	Acidose metabólica	Normal	Alcalose metabólica	
P _{CO2} diminuída	Acidose metabólica com alcalose respiratória incompletamente compensada ou alcalose respiratória coexistente	Alcalose respiratória e acidose metabólica compensada	Alcalose respiratória com ou sem acidose metabólica incompletamente compensada ou alcalose metabólica coexistente	

Adaptado de Friedman HH. *Problem-oriented medical diagnosis*. 3rd ed. Boston: Little, Brown; 1983.

Anormalidade acidobásica	Resposta imediata (pulmonar)	Resposta tardia (renal)
Alcalose respiratória	↑ P_{CO_2} por diminuição da ventilação	↓ Excreção de HCO_3^- ↓ Excreção de ácido
Acidose respiratória	↓ P_{CO_2} por aumento da ventilação	↑ Retenção de HCO_3^- ↑ Excreção de ácido
Alcalose metabólica	↑ P_{CO_2} por diminuição da ventilação	↓ Excreção de HCO_3^- ↓ Excreção de ácido
Acidose metabólica	↓ P_{CO_2} por aumento da ventilação	↑ Retenção de HCO_3^- ↑ Excreção de ácido

↑ = aumento; ↓ = diminuição.

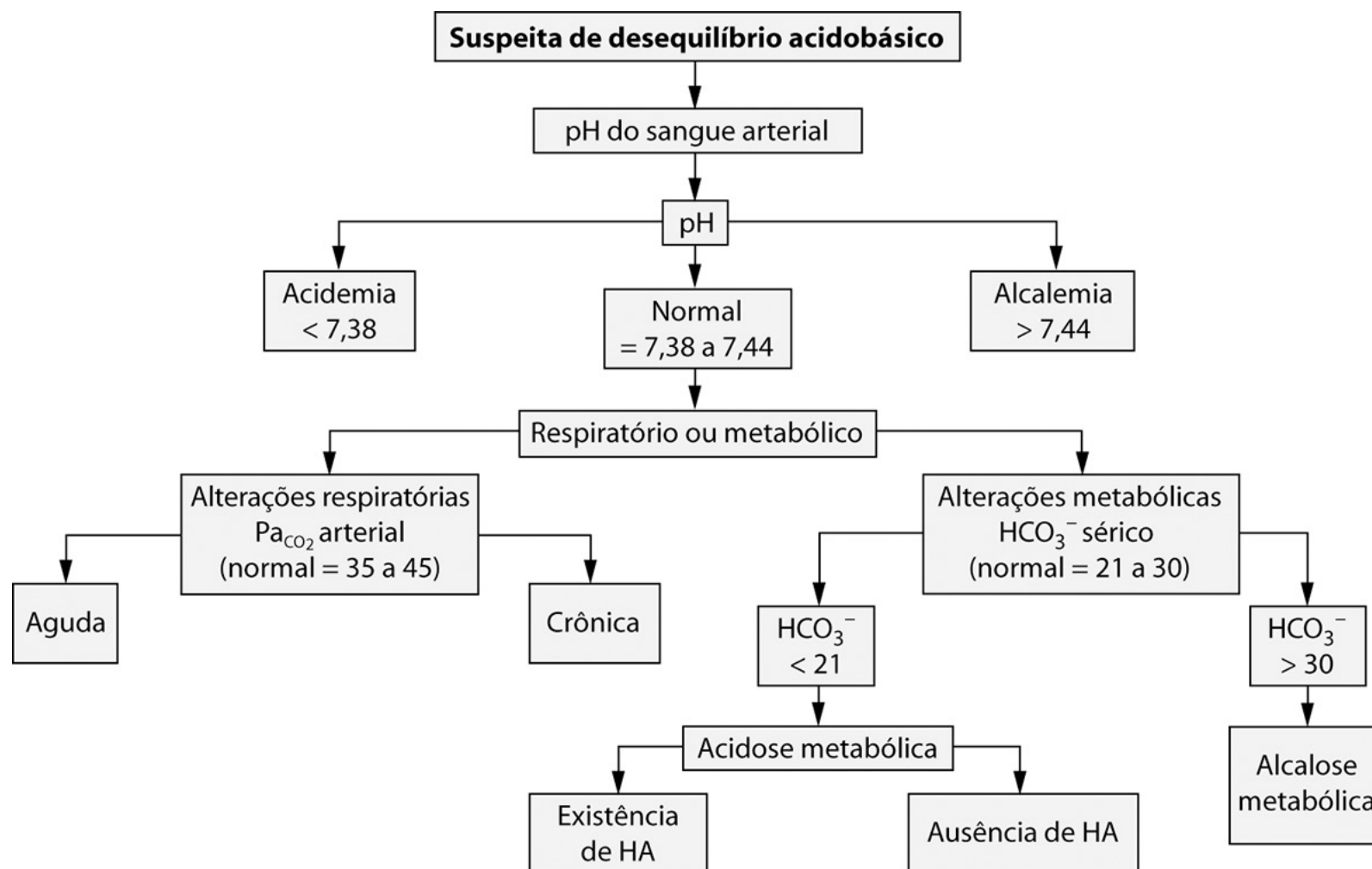


Figura 14.2 Algoritmo de desequilíbrio acidobásico e hiato aniônico (HA).

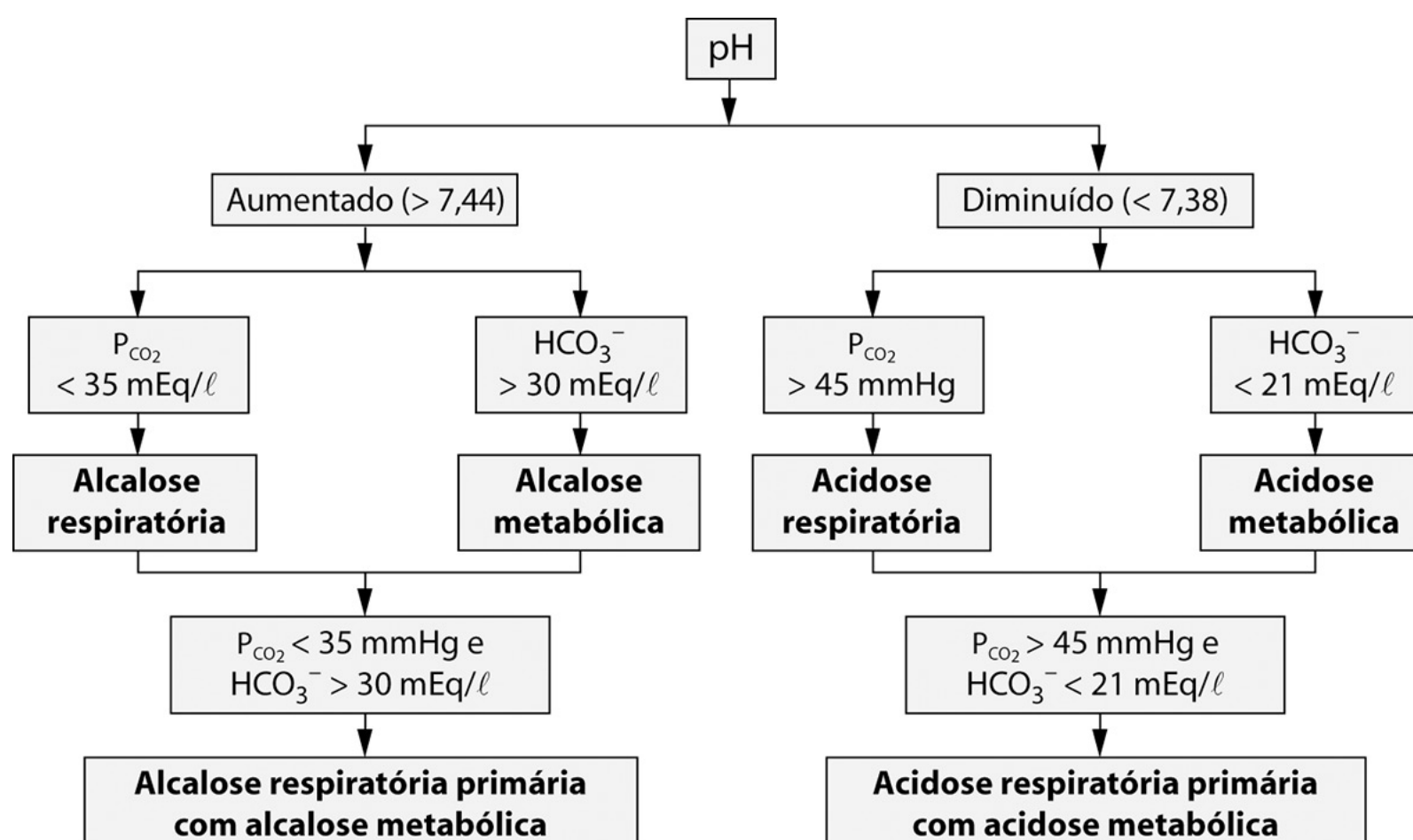


Figura 14.3 Algoritmo que ilustra os efeitos de alterações acidobásicas metabólicas e respiratórias no sangue.

- A diminuição de HCO_3^- indica acidose metabólica
- O aumento de HCO_3^- indica alcalose metabólica
- A acidose respiratória está associada à $P_{CO_2} > 45$ mmHg
- A alcalose respiratória está associada à $P_{CO_2} < 35$ mmHg
- Portanto, a acidose metabólica e respiratória mista é caracterizada por pH baixo, HCO_3^- baixo e P_{CO_2} alta
- A alcalose metabólica e respiratória mista é caracterizada por pH elevado, HCO_3^- elevado e P_{CO_2} baixa
- Na acidose metabólica grave, a compensação respiratória é limitada por incapacidade de hiperventilar para reduzir a P_{CO_2} abaixo de cerca de 15 mmHg; além disso, pequenos acréscimos do íon H^+ provocam alterações desastrosas do pH e do prognóstico; portanto, os pacientes com distúrbios pulmonares (p. ex., DPOC, fraqueza neuromuscular) são muito vulneráveis porque não são capazes de compensar por hiperventilação. Na alcalose metabólica, a compensação

respiratória é limitada por retenção de CO_2 , que raramente causa $\text{P}_{\text{CO}_2} > 50$ a 60 mmHg (porque o aumento de CO_2 e a hipoxemia estimulam muito a respiração); consequentemente, o pH não volta ao normal (Tabela 14.5)

• **Excesso de base (BE)**

• Hipoteticamente, o BE “corrige” o pH para 7,40 primeiro “ajustando” a P_{CO_2} para 40 mmHg, o que possibilita a comparação do HCO_3^- resultante com o valor normal nesse pH (24 mmol/l). Normal = -2 a +2 mmol/l

• O BE pode ser calculado com valores determinados de pH e HCO_3^- por esta fórmula:

$$\text{BE (mmol/l)} = \text{HCO}_3^- + 10(7,40 - \text{pH}) - 24$$

• BE negativo indica depleção de HCO_3^- . Não distingue o distúrbio primário do distúrbio compensatório.

Tabela 14.5		Alteração primária, mecanismos de compensação na resposta tardia e nível de cloreto nos distúrbios acidobásicos.		
	Alteração primária	Mecanismo de compensação	Resposta tardia (renal)	Cl ⁻
Alcalose respiratória	↓ P_{CO_2}	Nenhum	↓ HCO_3^- de 3 a 5 mmol/l para cada 10 mmHg de ↑ P_{CO_2}	↑
Acidose respiratória	↑ P_{CO_2}	↑ HCO_3^- de 1 mmol/l para cada 10 mmHg de ↑ P_{CO_2}	↑ HCO_3^- de 3 a 5 mmol/l para cada 10 mmHg de ↑ P_{CO_2}	↓
Alcalose metabólica	↑ HCO_3^-	↑ P_{CO_2} de 3 a 5 mmHg para cada 10 mmol/l de HCO_3^-	↓ Excreção de HCO_3^- ↓ Excreção de ácido	↓
Acidose metabólica com hiato aniônico aumentado	↓ HCO_3^-	↓ P_{CO_2} de 1,0 a 1,3 mmHg para cada 1 mmol/l de ↓ HCO_3^-	↑ retenção de HCO_3^- ↑ Excreção de ácido	Inalterado
Acidose metabólica com hiato aniônico normal	↓ HCO_3^-	A P_{CO_2} varia em 2 unidades em relação ao valor do pH após a vírgula (p. ex., se pH = 7,25; $\text{P}_{\text{CO}_2} = 25 \pm 2$)		↑
Alcalose respiratória	↓ P_{CO_2}	<i>Aguda:</i> nenhum <i>Crônica:</i> ↓ HCO_3^- de 3 a 5 mmol/l para cada 10 mmHg de ↑ P_{CO_2}		↑
Acidose respiratória	↑ P_{CO_2}	<i>Aguda:</i> ↑ HCO_3^- de 1 mmol/l para cada 10 mmHg de ↑ P_{CO_2} <i>Crônica:</i> ↑ HCO_3^- de 3 a 5 mmol/l para cada 10 mmHg de ↑ P_{CO_2}		↓
Alcalose metabólica	↑ HCO_3^-	↑ P_{CO_2} de 3 a 5 mmHg para cada 10 mmol/l de HCO_3^-		↓
Acidose metabólica com hiato aniônico aumentado	↓ HCO_3^-	↓ P_{CO_2} de 1,0 a 1,3 mmHg para cada 1 mmol/l de ↓ HCO_3^-		Inalterado
Acidose metabólica com hiato aniônico normal	↓ HCO_3^-	A P_{CO_2} varia em 2 unidades em relação ao valor do pH após a vírgula (p. ex., se pH = 7,25, $\text{P}_{\text{CO}_2} = 25 \pm 2$)	Acidose metabólica hiperclorêmica	↑

↑ = aumento; ↓ = diminuição.

Distúrbios acidobásicos mistos

• Os distúrbios acidobásicos mistos sempre têm de ser interpretados com dados clínicos e outros achados laboratoriais.

► **Acidose respiratória com acidose metabólica**

- A acidemia pode ser extrema com:
 - pH < 7,0 ($\text{H}^+ > 100$ mmol/l)
 - $\text{HCO}_3^- < 26$ mmol/l. A incapacidade do HCO_3^- de aumentar ≥ 3 mmol/l para cada 10 mmHg de elevação da P_{CO_2} sugere acidose metabólica com acidose respiratória
- Exemplos: edema pulmonar agudo, parada cardiopulmonar (acidose láctica por anoxia tecidual e retenção de CO_2 por hipoventilação alveolar)
- Acidose metabólica leve superposta à hipercapnia crônica que causa supressão parcial de HCO_3^- pode ser indistinguível da adaptação à hipercapnia isolada.

► **Acidose respiratória com alcalose metabólica**

- A diminuição ou ausência de cloreto na urina indica que a alcalose metabólica sensível ao cloreto faz parte do quadro
- Em caso de acidose respiratória clínica com pH sanguíneo normal e/ou HCO_3^- acima do previsto, a alcalose metabólica pode ser um elemento complicador
- Exemplos: doença pulmonar crônica com retenção de CO_2 e ocorrência de alcalose metabólica por administração de diuréticos, vômitos intensos ou melhora súbita da ventilação (alcalose metabólica “pós-hipercapnia”).

► **Acidose metabólica com alcalose respiratória**

- O pH pode estar normal ou diminuído
- A hipocapnia continua imprópria para o nível diminuído de HCO_3^- durante várias horas ou mais
- Exemplos: correção rápida de acidose metabólica acentuada, intoxicação por salicilato, septicemia por gram-negativos, alcalose respiratória inicial com ocorrência subsequente de acidose metabólica. A acidose metabólica primária com alcalose respiratória primária e aumento do HA é característica da intoxicação por salicilato na ausência de uremia e CAD.

► **Alcalose metabólica com alcalose respiratória**

- Alcalemia acentuada com diminuição de P_{CO_2} e aumento de HCO_3^- é diagnóstica
- Exemplos: insuficiência hepática com hiperventilação mais administração de diurético ou vômito intenso; alcalose metabólica com estimulação da ventilação (p. ex., sepsis, embolia pulmonar, ventilação mecânica), que causa alcalose respiratória.

► **Acidose respiratória aguda e crônica**

- Pode-se suspeitar quando o nível de HCO_3^- está na faixa intermediária entre acidose respiratória aguda e crônica (achados semelhantes na acidose respiratória crônica com acidose metabólica superposta ou na acidose respiratória aguda com alcalose metabólica superposta)

- Exemplos: hipercapnia crônica com deterioração aguda da função pulmonar que causa elevação adicional da P_{CO_2} .

► Coexistência de acidose metabólica do tipo hiperclorêmico e aumento do hiato aniônico

- Pode-se suspeitar quando o nível plasmático de HCO_3^- é menor que o justificado pelo aumento de ânions (p. ex., $HA = 16 \text{ mmol}/\ell$ e $HCO_3^- = 5 \text{ mmol}/\ell$)
- Exemplos: uremia e ATR proximal, acidose láctica com diarreia, administração excessiva de NaCl a paciente com acidose orgânica.

► Coexistência de alcalose metabólica e acidose metabólica

- Pode-se suspeitar quando os valores acidobásicos são normais demais para o quadro clínico
- Exemplos: vômito, que causa alcalose; mais diarreia com perda de bicarbonato, causadora de acidose.

Sistemas respiratório e metabólico na regulação acidobásica

► Sistema respiratório

- O nível arterial de CO_2 é influenciado pela frequência ventilatória, a P_{CO_2} é considerada o componente respiratório do sistema tampão bicarbonato- CO_2 . Como o CO_2 é o produto final do metabolismo aeróbico, é necessário tamponamento contínuo de CO_2 para o controle do pH
- A P_{CO_2} arterial representa o equilíbrio entre a produção tecidual e a eliminação pulmonar de CO_2 . A P_{CO_2} elevada geralmente indica hiperventilação. A consequência disso é a acidose respiratória (hipoventilação) ou alcalose respiratória (hiperventilação)
- A frequência respiratória pode alterar o pH arterial em minutos.

► Sistema metabólico (renal)

- Quando os níveis de H^+ desviam-se do normal, a resposta renal é a reabsorção ou secreção de hidrogênio, bicarbonato ou outros íons para controlar o pH do sangue. Pode haver acidose metabólica por acúmulo de H^+ ou perda de íons bicarbonato. A alcalose metabólica pode ocorrer por perda de H^+ ou aumento de bicarbonato
- Ao contrário do sistema respiratório, o sistema renal leva de horas a dias para afetar o pH de maneira significativa por modificação da excreção de bicarbonato.

Sistemas tampão

- Esse tampão tem concentração máxima no sangue e também tem função importante na regulação acidobásica. O ácido carbônico (CO_2) é um gás ácido volátil e hidrossolúvel. Difunde-se com facilidade das células para o sangue, onde se combina à água e produz ácido carbônico, que se dissocia imediatamente em íons bicarbonato e hidrogênio
- pH, HCO_3^- e P_{CO_2} são relacionados pela equação:

$$pH = pK - [HCO_3^- / (0,03 \times P_{CO_2})]$$

na qual pK é definido como o pH em que há concentrações iguais de HCO_3^- e H_2CO_3 (0,03% P_{CO_2})

- As concentrações sanguíneas normais de HCO_3^- e H_2CO_3 estão na razão de 20:1, com pK de 6,1. Esse excesso de base HCO_3^- , junto com a volatilidade do CO_2 , é responsável pela capacidade de evitar o acúmulo excessivo de ácido. Os pulmões, pela perda de CO_2 , são os responsáveis pela capacidade final de tamponamento. O bicarbonato é controlado pelos rins, e o CO_2 , pelos pulmões; é a razão entre HCO_3^- e H_2CO_3 que determina o pH
- Os laboratórios fazem a medida direta do pH e da P_{CO_2} , e calculam o HCO_3^- pela equação de Henderson-Hasselbalch:

$$pH \text{ arterial} = 6,1 + \log [(HCO_3^-) + (0,03 \times P_{CO_2})],$$

na qual 6,1 é a constante de dissociação para CO_2 em solução aquosa e 0,03 é uma constante para a solubilidade de CO_2 no plasma a $37^\circ C$.

► DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS

- As doenças respiratórias abrangem doenças do pulmão, da cavidade pleural, dos brônquios, da traqueia e das vias respiratórias superiores, bem como doenças dos nervos e músculos respiratórios. Esses distúrbios variam de leves e autolimitados, como resfriado, a outros que podem ser fatais, como pneumonia bacteriana ou embolia pulmonar. As manifestações de doença respiratória diferem de acordo com a doença. Os sinais e sintomas comuns são tosse com ou sem produção de escarro, hemoptise, dispneia (geralmente aos esforços físicos), dor torácica, respiração ruidosa (sibilos ou estridor), sonolência, perda de apetite, emagrecimento, caquexia e cianose. Em alguns casos, há diagnóstico de doença respiratória assintomática durante a investigação de outra doença ou na avaliação de rotina
- As doenças respiratórias podem ser classificadas de diferentes maneiras: pelo órgão acometido, pelo padrão de sinais e sintomas ou pela causa
 - **Nas doenças pulmonares obstrutivas** há estreitamento brônquico, que dificulta a entrada e, sobretudo, a saída de ar dos pulmões
 - **As doenças pulmonares restritivas** (também conhecidas como doenças pulmonares intersticiais) são caracterizadas por perda da complacência pulmonar, com expansão pulmonar incompleta e aumento da rigidez pulmonar
- As infecções das vias respiratórias podem afetar qualquer parte do sistema respiratório. A classificação tradicional divide-as em infecções das vias respiratórias superiores (IVRS) e infecções das vias respiratórias inferiores (IVRI). A IVRS mais comum é o resfriado. No entanto, infecções de órgãos específicos das vias respiratórias superiores como sinusite, tonsilite, otite média, faringite e laringite também são consideradas IVRS. *Streptococcus pneumoniae* é a causa mais comum de pneumonia bacteriana grave contraída na comunidade. A tuberculose (TB) é uma importante causa mundial de pneumonia, que geralmente se apresenta como infecção crônica. Outros patógenos como vírus e fungos podem causar pneumonia, por exemplo, vírus influenza e *Pneumocystis*
- Tumores das vias respiratórias são malignos ou benignos. Os tumores benignos são causas relativamente raras de doença respiratória. Os tumores malignos (cânceres) do sistema respiratório, sobretudo os cânceres de pulmão, são um importante problema de saúde responsável por 15% de todos os diagnósticos de câncer e 29% de todas as mortes por câncer. A maioria dos cânceres do sistema respiratório é atribuível ao tabagismo
- Há uma grande variedade de sinais e sintomas decorrentes dos efeitos intratorácicos de várias doenças respiratórias, e os mais comuns são dispneia, tosse e infecções.

Dispneia

► Definição

- Uma declaração de consenso da American Thoracic Society definiu “dispneia” como uma experiência subjetiva de desconforto respiratório, que compreende sensações qualitativamente distintas e de intensidade variável. Essa experiência é causada pela interação de vários fatores fisiológicos, psicológicos, sociais e ambientais e pode induzir respostas secundárias fisiológicas e comportamentais. É uma manifestação comum que afeta milhões de pacientes com doença pulmonar
- A maioria dos pacientes com dispneia crônica de etiologia obscura tem um destes 4 diagnósticos: asma, DPOC, doença pulmonar intersticial ou disfunção miocárdica. A dispneia leve é comum. A dispneia é uma queixa principal comum em pacientes que procuram o pronto-socorro. A maioria das causas de dispneia possivelmente fatais é classificada adiante
 - Causas potencialmente fatais relacionadas com as vias respiratórias superiores: objetos estranhos na traqueia, angioedema, anafilaxia, infecções da faringe e traumatismo do pescoço e das vias respiratórias

- Causas pulmonares potencialmente fatais: embolia pulmonar, DPOC, asma, pneumotórax, infecções pulmonares, SARA, lesão pulmonar direta e hemorragia pulmonar
- Causas cardíacas potencialmente fatais: síndrome coronariana aguda (SCA), edema pulmonar fulminante, insuficiência cardíaca de alto débito, miocardiopatia, arritmia cardíaca, disfunção valvar e tamponamento cardíaco
- Causas neurológicas potencialmente fatais: acidente vascular cerebral (AVC), doença neuromuscular
- Causas tóxicas e metabólicas potencialmente fatais: intoxicação por salicilato, envenenamento por monóxido de carbono, CAD, sepse, anemia e síndrome torácica aguda
- Outras causas são câncer de pulmão, derrame pleural, ascite, gravidez, hiperventilação, ansiedade e obesidade acentuada
- A associação de todos os elementos da anamnese e do exame físico ajuda a diagnosticar a causa tanto da dispneia aguda quanto da dispneia crônica.

■ Doenças pulmonares associadas à dispneia

A seguir são apresentados os distúrbios pulmonares comuns relacionados com doenças infecciosas. Consulte o Capítulo 13, Doenças Infecciosas, para ler informações específicas sobre os microrganismos.

■ Doença dos legionários

► Definição

- A doença dos legionários é causada pela infecção por *Legionella pneumophila*, um bacilo gram-negativo aeróbico exigente. As infecções respiratórias são a manifestação primária de infecção por *L. pneumophila*. As infecções contraídas na comunidade e hospitalares estão bem descritas.

► Quando suspeitar

- A doença dos legionários é caracterizada por sinais e sintomas progressivos respiratórios (dispneia, tosse e produção mínima de escarro), GI (náuseas e vômito, dor abdominal, diarreia) e manifestações inespecíficas (febre e calafrios; mal-estar).

► Achados laboratoriais

Os métodos mais fidedignos de diagnóstico específico são o isolamento por cultura e a detecção de antígeno

- Provas hematológicas: a contagem de leucócitos está elevada (10.000 a 20.000/ μL) em 75% dos casos (leucopenia é um sinal de mau prognóstico); a trombocitopenia é comum
- Achados laboratoriais: hipofosfatemia; hiponatremia; hipoalbuminemia (< 2,5 g/dL); proteinúria (cerca de 50% dos pacientes); hematúria microscópica; provas de função hepática anormais (aumento leve a moderado dos níveis séricos de AST, ALP, LDH ou bilirrubina em cerca de 50% dos pacientes)
- Detecção direta: a coloração pelo método de Gram é pouco útil para detecção porque os microrganismos de coloração fraca são frequentemente mascarados pelo fundo proteináceo. As amostras do paciente mostram contagem pequena a moderada de PMN. Métodos que determinam a coloração mais intensa de *Legionella*, como a impregnação pela prata ou coloração de Gimenez, também apresentam baixa sensibilidade geral para detecção de legionelose. A coloração por anticorpo fluorescente direto (AFD) é muito específica, mas a sensibilidade é variável (25 a 75%). Portanto, um teste de AFD negativo tem pouca utilidade e não substitui a cultura
- Testes moleculares
 - Os ensaios com base em PCR apresentam sensibilidade moderada a alta, dependendo do tipo de amostra examinada. Portanto, os resultados negativos não descartam o diagnóstico de legionelose. Os testes podem ser usados para detectar *Legionella* em amostras de urina, soro e líquido de LBA. A especificidade de ensaios moleculares é muito alta
 - Uma vantagem da maioria dos testes de diagnóstico molecular é a capacidade de detectar todas as espécies de *Legionella*, em vez de ser limitada à *L. pneumophila* do sorogrupo 1, como o teste de detecção de antígeno urinário
- Cultura: com uso de amostra de líquido pleural, biopsia pulmonar ou aspirado transtraqueal ou brônquico, podem ser necessários 3 a 7 dias de incubação para isolamento dos microrganismos
- Detecção direta de antígeno e sorologia
 - O teste de detecção de antígeno urinário é um método importante para diagnóstico da doença dos legionários causada por *L. pneumophila* do sorogrupo 1 (cerca de 90% das infecções respiratórias por *Legionella* contraídas na comunidade e cerca de 60% das infecções respiratórias hospitalares). A especificidade do teste de detecção de antígeno urinário é de cerca de 99%. O antígeno pode ser detectado na urina por vários dias após o início da terapia antimicrobiana. A sensibilidade do teste de detecção de antígeno urinário depende da probabilidade de infecção por *L. pneumophila* do sorogrupo 1 e da intensidade da infecção. Cerca de 90% dos pacientes com legionelose grave, que necessitam de hospitalização, devem apresentar teste de detecção de antígeno urinário positivo, enquanto apenas cerca de 50% dos pacientes ambulatoriais com legionelose leve terão teste de detecção de antígeno urinário positivo. A especificidade do teste de detecção de antígeno urinário é de aproximadamente 99%
 - O teste sorológico pode auxiliar o diagnóstico, mas tem função limitada no tratamento agudo do paciente em razão do tempo necessário para obter resultados definitivos. O teste de AFD no soro é recomendado e possibilita a detecção de subclasses de imunoglobulina. É aconselhável fazer a pesquisa de anticorpo total e também de IgM e IgG específicas. A resposta sorológica pode não ser detectável por semanas a meses após infecção aguda. Apenas metade dos pacientes infectados apresentam soroconversão em 2 semanas. Portanto, recomenda-se o teste de amostras de soro pareadas da fase aguda e de vários momentos da fase convalescente (2, 4, 6, 8 e 12 semanas). O diagnóstico é respaldado pela detecção de IgM específica ou de um aumento de 4 vezes ou mais do título entre as amostras das fases aguda e convalescente. A especificidade depende da preparação antigênica usada no ensaio. Os testes que usam *L. pneumophila* do sorogrupo 1 mostram especificidade máxima (cerca de 99%), enquanto a especificidade dos ensaios que usam preparações antigênicas polivalentes é um pouco menor (90 a 95%).

► Leitura sugerida

Fields BS, RF Benson, RE Besser. Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:506–526.

Newton HJ, Ang DKY, vanDriel IR, Hartland EL. Molecular pathogenesis of infections caused by Legionella pneumophila. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:274–298.

■ Infecções fúngicas⁶⁷

► Definição

- As vias respiratórias são a porta de entrada comum e a doença acomete com maior frequência os pulmões ou os tecidos pararespiratórios. A exposição a esporos ou antígenos fúngicos pode causar doença por proliferação invasiva (infecção) ou por resposta imunológica intensa, mal controlada, a antígenos fúngicos. As infecções fúngicas são incomuns em indivíduos imunocompetentes, mas podem ser uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes imunocomprometidos
- Os agentes infecciosos fúngicos comuns são *Aspergillus* sp.; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides* (*C. immitis* e *C. posadasii*); *Cryptococcus* (*C. neoformans* e *C. gattii*); *Histoplasma capsulatum*; bolor asseptado (*Mucorales*, *Rhizopus*); *Paracoccidioides brasiliensis*; *Pneumocystis carinii* (agora *P. jirovecii*) e *Sporothrix schenckii*.

► Quando suspeitar

- Os candidatos são os pacientes imunocomprometidos. Os sintomas são inespecíficos e podem simular tuberculose; incluem dor torácica, febre de origem desconhecida, tosse (pode ser produtiva e/ou com sangue) e dispneia.

► Achados laboratoriais

- Culturas: podem ser isolados por cultura para fungos; no entanto, os resultados demoram até 4 semanas e a ocorrência de resultados falso-negativos é alta
- Métodos de amplificação de ácidos nucleicos: o DNA e o mRNA foram descritos e mostram-se promissores para testes diagnósticos, mas os testes não são padronizados e não existem ensaios aprovados pela FDA
- Testes sorológicos: o ensaio positivo para beta-D-glucana pode respaldar o diagnóstico.

■ Doenças pulmonares não infecciosas associadas à dispneia

Asma

► Definição

- Asma é um distúrbio inflamatório crônico no qual há contração exagerada do músculo liso das vias respiratórias e sensibilidade anormal a estímulos externos. A causa de inflamação mais bem definida e identificada com maior frequência é a inalação de alergênicos
- A classificação da asma brônquica pode ter como base a idade, as características associadas à etiologia ou a intensidade. O padrão de doença é diferente de acordo com a idade. Nos primeiros 2 anos de vida, não é possível distinguir sibilos e bronquiolite, e a causa mais comum desses episódios é a infecção pelo RSV. Em crianças maiores e em adultos jovens, sem dúvida a causa mais comum de asma é a sensibilização a um dos alergênicos inalatórios mais comuns, principalmente aqueles encontrados em ambientes fechados
- A asma que surge após 20 anos de idade é um problema complexo e o diagnóstico diferencial é abrangente. As principais causas são asma alérgica simples em adultos, asma intrínseca associada à sinusite hiperplásica crônica, aspergilose broncopulmonar alérgica e sibilos associados à doença pulmonar obstrutiva crônica
- Entre os adultos com > 40 anos que apresentam asma grave pela 1ª vez, quase 50% podem apresentar asma intrínseca (testes cutâneos negativos para alergênicos comuns, ausência de história familiar, eosinofilia persistente). A asma de início tardio, frequentemente não associada à atopia, pode estar relacionada com o local de trabalho (exposição ocupacional a substâncias químicas sensibilizantes).

► Quando suspeitar

- Os sinais e sintomas clássicos de asma são dispneia intermitente, tosse e sibilos. Esses sintomas são inespecíficos e às vezes é difícil fazer a diferenciação de outras doenças respiratórias. Os pacientes podem chegar ao consultório ou ao pronto-socorro com manifestações agudas de dispneia, sibilos e tosse. Por outro lado, podem apresentar pulmões normais ou quase normais entre os episódios. A asma pode surgir em qualquer idade, embora a asma de início recente seja menos frequente em idosos que em outras faixas etárias. Setenta e cinco por cento dos casos são diagnosticados antes dos 7 anos de vida
- Os sinais e sintomas característicos da asma são intermitentes, com duração de horas a dias, resolução espontânea com o afastamento do estímulo desencadeante ou em resposta a medicamentos antiasmáticos. Os desencadeantes típicos da asma são ar frio, exercício e exposição a alergênicos. Os alergênicos que geralmente desencadeiam sintomas de asma são poeira, bolor, animais de pelo, baratas e pólen. As infecções virais também são fatores desencadeantes comuns.

► Achados diagnósticos

Os métodos de diagnóstico devem incluir anamnese, exame físico, provas de função pulmonar (PFP) e outras avaliações laboratoriais

- PFP: a medida do pico de fluxo expiratório (PFE) e espirometria são as duas PFP mais usadas no diagnóstico de asma. A espirometria mede o volume de ar que uma pessoa consegue expirar e o tempo de expiração. Capacidade vital forçada (CVF): volume máximo de ar que pode ser expirado durante uma manobra forçada. Volume expiratório forçado em um segundo (VEF₁): volume expirado no primeiro segundo de expiração máxima após uma inspiração máxima. Essa é uma medida da velocidade de esvaziamento pulmonar. VEF₁/CVF: o VEF₁ expresso como um percentual da CVF é um indicador clinicamente útil da limitação do fluxo de ar. A razão VEF₁/CVF varia entre 70 e 80% em adultos normais; é influenciada por idade, sexo, altura e etnia e é mais bem avaliada como um percentual do valor normal previsto. Variabilidade > 20% do PFE, diminuição reversível do VEF₁ e da razão VEF₁/CVF e aumento da sensibilidade à broncoprovocação são achados compatíveis com asma
- Radiografia de tórax: quase sempre normal em pacientes com asma. É recomendada na avaliação da asma grave ou de difícil controle e na detecção de comorbidades (p. ex., aspergilose broncopulmonar alérgica, pneumonia eosinofílica ou atelectasia por tampão de muco)
- Provas hematológicas: o hemograma completo com contagem diferencial de leucócitos para pesquisa de eosinofilia ou anemia acentuada pode ser útil em alguns casos. A elevação acentuada da porcentagem de eosinófilos (> 15%) pode ser causada por asma alérgica, mas deve levar à consideração de outros diagnósticos, entre eles parasitoses, reações medicamentosas e síndromes de infiltrados pulmonares com eosinofilia. A determinação do nível de alfa-1 antitripsina é recomendada para pacientes não tabagistas que apresentam obstrução persistente e irreversível do fluxo de ar para excluir enfisema por deficiência de alfa-1 antitripsina
- Testes de alergia: a sensibilidade alérgica a alergênicos específicos pode ser avaliada por testes cutâneos ou exames de sangue para IgE específica para o alergênio. Os alergênicos atmosféricos (ácaros da poeira doméstica, caspa de gato ou cachorro, barata, pólen e antígenos de esporo de bolor) são implicados com maior frequência na asma. Os alergênicos dos alimentos raramente causam manifestações isoladas de asma. Às vezes a determinação do nível total de IgE é útil. Um nível muito alto (> 1.000 UI/mL) sugere eczema ou aspergilose broncopulmonar alérgica como distúrbios associados.

► Leitura sugerida

National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. (NIH publication no. 08-4051). Texto completo *on-line*: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.

Carcinoma do pulmão

► Definição

- O termo *câncer de pulmão*, ou carcinoma broncogênico, descreve neoplasias malignas originadas nas vias respiratórias ou no parênquima pulmonar. O câncer de pulmão é o 2º câncer mais diagnosticado em homens e mulheres, mas é a principal causa de morte por câncer. Oitenta e sete por cento dos cânceres de pulmão estão relacionados com o tabagismo. O tabagismo passivo também aumenta o risco de câncer de pulmão. Outros fatores, entre eles asbesto, radônio, exposição à radiação, tuberculose, substâncias industriais e poluentes também aumentam o risco. História familiar e genética também influenciam o surgimento de câncer
- Aproximadamente 95% dos cânceres de pulmão são classificados como câncer pulmonar de pequenas células (CPPC) ou câncer pulmonar de células não pequenas (CPCNP). Essa distinção é essencial para estadiamento, tratamento e prognóstico. Outros tipos celulares constituem cerca de 5% das neoplasias malignas originadas no pulmão. O CPCNP representa 80%, e o CPPC, 20% de todos os cânceres de pulmão identificados. Existem tipos diferentes de CPCNP, entre eles:
 - **Carcinoma espinocelular:** tipo mais comum em homens. Forma-se no revestimento dos brônquios
 - **Adenocarcinoma:** mais comum em mulheres e em não tabagistas. Encontrado nas glândulas pulmonares produtoras de muco
 - **Carcinoma broncoalveolar:** subgrupo raro de adenocarcinoma, forma-se perto dos alvéolos pulmonares
 - **Carcinoma indiferenciado de grandes células:** câncer de crescimento rápido que surge perto da superfície ou das margens externas dos pulmões.

► Quando suspeitar

- Tabagistas inveterados que têm tosse de início recente, alteração nas características de tosse preexistente e hemoptise; o câncer pode ser a causa da tosse
- Os sinais e sintomas torácicos típicos do câncer de pulmão são tosse persistente; dor no tórax, ombro ou dorso sem relação com dor decorrente da tosse; alteração de cor ou volume do escarro; dispneia; alterações da voz; ruídos ásperos a cada incursão respiratória; e problemas pulmonares recorrentes como

bronquite, pneumonia e hemoptise.

► Achados diagnósticos

- O diagnóstico de câncer de pulmão baseia-se principalmente na avaliação de indivíduos sintomáticos. O rastreamento do câncer de pulmão não é muito usado, visto que nenhum exame de rastreamento (radiografia de tórax, citologia do escarro ou tomografia computadorizada [TC]) reduziu a taxa de mortalidade por câncer de pulmão
- Exames diagnósticos devem incluir exame físico e do tórax; radiografia do tórax; TC; tomografia por emissão de pósitrons (PET) e TC helicoidal; RM; citologia do escarro; broncoscopia; e biopsia. O exame citológico de escarro expectorado espontaneamente ou induzido pode fazer o diagnóstico definitivo de câncer de pulmão. A broncoscopia geralmente é indicada quando há suspeita de acometimento das vias respiratórias por um processo maligno.

► Leitura sugerida

Bach, PB, Silvestri, GA, Hanger, M, et al. Screening for Lung Cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2007;132:69S–77S.

Kvale P. Chronic cough due to lung tumors. *Chest*. 2006;129:147S–153S.

Rivera, M, Detterbeck, F, and Mehta, AC. Diagnosis of lung cancer, the guidelines. *Chest*. 2003;123:129S–136S.

Derrame pleural

► Definição

- Derrame pleural é o aumento do volume de líquido na cavidade pleural. O principal objetivo é distinguir exsudatos (p. ex., infecções, processos malignos, reações medicamentosas) de transudatos (p. ex., ICC, cirrose, atelectasia, síndrome nefrítica). Em geral, a causa do derrame é determinada inicialmente pela classificação do líquido em exsudato ou transudato
 - Exsudatos são líquidos, células ou outras substâncias celulares que saem lentamente dos vasos sanguíneos, geralmente em tecidos inflamados
 - Transudatos são líquidos que atravessam uma membrana ou o tecido ou que passam para o espaço extracelular dos tecidos. Os transudatos são finos, aquosos e contêm poucas células ou proteínas
- É clinicamente importante classificar os líquidos pleural e ascítico em exsudatos e transudatos, visto que isso indica o processo fisiopatológico de base (Figura 14.4). O transudato geralmente não exige outros exames, que são sempre necessários em caso de exsudato.

Transudato

- Causas
 - ICC (15% dos casos); a diurese aguda pode levar ao pseudoexsudato
 - Cirrose com ascite (derrame pleural em cerca de 5% dos casos) – rara sem ascite
 - Síndrome nefrótica
 - Atelectasia inicial (aguda)
 - EP
 - Obstrução da veia cava superior
 - Hipoalbuminemia
 - Diálise peritoneal – ocorre nas 48 h após o início da diálise
 - Neoplasia maligna em estágio inicial no mediastino
 - Erro de posicionamento de cateter subclávio
 - Mixedema (causa rara)
 - Pericardite constritiva – derrame bilateral
 - Urinotórax – por obstrução GU ipsilateral.

Exsudato

- Pneumonia, neoplasia maligna, embolia pulmonar e distúrbios gastrintestinais (sobretudo pancreatite e cirurgia abdominal) causa 90% dos exsudatos. A causa é desconhecida em cerca de 10 a 15% dos exsudatos
- Causas
 - Infecção (25% dos casos): pneumonia bacteriana; derrame parapneumônico (empiema); tuberculose; abscesso (subfrênico, hepático, esplênico); por vírus, micoplasma, riquetsias; parasitária (ameba, cisto hidático, filária); derrame fúngico (*Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Aspergillus*; em hospedeiros imunocomprometidos: *Aspergillus*, *Candida*, *Mucor*)
 - EP/infarto
 - Neoplasias benignas e malignas (carcinoma metastático, sobretudo de mama, ovário e pulmão; linfoma; leucemia; mesotelioma; endometriose pleural) (42% dos casos)
 - Traumatismo (perfurante ou não): hemotórax, quilotórax, empiema, associado à ruptura do diafragma
 - Mecanismos imunológicos: pleurisia reumatoide (5% dos casos), LES; às vezes outras colagenoses causam derrames (p. ex., granulomatose de Wegener, síndrome de Sjögren, febre familiar do mediterrâneo, síndrome de Churg-Strauss, doença mista do tecido conjuntivo); após infarto do miocárdio ou cirurgia cardíaca; vasculite; hepatite; sarcoidose (causa rara; também pode ser transudato); polisserosite recorrente familiar; reação a medicamentos (p. ex., hipersensibilidade à nitrofurantoína; metissergida)

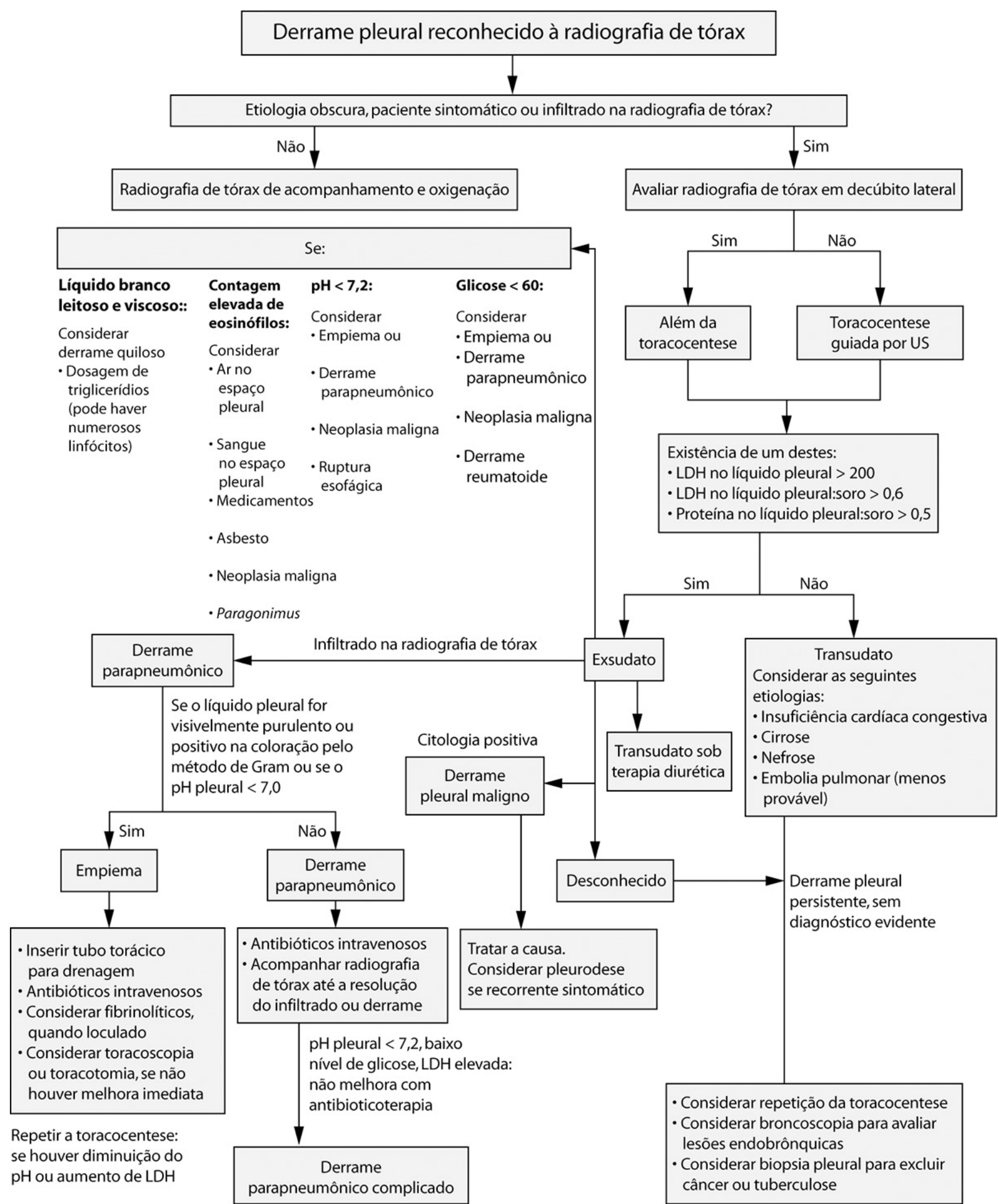


Figura 14.4 Algoritmo para avaliação de pacientes com derrame pleural. LDH = lactato desidrogenase; US = ultrassonografia.

- Mecanismos químicos: urêmico, pancreático (derrame pleural ocorre em cerca de 10% desses casos), ruptura esofágica (amilase salivar elevada e pH < 7,30 que se aproxima de 6,00 em 48 a 72 h), abscesso subfrenico
- Anormalidade linfática (p. ex., irradiação, doença de Milroy)
- Lesão (p. ex., asbestose)
- Alteração da mecânica pleural (p. ex., atelectasia tardia [crônica])
- Endócrinas (p. ex., hipotireoidismo)
- Deslocamento de líquido do abdome para o espaço pleural: síndrome de Meigs (o nível de proteína e a densidade específica geralmente estão no limite transudato-exudato, mas geralmente não é transudato), urinotórax, câncer, pancreatite, pseudocisto pancreático
- Cirrose, infarto pulmonar, traumatismo e doenças do tecido conjuntivo são responsáveis por cerca de 9% dos casos.

Exsudatos que podem se apresentar como transudatos

- Causas
 - EP (> 20% dos casos) – causada por atelectasia
 - Hipotireoidismo – causado por cardiopatia mixedematosa
 - Neoplasia maligna – causada por complicações (p. ex., atelectasia, obstrução linfática)
 - Sarcoidose – estágios II e III
- Localização
 - Tipicamente do lado esquerdo: ruptura do esôfago, pancreatite aguda, artrite reumatoide. A doença pericárdica ocorre do lado esquerdo ou é bilateral; raras vezes ocorre exclusivamente do lado direito
 - Tipicamente do lado direito ou bilateral: ICC (se apenas à esquerda, considerar que o espaço pleural direito pode estar obstruído ou que o paciente tem outro processo [p. ex., infarto pulmonar])
 - Tipicamente do lado direito: ruptura de abscesso hepático amebiano
- Aparência macroscópica
 - O líquido transparente, amarelo-palha é típico do transudato
 - A turbidez (aparência turva, opaca) pode ser causada por lipídios ou aumento de leucócitos; após centrifugação, o sobrenadante transparente indica que a causa

são leucócitos ou fragmentos; o sobrenadante branco é causado por quilomícrons

- A cor vermelha indica sangue; marrom indica sangramento há mais tempo. A existência de 5.000 a 10.000 hemácias/ $\mu\ell$ tingem o líquido de sangue. Quando há sangue visível, o Ht > 50% em relação ao Ht periférico indica hemotórax
- O achado de sangue sugere neoplasia maligna, infarto pulmonar, traumatismo, síndrome pós-cardiotomia; bem como uremia, asbestose, endometriose pleural. O líquido com sangue em consequência da toracocentese traumática deve coagular em alguns minutos, mas o sangue presente há várias horas está desfibrinado e não forma um bom coágulo. A cor heterogênea durante a aspiração e a ausência de macrófagos repletos de hemossiderina também sugerem aspiração traumática. A ausência de plaquetas sugere que o distúrbio não é causado por toracocentese traumática
- O líquido branco sugere quilotórax, derrame de colesterol ou empiema
- O líquido quiloso (leitoso) geralmente é provocado por traumatismo (p. ex., acidente de trânsito, pós-operatório), mas a causa pode ser obstrução do duto (p. ex., principalmente linfoma; carcinoma metastático, granulomas) ou nutrição parenteral por acesso central com perfuração da veia cava superior
- Após centrifugação, o sobrenadante é transparente no empiema, mas turvo no derrame quiloso causado por quilomícrons, que também é corado pelo Sudão III
- O nível de triglicerídios no líquido pleural > 110 mg/dℓ ou a razão de triglicerídios entre o líquido pleural e o soro > 2 só ocorre no derrame quiloso (observado sobretudo poucas horas depois da alimentação). O nível de triglicerídios < 50 mg/dℓ exclui quilotórax. Níveis questionáveis de triglicerídios (50 a 100 mg/dℓ) podem exigir eletroforese das lipoproteínas do líquido para mostrar quilomícrons, que são diagnósticos de quilotórax
- A aparência pseudoquilosa (pode ser brilhante) em distúrbios inflamatórios crônicos (p. ex., pleurisia reumatoide, tuberculose, terapia de pneumotórax crônico) é causada por cristais de colesterol (romboides) no sedimento ou inclusões lipídicas em leucócitos. Deve-se diferenciar dos derrames quilosos por exame microscópico. A dosagem de quilomícrons \leq 50 mg/dℓ com colesterol > 250 mg/dℓ ocorre em derrames pseudoquilosos
- O líquido preto sugere infecção por *Aspergillus niger*
- O líquido esverdeado sugere fistula biliopleural
- O líquido purulento indica infecção
- A cor vermelho-amarronzada escura é observada na amebíase e quando o sangue é antigo. A “pasta de anchova” é observada no abscesso hepático amebiano roto; as amebas são encontradas em < 10%
- O líquido turvo e amarelo esverdeado é clássico do derrame reumatoide
- O líquido muito viscoso (transparente ou sanguinolento) é característico de mesotelioma; também é observado no piotórax
- Existência de fragmentos no líquido sugere pleurisia reumatoide; partículas de alimentos indicam ruptura esofágica
- Cor do alimento administrado por tubo enteral ou da infusão por acesso venoso central nos casos de penetração do tubo ou cateter no espaço pleural.

Odor

- Pútrido por causa do empiema anaeróbico
- De amônia por causa do urinotórax.

Proteína, albumina, lactato desidrogenase

- Quando os critérios de exsudato são satisfeitos pela LDH, mas não pelo nível de proteínas, deve ser aventada a possibilidade de neoplasias malignas e derrames parapneumônicos
- O nível muito alto de LDH no líquido pleural (> 1.000 UI/ℓ) ocorre no empiema, na pleurisia reumatoide, na paragonimíase; às vezes na neoplasia maligna; raramente na tuberculose. O nível indica o grau de inflamação pleural; valores crescentes sugerem a necessidade de tratamento mais intensivo. A dosagem de isoenzimas da LDH tem valor limitado.

Glicose

- A concentração no transudato é igual à no soro
- Em geral, é normal, mas pode-se encontrar nível de 30 a 55 mg/dℓ ou razão < 0,5 entre o líquido pleural e o soro e pH < 7,30 na TB, neoplasia maligna, LES e também na ruptura esofágica; os níveis mais baixos são observados no empiema e na AR. Portanto, só é útil se o nível for muito baixo (p. ex., < 30). O nível de 0 a 10 mg/dℓ é altamente suspeito de AR. Sinal de prognóstico sombrio na pneumonia. Na neoplasia, o menor nível de glicose indica maior carga tumoral. Raramente é observado no LES, na síndrome de Churg-Strauss, no urinotórax, no hemotórax ou na paragonimíase.

pH

- O pH normal do líquido pleural é alcalino (7,60 a 7,66). Os derrames transudativos têm pH aproximado de 7,45 a 7,55 e a maioria dos exsudatos tem pH de 7,30 a 7,45
- O pH baixo (< 7,30) sempre indica exsudato, sobretudo empiema, neoplasia maligna, pleurisia reumatoide, LES, TB, ruptura esofágica; também pode ser causado por acidose sistêmica, hemotórax, urinotórax, paragonimíase
- O pH < 6,0 é compatível com ruptura esofágica, porém não diagnóstico
- A colagenose é a única outra causa de pH < 7,0
- No derrame parapneumônico, o pH < 7,20 indica necessidade de drenagem por tubo; pH > 7,30 sugere possibilidade de resolução apenas com tratamento clínico. O pH < 7,0 indica derrame parapneumônico complicado
- O pH pode cair antes da diminuição da glicose
- A infecção por *Proteus* pode aumentar o pH por causa da decomposição da ureia
- No derrame maligno, o pH < 7,30 está associado a baixo tempo de sobrevida, pior prognóstico e maior resultado positivo da citologia e da biopsia pleural; tende a correlacionar-se com nível de glicose < 60 mg/dℓ no líquido pleural.
Em geral, o baixo pH está associado a baixo nível de glicose e alto nível de LD; se o pH for baixo com glicose normal e LD baixa, provavelmente o pH é um erro do laboratório.

Amilase

- Razão entre o líquido pleural e o soro aumentada > 1,0; e a amilase no líquido pleural pode ser > 5 vezes o LSN no soro; só deve ser determinada no derrame pleural no lado esquerdo
- Pancreatite aguda – pode ser normal no início e aumentar com o tempo
- Pseudocisto pancreático – sempre aumentada, pode ser > 1.000 UI/ℓ
- Também na ruptura esofágica perfurada, úlcera péptica, necrose do intestino delgado (p. ex., oclusão vascular mesentérica); 10% dos casos de câncer metastático
- Dosagem de isoenzimas:
 - Amilase pancreática na pancreatite aguda e no pseudocisto pancreático
 - A amilase salivar é encontrada na ruptura do esôfago e, às vezes, no carcinoma de ovário ou no tumor de pulmão ou das glândulas salivares
- Outras análises químicas
 - Proteína C reativa de 10 a 20 mg/dℓ em transudatos em comparação com 30 a 40 mg/dℓ em exsudatos em um pequeno estudo. Os níveis são máximos em derrames parapneumônicos (89 ± 16 mg/dℓ). A razão entre o líquido pleural e o soro foi de 0,8 ± 0,5 mg/dℓ em transudatos e 2,8 ± 0,7 mg/dℓ em exsudatos

- Colesterol e triglicerídios
- Geralmente não há recomendação do uso rotineiro de marcadores tumorais (p. ex., CEA, antígeno associado ao câncer 125, fosfatase ácida no câncer de próstata, ácido hialurônico no mesotelioma). CEA > 10 ng/mL é sugestivo, mas não diagnóstico de líquido pleural por neoplasia maligna; geralmente < 10 ng/mL em linfomas, sarcomas e mesoteliomas
- Imunocomplexos (medidos por célula Raji, componente C1, radioimunoensaio etc.) são encontrados com frequência em exsudatos por causa de colagenoses (LES, AR). Os testes de AL mostram resultados falso-positivos frequentes e não devem ser solicitados. Às vezes, a AL para antígenos bacterianos é útil.

Doença pulmonar obstrutiva crônica

► Definição

- Na maioria das vezes a bronquite crônica com enfisema, também conhecida como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), é uma seqüela de muitos anos de tabagismo ativo. A DPOC é a consequência de interações complexas entre fatores de risco clínicos e genéticos. Os fatores de risco definidos ou possíveis para DPOC são exposição inalatória (p. ex., tabagismo), aumento da reatividade das vias respiratórias, atopia e deficiência de antioxidantes. Os fatores de risco genéticos para DPOC incluem vários polimorfismos gênicos, disfunção de enzimas antioxidantes, desregulação de metaloproteinases e anormalidades que causam excesso de elastase
- A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) – um relatório produzido pelo National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) – define DPOC como “doença evitável e tratável com alguns efeitos extrapulmonares relevantes que podem contribuir para seu agravamento em alguns pacientes. O componente pulmonar é caracterizado por limitação do fluxo de ar que não é totalmente reversível. A limitação do fluxo de ar geralmente é progressiva e está associada à resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas ou gases nocivos”
- Classificação do grau de DPOC: *VEF₁/CVF < 70% indica limitação do fluxo de ar e possibilidade de DPOC*
 - **Estágio 0** – em risco: espirometria normal; sinais e sintomas crônicos (tosse, produção de escarro); VEF₁/CVF < 70%
 - **Estágio I** – leve: com ou sem sinais e sintomas crônicos (tosse, produção de escarro), discreta limitação do fluxo de ar (VEF₁/CVF < 70%; VEF₁ > 80% do previsto)
 - **Estágio II** – moderada: agravamento da limitação do fluxo de ar (VEF₁/CVF < 70%; 50% < VEF₁ < 80% do previsto), com dispnéia típica aos esforços físicos
 - **Estágio III** – grave: com ou sem sinais e sintomas crônicos (tosse, produção de escarro); agravamento da limitação do fluxo de ar (VEF₁/CVF < 70%; 30% < VEF₁ < 50% do previsto)
 - **Estágio IV** – muito grave: com ou sem sinais e sintomas crônicos (tosse, produção de escarro), limitação importante do fluxo de ar (VEF₁/CVF < 70%; VEF₁ < 30% do previsto) ou VEF₁ < 50% previsto mais insuficiência respiratória crônica. Os pacientes podem ter DPOC muito grave (estágio IV), mesmo quando o VEF₁ é > 30% do previsto, sempre que existir essa complicação.

► Quando suspeitar

Os principais sinais e sintomas de DPOC são tosse e dispnéia durante a atividade física, mas alguns pacientes apresentam dispnéia aguda e sibilos, difíceis de distinguir na asma. Existem 3 apresentações típicas de pacientes com DPOC. Alguns têm poucas queixas, mas um estilo de vida extremamente sedentário. Outros se queixam de sinais e sintomas respiratórios crônicos (p. ex., dispnéia aos esforços, tosse). Por fim, alguns pacientes apresentam exacerbação aguda (p. ex., sibilos, tosse e dispnéia). O exame físico do tórax varia com a intensidade da DPOC

- Deve-se considerar a possibilidade de DPOC e solicitar PFP sempre que os pacientes apresentarem qualquer combinação destes sinais e sintomas: tosse crônica; produção de escarro crônica; dispnéia ou exposição inalatória à fumaça do tabaco; poeira ocupacional ou substâncias químicas ocupacionais. A DPOC é confirmada quando um paciente com sintomas compatíveis com DPOC tem obstrução do fluxo de ar (VEF₁/CVF < 0,70) e não há outra explicação para os sinais e sintomas e a obstrução do fluxo de ar.

► Achados diagnósticos

- Espirometria: esse exame é essencial para confirmar o diagnóstico e fazer o estadiamento da DPOC. No caso de anormalidade, pode haver indicação de exame pós-broncodilatador. A reversibilidade após o broncodilatador sugeriria asma e, se a função voltasse ao normal, excluiria DPOC. É necessário determinar a CVF ou o VEF para identificar a obstrução (ver o significado dos valores específicos anteriormente). Pode haver diminuição aguda da capacidade inspiratória com taquipnéia em razão da hiperinsuflação dinâmica. É a melhor correlação fisiológica da dispnéia, mas geralmente não é necessária para o diagnóstico de DPOC
- Capacidade de difusão do monóxido de carbono (CO): a medida da capacidade de difusão do CO ajuda a identificar enfisema, mas não é necessária para o diagnóstico de rotina da DPOC
- Radiografia de tórax: só diagnostica o enfisema grave, mas sempre é essencial para excluir outras doenças pulmonares
- Gasometria arterial: não é necessária na obstrução leve do fluxo de ar (VEF₁ > 80%) e moderada (VEF₁ de 65 a 79%). A gasometria arterial é opcional, exceto a oximetria, que deve ser medida na obstrução moderadamente grave do fluxo de ar (VEF₁ de 50 a 64%). (A gasometria arterial deve ser feita se a saturação de oxigênio for > 88%.) A gasometria arterial deve ser monitorada em todos os casos de obstrução importante do fluxo de ar (VEF₁ de 30 a 49%) e muito grave (VEF₁ < 30%).

► Leitura sugerida

Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Executive summary 2006. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Available from <http://www.goldcopd.org>.

Embolia pulmonar

► Definição

- Embolia pulmonar (EP) é a oclusão da artéria pulmonar ou de um de seus ramos por um coágulo sanguíneo, tumor, ar ou gordura formado em outra parte do corpo. Os sinais e sintomas clássicos de EP são hemoptise, dispnéia e dor torácica
- A EP é classificada em aguda ou crônica. Na EP aguda, os pacientes apresentam sinais e sintomas imediatamente após a obstrução dos vasos pulmonares. Na EP crônica, o desenvolvimento de dispnéia progressiva é lento ao longo dos anos por causa da hipertensão pulmonar
- A incidência de EP parece ser bem maior em negros que em brancos. A taxa de mortalidade por EP em negros foi 50% maior que em brancos, seguida por pessoas de outras raças (asiáticos) e indígenas norte-americanos
- O risco é maior na gravidez e durante o período pós-parto. Outros fatores de risco são estase venosa, vários estados de hipercoagulabilidade, imobilização, cirurgia, traumatismo, contraceptivos orais, reposição estrogênica, ICC, idade avançada e neoplasia maligna.

► Quando suspeitar

- Deve-se suspeitar de EP quando um paciente apresenta subitamente dispnéia, agravamento de dispnéia existente ou início de dor torácica tipo pleurítica sem outra causa aparente. Outros sinais a pesquisar são dor à palpação da parede torácica, dorsalgia, dor no ombro, dor abdominal alta, hemoptise, dor ao respirar e início recente de sibilos. A EP é uma possibilidade frequente no pronto-socorro. Os critérios de exclusão nos locais de baixa prevalência são idade do paciente < 50 anos, frequência cardíaca < 100 bpm, saturação de oxi-hemoglobina > 95%, ausência de hemoptise, uso de estrogênio, trombose venosa profunda (TVP) ou EP prévia, edema unilateral do membro inferior, cirurgia ou traumatismo que exigiu hospitalização nas últimas 4 semanas.

► Achados diagnósticos

- Angiografia pulmonar: padrão-ouro no diagnóstico de EP. A angiotomografia computadorizada (angio-TC) pulmonar é cada vez mais usada como método de diagnóstico em pacientes com suspeita de EP e sua acurácia parece variar muito de uma instituição para outra. O motivo pode ser a diferença de experiência dos profissionais que interpretam as imagens e a qualidade da imagem. Os profissionais de saúde devem levar em conta a experiência na instituição e a probabilidade de EP pré-teste ao decidirem solicitar angio-TC ou outros exames
- Radiografia do tórax: pode ser normal; os achados sugestivos são elevação do diafragma, derrame pleural, dilatação da artéria pulmonar, interrupção vascular abrupta e atelectasia. Setenta por cento dos pacientes com EP aguda apresentam anormalidades do ECG, na maioria das vezes alterações inespecíficas do segmento ST e da onda T
- Gasometria arterial e oximetria de pulso: têm valor limitado no diagnóstico. A gasometria arterial geralmente mostra hipoxemia, hipocapnia e alcalose respiratória. A oximetria de pulso em ar ambiente < 95% por ocasião do diagnóstico indica aumento do risco de complicações hospitalares
- Principais exames: os níveis de PNB ou NT-proPNB são mais altos em pacientes com EP e parecem estar relacionados com o aumento do risco de complicações e hospitalização prolongada nesses pacientes. Trinta a cinquenta por cento dos pacientes também apresentam elevação de troponina I ou T, que são inúteis para o diagnóstico. É comum observar leucocitose, aumento da VHS e elevação de LDH ou AST com nível sérico normal de bilirrubina
- Ensaios de dímero D: o diagnóstico de EP foi amplamente estudado. Esses ensaios têm boa sensibilidade (95%) e valor preditivo negativo, mas baixa especificidade (40 a 68%) e valor preditivo positivo. Os níveis de dímeros D < 500 ng/mL são suficientes para descartar a possibilidade de EP em pacientes com probabilidade pré-teste baixa a moderada de EP.

► Leitura sugerida

- Krupp, MJ, Leclercq, MG, van der Heul C, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med.* 2003;138:941.
- Roy, PM, Colombet, I, Durieux, P, et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ.* 2005;331:259.
- Wolf, SJ, McCubbin, TR, Nordenholz, KE, et al. Assessment of the pulmonary embolism rule-out criteria rule for evaluation of suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2008;26:181.

Fibrose cística

► Definição

- Distúrbio autossômico recessivo com transporte iônico anormal causado por mutações (> 1.000) do gene regulador da condutância transmembrana (gene CFTR) no cromossomo 7 que controla a entrada e a saída de sais, principalmente de cloreto, nas células. Incidência de 1:2.500 em indivíduos brancos não hispânicos na América do Norte, com frequência de portador de 1:20; 1:17.000 em afro-americanos; heterogeneidade acentuada nos pacientes.

► Quando suspeitar

- Sinais e sintomas respiratórios incluem fadiga, tosse, sibilos, pneumonia recorrente ou sinusite, excesso de escarro e/ou dispneia.

► Critérios diagnósticos

- No mínimo uma manifestação clínica característica (respiratória, suor, GI, GU) ou irmão com FC ou rastreamento neonatal positivo
- E
- Nível de cloreto no suor ≥ 69 mEq/L ou existência de 2 genes CFTR ou diferença de potencial transmembrana nasal positiva.

► Achados laboratoriais

Cultura: devem-se usar técnicas especiais de cultura nesses pacientes. Antes de um 1 ano de idade, *Staphylococcus aureus* é encontrado em 25% e *Pseudomonas aeruginosa* em 20% das culturas das vias respiratórias; em adultos, *P. aeruginosa* cresce em 80% e *S. aureus* em 20%. *Haemophilus influenzae* é encontrado em 3,4% das culturas. *P. aeruginosa* é cada vez mais frequente depois do tratamento de estafilococos, e devem ser feitos testes especiais de identificação e sensibilidade em *P. aeruginosa*. *Pseudomonas cepacia* está se tornando mais importante em crianças maiores. O aumento de anticorpos séricos contra *P. aeruginosa* pode documentar infecção provável quando a cultura é negativa

- Testes moleculares: genotipagem de DNA (com uso de sangue; podem-se usar raspados bucais) para confirmar o diagnóstico com base em 2 mutações é altamente específica, mas não muito sensível; respalda o diagnóstico de fibrose cística (FC), mas a incapacidade de detectar mutações gênicas não exclui FC em razão da grande quantidade de alelos. Uma quantidade significativa de pacientes com FC apresenta mutações gênicas não identificadas. Esse teste deve ser realizado quando o teste do suor é limítrofe ou negativo. Também pode ser usado para rastreamento de portador. Genótipos idênticos podem estar associados a diferentes graus de doença. O genótipo não deve ser usado como único critério para o diagnóstico de FC. A prevalência dos 25 genes mais comuns no teste depende do grupo populacional (Tabela 14.6).
- Rastreamento pré-natal por biopsia das vilosidades coriônicas no 1º trimestre ou amniocentese no 2º ou 3º trimestre: > 1.000 mutações do gene CFTR, mas os 25 mais comuns são responsáveis por cerca de 90% dos portadores. Cinquenta e dois por cento são homocigotos para $\Delta F508$ e 36% são heterocigotos para $\Delta F508$ /outra mutação de FC.

Tabela 14.6	Grupos demográficos e risco de fibrose cística.	
	Taxa de detecção dos testes (%)	Frequência de portadores
Judeus asquenazes	97	1/25
Norte-europeus	90	1/25
Sul-europeus	68 a 70	1/29
Negros	69	1/60
Hispânicos	55 a 57	1/45
Asiáticos	30	1/90

Principais exames: é frequente a diminuição da albumina sérica (decorrente da hemodiluição causada por *cor pulmonale*; pode ser observada antes das manifestações clínicas de acometimento cardíaco). A eletroforese de proteínas séricas mostra níveis crescentes de IgG e IgA com doença pulmonar progressiva; os níveis de IgM e IgD não estão muito aumentados. Os níveis séricos de cloreto, sódio, potássio, cálcio e fósforo são normais, a menos que haja complicações (p. ex., doença pulmonar crônica com acúmulo de CO₂; perda acentuada de sódio por sudorese pode causar hiponatremia). Os eletrólitos na urina são normais. A saliva submaxilar tem nível ligeiramente aumentado de cloreto e sódio, mas não de potássio; a superposição considerável com resultados normais impede o uso diagnóstico.

Achados na saliva: a saliva submaxilar é mais turva, com nível aumentado de cálcio, proteína total e amilase. Essas alterações geralmente não são encontradas na saliva parotídea.

Outro: as medidas de diferença de potencial elétrico nasal podem ser mais confiáveis que os exames do suor, porém são muito mais complexas; média = -46 mV em pessoas afetadas, mas -19 mV em pessoas não afetadas.

► Considerações

As alterações laboratoriais secundárias às complicações também devem sugerir o diagnóstico de FC:

- Doença pulmonar crônica (principalmente dos lobos superiores) com alterações laboratoriais de diminuição de P_{O2}, acúmulo de CO₂, alcalose metabólica, infecção recorrente grave, *cor pulmonale* secundário, pólipos nasais, pansinusite; as radiografias normais dos seios são indícios fortes contrários à FC

- Hepatopatia franca, que inclui cirrose, esteatose hepática, estenose do duto colédoco e colelitíase, em $\leq 5\%$ dos casos. A colestase neonatal em $< 20\%$ dos lactentes afetados pode persistir durante meses
- Íleo meconial no início da lactância causa 20 a 30% dos casos de obstrução intestinal neonatal; presente ao nascimento em 8% dessas crianças. Quase todas desenvolvem o quadro clínico de FC.

Insuficiência cardíaca

Ver Capítulo 4, Distúrbios Cardiovasculares.

Pneumonite química⁶⁸

► Definição

- Pneumonia por aspiração é a inflamação dos pulmões e brônquios pela inalação de material estranho
- Pneumonite por aspiração (síndrome de Mendelson) é uma lesão química causada pela inalação de conteúdo gástrico estéril.

► Quando suspeitar

- Várias manifestações clínicas devem levantar a possibilidade de pneumonite química: início abrupto de sintomas com dispneia proeminente; febre baixa, cianose e estertores difusos à ausculta pulmonar; hipoxemia grave; e infiltrados dos segmentos pulmonares em nível inferior à radiografia de tórax.

► Achados laboratoriais

- Radiografia de tórax: alterações são observadas em 2 h. A broncoscopia mostra eritema brônquico indicativo de lesão por ácido
- Gasometria arterial: estudos costumam mostrar que a P_{O_2} cai para 35 a 50 mmHg acompanhada de P_{CO_2} normal ou baixa com alcalose respiratória
- Provas de função pulmonar (PFP): mostram diminuição da complacência, ventilação-perfusão anormal e queda da capacidade de difusão.

Pneumopatias fármaco-induzidas

► Definição

- A pneumopatia fármaco-induzida (PFI) representa um grupo heterogêneo de distúrbios, um problema clínico comum no qual um paciente sem pneumopatia prévia desenvolve sintomas respiratórios, alterações da radiografia de tórax, deterioração da função pulmonar, alterações histológicas ou vários desses achados em associação com farmacoterapia. Há mais de 150 fármacos ou classes de fármacos causadores de doença pulmonar; o mecanismo raramente é conhecido
- Dependendo do fármaco, as síndromes fármaco-induzidas podem causar asma, bronquiolite, infiltrado por hipersensibilidade, fibrose intersticial, pneumonia em organização, asma, edema pulmonar não cardiogênico, derrames pleurais, eosinofilia pulmonar, hemorragia pulmonar ou doença veno-oclusiva. A apresentação clínica e o padrão radiológico são variados na PFI. Um bom *site* que contém detalhes sobre a PFI e sua apresentação clínica e radiográfica é www.pneumotox.com
- Fármacos responsáveis
 - Entre os fármacos cardiovasculares, a amiodarona é um exemplo clássico de causa de toxicidade pulmonar. Em 3 a 20% dos pacientes, os inibidores da ECA induzem tosse seca, persistente e frequentemente noturna, que pode exigir a interrupção do fármaco
 - Entre os agentes anti-inflamatórios, a tríade do ácido acetilsalicílico (AAS) é caracterizada por asma, polipose nasal e sensibilidade a fármacos
 - Muitos quimioterápicos e imunossupressores, entre eles bleomicina, mitomicina-C, bussulfano, ciclofosfamida e nitrosureia também podem ser causadores.

► Quando suspeitar

- Muitos tipos de lesão pulmonar podem ser causados por medicamentos, e geralmente é impossível prever que pacientes terão pneumopatia provocada por medicamento ou fármaco. Os sintomas podem variar de um paciente para outro. Os sinais e sintomas mais comuns são tosse, sibilos, dispneia, dor torácica, escarro com sangue e febre. Muitos fármacos podem induzir inflamação alveolar, inflamação intersticial e/ou fibrose intersticial, com consequente disfunção pulmonar.

► Achados diagnósticos

Não há exames laboratoriais nem radiográficos bem definidos para diagnóstico das síndromes clínicas associadas à PIF. O diagnóstico geralmente é de exclusão. As radiografias simples de tórax podem não detectar ou subestimar a presença de pneumopatia por ocasião da apresentação inicial. O diagnóstico se baseia na observação da resposta após a interrupção do fármaco suspeito e, se possível, após sua reintrodução. O ecocardiograma pode descartar cardiopatia, os exames de escarro podem excluir doenças infecciosas, e os testes ANA ou FR podem ser úteis em casos suspeitos de colagenose

- Função pulmonar: exames laboratoriais são úteis na avaliação da toxicidade
- Provas hematológicas: hemograma completo com contagem diferencial detecta eosinofilia, que pode sugerir a síndrome de erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sinais e sintomas sistêmicos (DRESS).

► Leitura sugerida

Bhadra K, Suratt BT. Drug induced lung diseases: A state of the art review. *J Respir Dis.* 2009;30:1.
Ozkan M, Dweik RA, Ahmad M. Drug induced lung disease. *Cleve Clin J Med.* 2001;68:782–795.

Tosse

- A tosse é uma manobra de expulsão forçada, geralmente contra a glote fechada, e associada a um som característico. A maioria dos casos de tosse incômoda indica um fator agravante (asma, substâncias químicas, ambiente, refluxo gastroesofágico, doença das vias respiratórias superiores) em indivíduo suscetível
- A classificação baseada na duração do sintoma é um tanto arbitraria. Quando a duração é < 3 semanas, a tosse é denominada “aguda” e quando é > 8 semanas, a tosse é definida como “crônica”.

► Tosse aguda

- A tosse aguda é aquela que tem duração < 3 semanas. É observada com frequência em unidades de atendimento primário e é comum a associação com IVRS. Na maioria dos casos é benigna e autolimitada. Muitas vezes está associada à exacerbação aguda e à hospitalização por asma e DPOC
- Os sinais e sintomas associados à tosse aguda que exigem investigação complementar são hemoptise, dispneia, febre, dor torácica e emagrecimento. Os distúrbios graves que causam tosse isolada são neoplasias, infecções (p. ex., tuberculose), inalação de corpo estranho, alergia aguda com anafilaxia e doença pulmonar intersticial.

► Tosse subaguda

- A tosse subaguda é aquela com duração de 3 a 8 semanas. É difícil definir etiologicamente o período entre 3 e 8 semanas de tosse, visto que toda tosse crônica começa como tosse aguda, mas o grupo diagnóstico da tosse crônica é diluído pelos pacientes com tosse pós-viral (tosse decorrente de IVRS que persiste > 3 semanas). A tosse após infecção é a causa mais comum de tosse subaguda (48%), o gotejamento pós-nasal é a 2ª causa mais comum (33%) e a variante tussígena da asma é a 3ª (16%).

- Em um percentual relevante de pacientes, a tosse subaguda (34%) é autolimitada e desaparece sem tratamento. Na maioria dos pacientes com tosse subaguda de resolução espontânea, essa era pós-infecciosa.

► Tosse crônica

- A tosse crônica é aquela cuja duração é > 8 semanas. É relatada por 10 a 20% dos adultos e é comum em mulheres e em pessoas obesas. A maioria dos pacientes tem tosse seca ou com expectoração mínima. A produção significativa de escarro geralmente indica pneumopatia primária
- São recomendadas radiografia de tórax e espirometria. O teste de broncoprovocação deve ser feito em pacientes sem causa clinicamente óbvia. A broncoscopia deve ser feita em todos os pacientes com tosse crônica e suspeita de inalação de corpo estranho.

■ Doenças associadas à tosse

■ Coqueluche⁶⁹

► Definição

- Infecção do sistema respiratório causada pela bactéria *Bordetella pertussis*
- A coqueluche é extremamente infecciosa. A bactéria é transmitida por contato direto com gotículas liberadas quando um indivíduo infectado tosse ou espirra. Afeta cerca de 39 milhões de pessoas por ano, matando 297 mil pessoas no mundo. A coqueluche pode ser evitada por vacinação, mas a quantidade de infecções tem aumentado nos últimos anos em razão do declínio da imunidade e da queda das taxas de imunização.

► Quando suspeitar

- Sinais e sintomas de coqueluche. A doença típica é dividida em 3 fases:
 - Catarral (7 a 10 dias): coriza; febre baixa; tosse leve
 - Paroxística (1 a 6 semanas): episódios intensos e rápidos de tosse, seguidos por “guincho” inspiratório; cianose; vômito pós-tosse
 - Convalescente (7 a 10 dias): diminuição da intensidade e da frequência dos paroxismos de tosse
- Lactentes não vacinados correm maior risco de ter coqueluche grave e fatal
- Crianças maiores e adultos com tosse muito intensa ou crônica (4 a 8 semanas), sobretudo pacientes não vacinados, vacinados há mais de 10 anos ou imunocomprometidos
- Contactantes sintomáticos de pacientes com coqueluche.

► Achados diagnósticos

- Cultura: a cultura da nasofaringe para *B. pertussis* é o padrão-ouro; entretanto, a sensibilidade cai bastante depois dos primeiros 7 a 14 dias de aparecimento dos sinais e sintomas
- Testes moleculares: existem métodos de PCR para diagnóstico de coqueluche. Há relato de reações cruzadas (p. ex., *Bordetella holmesii*) que podem limitar a utilidade clínica do teste. A sensibilidade da PCR é máxima na fase aguda inicial da infecção, mas o DNA de *B. pertussis* pode ser detectável durante semanas após a resolução da doença aguda
- Sorologia: existem várias provas sorológicas, inclusive ensaios para IgM e IgA. A sensibilidade e a especificidade variáveis limitaram a utilidade clínica desses exames. Os títulos de anticorpos são máximos 2 a 8 semanas após o início da doença. Ao interpretar reações sorológicas positivas é preciso levar em conta a história de vacinação primária e de revacinação do paciente.

► Leitura sugerida

World Health Organization (WHO). Pertussis—the disease. <http://www.who.int/immunization/topics/pertussis/en/index1.html>

■ Laringotraqueíte (crupe)

► Definição

- Laringotraqueíte é a inflamação das vias respiratórias superiores abaixo da glote; o termo crupe já foi usado para descrever vários distúrbios respiratórios altos em crianças, entre eles laringite, laringotraqueíte, laringotraqueobronquite, traqueíte bacteriana ou crupe espasmódico
- A laringotraqueíte geralmente é causada por infecção viral, sobretudo por vírus parainfluenza, mas às vezes é causada por bactérias ou reação alérgica. Em regra, acomete crianças de 6 meses a 3 anos de idade, geralmente no inverno e no início da primavera
- A epiglotite pode causar obstrução das vias respiratórias e deve ser considerada uma emergência clínica. É preciso garantir a estabilidade das vias respiratórias antes da coleta de amostras para diagnóstico. As causas bacterianas de epiglotite incluem *Haemophilus influenzae* do grupo B, *Streptococcus pneumoniae* e estreptococos beta-hemolíticos. O quadro clínico da mononucleose infecciosa ou difteria pode assemelhar-se ao da epiglotite. A tuberculose pode causar laringite crônica.

► Quando suspeitar

- A característica da laringotraqueíte em lactentes e crianças pequenas é a tosse ladrante. Em crianças maiores e em adultos há predomínio de rouquidão. A laringotraqueíte geralmente é uma doença leve e autolimitada, embora possa haver obstrução intensa das vias respiratórias superiores, angústia respiratória e, raramente, morte. Os sinais e sintomas iniciais são, geralmente, irritação nasal, congestão e coriza. Em regra, evoluem durante 12 a 48 h até o surgimento de febre, rouquidão, tosse ladrante e estridor. A angústia respiratória aumenta à medida que a obstrução das vias respiratórias superiores torna-se mais acentuada. A evolução rápida ou o aparecimento de sinais de acometimento das vias respiratórias inferiores sugerem doença mais grave
- Os sinais e sintomas geralmente persistem por 3 a 7 dias, com normalização gradual.

► Diagnóstico e achados laboratoriais

Os exames laboratoriais têm utilidade limitada no diagnóstico, mas ajudam a orientar o manejo em casos mais graves

- Hemograma completo: a contagem de leucócitos pode ser baixa, normal ou elevada; é comum haver mais de 10.000/ μl . A contagem diferencial mostra predomínio de neutrófilos ou linfócitos. O achado de numerosos neutrófilos (bastões) sugere infecção bacteriana primária ou secundária
- Bioquímica sérica: não há alterações específicas
- Microbiologia: a confirmação do diagnóstico etiológico é desnecessária, visto que o tratamento da laringotraqueíte é apenas sintomático. Pode ser necessária a identificação de uma etiologia viral específica para tomar decisões relativas ao isolamento de pacientes internados, para o início de terapia antiviral ou para monitoramento epidemiológico
- Cultura: o diagnóstico de uma etiologia viral específica pode ser feito por cultura viral de secreções da parte nasal ou oral da faringe.

► Leitura sugerida

Cherry JD. Croup (Laryngitis, laryngotracheitis, spasmodic croup, laryngotracheobronchitis, bacterial tracheitis, and laryngotracheobronchopneumonitis). In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2009.

Rihkanen H, Rönkkö, EB, Nieminen, T, Komsu, K-L, et al. Respiratory viruses in laryngeal croup of young children. *J Pediatr*. 2008;152:661–665.

Síndrome de tosse das vias respiratórias superiores

► Definição

- Síndrome de tosse das vias respiratórias superiores (STVRS) é o novo termo recomendado para substituir síndrome de gotejamento pós-nasal, referindo-se à tosse associada a distúrbios das vias respiratórias superiores, visto que não está claro se o mecanismo de tosse é gotejamento pós-nasal, irritação direta ou inflamação dos receptores da tosse nas vias respiratórias superiores. Gotejamento pós-nasal é a drenagem de secreções do nariz ou dos seios paranasais para a faringe
- A STVRS, secundária a vários distúrbios dos seios nasais, é a causa mais comum de tosse crônica. Abrange várias doenças: rinite alérgica; rinite não alérgica perene; rinite eosinofílica não alérgica (RENA); sinusite bacteriana e sinusite fúngica alérgica; rinite por anormalidades anatômicas; rinite por irritantes físicos ou químicos; e rinite ocupacional.

► Quando suspeitar

- O diagnóstico clínico depende da sensação de “gotejamento na garganta” relatada pelo paciente, secreção nasal ou pigarro frequente. A existência de secreção mucoide ou mucopurulenta, ou a aparência de pedras de calçamento (*cobblestone*) da mucosa durante o exame da parte nasal ou oral da faringe também é sugestiva de STVRS. É a causa mais comum do distúrbio crônico.

► Achados diagnósticos

- Em pacientes com tosse crônica, o diagnóstico de tosse induzida por STVRS deve ser feito por uma combinação de critérios, entre eles sintomas, achados ao exame físico, achados radiológicos, teste para alérgenos específicos e, por fim, a resposta ao tratamento específico. Como a STVRS é uma síndrome, não há achados patognomônicos
- O tratamento específico é instituído quando a causa de tosse crônica é aparente; a terapia empírica deve ser considerada na tosse de etiologia desconhecida.

► Leitura sugerida

Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl): 63S–71S.

■ Infecções das vias respiratórias inferiores

Bronquiolite

► Definição

- Bronquiolite é basicamente uma doença de lactentes e crianças pequenas
- RSV é a principal causa de bronquiolite (cerca de 75%), sobretudo de bronquiolite grave, que exige atenção médica ou internação. A terapia com anticorpos monoclonais ou agentes antivirais pode ser considerada para lactentes com infecção grave por RSV. Outras causas são vírus parainfluenza (tipo 3), metapneumovírus humano e adenovírus.

► Quando suspeitar

- Pode haver achados inespecíficos de infecção respiratória viral, como rinite. A principal manifestação clínica é o aprisionamento de ar por obstrução expiratória. Sibilos são comuns
- Lactentes apresentam aumento da frequência respiratória e dificuldade respiratória óbvia, caracterizada por batimento de asas do nariz. Lactentes com imunodeficiência, cardiopatia ou pneumopatia correm risco de infecção mais grave. Lactentes gravemente afetados podem apresentar cianose. A febre não é uma manifestação proeminente.

► Diagnóstico e achados laboratoriais

- Cultura: a maioria dos vírus de interesse pode ser isolada por cultura viral, mas a espera é longa. Portanto, a cultura viral geralmente não é útil para a conduta clínica aguda
- Radiografia de tórax: pode ser indicada para excluir pneumonia
- Gasometria arterial: pode ser monitorada em lactentes com doença grave. Os exames laboratoriais geralmente são normais, embora seja preciso monitorar atentamente a hidratação em virtude do risco de desidratação por taquipneia
- Sorologia: existem *kits* de detecção de antígeno para vários vírus, como os vírus influenza A e B, RSV e metapneumovírus humano. Embora a especificidade desses ensaios geralmente seja alta, a sensibilidade pode ser < 80%. O uso de coloração específica para AFD é útil na avaliação da qualidade da amostra e mostrou maior sensibilidade
- Testes moleculares: são cada vez mais importantes no diagnóstico em virtude da melhora da sensibilidade e especificidade, em comparação com cultura ou testes antigênicos, e de uma maior variedade de patógenos detectáveis.

Pneumonia bacteriana

► Definição

- A pneumonia é a infecção pulmonar das vias respiratórias distais e dos espaços alveolares. As bactérias podem ter acesso direto às vias respiratórias inferiores por inalação, aspiração ou semeadura hematogênica de um local distal de infecção
- *Streptococcus pneumoniae* é a causa mais comum de pneumonia bacteriana grave contraída na comunidade. Outros patógenos, como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* e *Chlamydia pneumoniae*, também são importantes. *Staphylococcus aureus* e bacilos gram-negativos são causas frequentes de pneumonia hospitalar.

► Quando suspeitar

- Uma grande variedade de condições predispõe à pneumonia bacteriana, entre elas distúrbios clínicos (p. ex., alcoolismo, diminuição do nível de consciência, desnutrição, imunocomprometimento, uremia), exposição a substâncias tóxicas (p. ex., inalantes, fumaça de tabaco, poluentes ambientais), anormalidades estruturais ou funcionais dos mecanismos normais de defesa pulmonar (p. ex., DPOC, fibrose cística, bronquiectasia, disfunção ciliar) e idade > 65 anos
- Os sinais e sintomas comuns são dispneia, dor torácica do tipo pleurítica, tosse e produção de escarro tipicamente purulento. Os sinais sistêmicos incluem febre e mal-estar; calafrios intensos são descritos por uma minoria significativa de pacientes
- O exame físico pode mostrar anormalidades difusas ou localizadas, entre elas, estertores, roncos e diminuição do murmúrio vesicular.

► Diagnóstico e achados laboratoriais

- O exame diagnóstico depende da intensidade da doença e de fatores de risco específicos. Pacientes ambulatoriais saudáveis podem necessitar de avaliação mínima. Nos pacientes com infecção importante, os exames recomendáveis são radiografia de tórax, hemograma completo, hemocultura, exame do escarro corado pelo método de Gram e cultura. O diagnóstico de tuberculose deve ser considerado e excluído, quando apropriado. Podem-se considerar técnicas especiais de cultura (p. ex., cultura de *Legionella*) ou teste de antígeno urinário (p. ex., *Legionella*, *Streptococcus pneumoniae*). O LBA pode melhorar o diagnóstico em pacientes incapazes de oferecer uma amostra de escarro expectorado de boa qualidade ou quando há suspeita de patógenos incomuns

- Só é possível identificar um patógeno específico por cultura em cerca de metade dos pacientes com pneumonia adquirida na comunidade, o que exige internação. A hemocultura é positiva em cerca de 20% desses pacientes; o antígeno pneumocócico urinário é positivo em aproximadamente 50%
- A PCR pode mostrar maior sensibilidade, mas não há demonstração de impacto no tratamento do paciente. Não há *kits* aprovados pela FDA para detecção de patógenos respiratórios bacterianos
- Principais exames: leucocitose ($> 15.000/\mu\ell$ com desvio para a esquerda) é típica de pneumonia bacteriana aguda. Leucopenia está associada a prognóstico sombrio. Devem ser feitas determinações seriadas da gasometria arterial, dos eletrólitos séricos e de outros analitos para monitorar a condição respiratória e metabólica de pacientes com infecção grave. Devem-se avaliar anormalidades típicas de distúrbios clínicos subjacentes ou a intensidade da doença.

► Leitura sugerida

van der Eerden, MM, Vlaspolder, F, de Graaff, CS, Groot, T, et al. Value of intensive diagnostic microbiological investigation in low- and high-risk patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:241–249.

Pneumonia por aspiração

► Definição

- Pneumonia por aspiração é causada por entrada anormal de líquidos nas vias respiratórias inferiores. O líquido pode ser uma secreção endógena (p. ex., conteúdo gástrico, secreções respiratórias superiores) ou um líquido exógeno
- Ocorrência de doença geralmente exige anormalidade dos mecanismos protetores (p. ex., reflexo da tosse, função da glote, transporte ciliar) e aspiração de material “tóxico” (p. ex., material particulado, líquido ácido, contaminação bacteriana intensa)
- Distúrbios que predisõem à aspiração incluem alcoolismo, crise convulsiva, AVE, traumatismo craniano, anestesia geral, disfagia, doença periodontal, distúrbio neurológico, vômito prolongado e perturbação mecânica das barreiras de defesa habituais (tubo nasogástrico, intubação traqueal, endoscopia GI alta e broncoscopia).

► Quando suspeitar

- A flora endógena das vias respiratórias superiores e do trato GI é a causa mais frequente de pneumonia por aspiração bacteriana. Infecção polimicrobiana, inclusive por anaeróbios e espécies menos virulentas de estreptococos presentes nas fendas gengivais, é típica
- A maioria dos pacientes apresenta evolução subaguda dos sinais e sintomas ao longo de várias semanas. Os sinais e sintomas comuns são dispneia, tosse e produção de escarro purulento (muitas vezes pútrido) associados à febre e ao emagrecimento. Calafrios intensos são raros. Pode haver sinais e sintomas de infecção complicada, como abscesso ou empiema
- Principais exames.

► Diagnóstico e achados laboratoriais

- Microbiologia: o escarro expectorado não é confiável para fins de diagnóstico, exceto para estabelecer outro possível diagnóstico. A cultura de amostras (p. ex., aspirado transtraqueal ou transtorácico) coletadas por técnicas destinadas ao isolamento de anaeróbios pode ser esclarecedora
- *Fusobacterium nucleatum* e espécies de *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* e *Prevotella* são os anaeróbios mais comuns. Microrganismos aeróbicos, entre eles *S. aureus* e bacilos gram-negativos, são frequentemente isolados, principalmente em pneumonias por aspiração hospitalares
- Principais exames: anemia é um achado típico. Anormalidades laboratoriais associadas a distúrbios de base devem ser investigadas.

► Leitura sugerida

Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med*. 2001;344(9):665–671.

Pneumonia por *Pneumocystis*

► Definição

- A infecção por *Pneumocystis jiroveci* (antes conhecido como *Pneumocystis carinii*) é quase restrita à doença pulmonar em pacientes imunocomprometidos. O *P. jiroveci* foi descoberto no início do século 20 como uma causa muito rara de pneumonite, ou PPC, em pacientes imunocomprometidos. A princípio, acreditava-se que o microrganismo fosse um parasito, porém estudos filogenéticos respaldaram a classificação do *P. carinii* como membro do reino Fungus. Em 1999, em conformidade com o Código Internacional de Nomenclatura Botânica, a espécie de *Pneumocystis* associada à doença humana foi denominada *P. jiroveci*
- A PPC é a infecção oportunista mais comum em pacientes com infecção por HIV, e é uma doença definidora de AIDS nesses pacientes. A incidência de PPC é inversamente proporcional à contagem de CD4 na infecção por HIV; pacientes com infecção pelo HIV só correm alto risco quando a contagem de CD4 cai abaixo de 200 células/mm³. O risco de PPC é reduzido nos pacientes em terapia profilática efetiva. A incidência de PPC caiu radicalmente em pacientes que aderiram à terapia antirretroviral de alta atividade (HAART).

► Quando suspeitar

- Em pacientes infectados pelo HIV, o início da PPC geralmente é lento e com febre, dispneia, taquipneia e tosse improdutiva. Fadiga, emagrecimento e outros sintomas são comuns. Na maioria das vezes as radiografias de tórax mostram anormalidade bilateral difusa, geralmente constituída por infiltrados intersticiais; podem ser observados outros padrões. A cintigrafia com gálio mostra captação difusa intensa. O risco de PPC também está aumentado em pacientes submetidos a transplante de células-tronco e de órgãos sólidos, pacientes tratados com glicocorticoides ou outros imunossupressores e pacientes com outros estados de imunodeficiência adquirida ou primária; a PPC geralmente tem evolução fulminante em pacientes não infectados pelo HIV.

► Achados laboratoriais

- Cultura: não existem técnicas eficazes de cultura *in vitro*
- Citometria de fluxo: em pacientes infectados pelo HIV, é demonstrada contagem de CD4 < 200 células/mm³ na maioria dos pacientes com PPC
- Detecção direta: o diagnóstico definitivo geralmente é feito por demonstração microscópica do microrganismo nas secreções respiratórias. A detecção sensível exige exame das amostras coletadas por técnicas que aumentam a amostragem do conteúdo alveolar, como LBA ou escarro induzido. O microrganismo raramente é detectado nas amostras rotineiras de escarro ou de lavados ou escovados brônquicos. A sensibilidade dos métodos de coloração pode ser reduzida em pacientes com PPC não infectados pelo HIV em razão da menor carga de microrganismos
- Histologia: a biópsia pulmonar transbrônquica é uma amostra muito efetiva, embora invasiva, para diagnóstico definitivo. As amostras de biópsia também possibilitam o diagnóstico de outras infecções (p. ex., fungos) ou doenças (p. ex., linfoma) que podem estar incluídas no diagnóstico diferencial
- Sorologia: os testes não têm função no diagnóstico de PPC
- Principais exames: a elevação de LDH é típica; o grau de elevação de LDH e o aumento progressivo de LDH, a despeito do tratamento, são sinais de prognóstico sombrio. Vários marcadores séricos, como a S-adenosilmetionina e a beta-D-glucana, foram avaliados como ensaios complementares e não invasivos para o diagnóstico de PPC, mas sua utilidade não foi demonstrada.

Amplificação de ácidos nucleicos: foram desenvolvidos métodos para o diagnóstico de PPC. Sensibilidade pode possibilitar detecção por amostra obtida por técnica não invasiva, como a saliva. Aumento do custo e do tempo de espera com a PCR, além do pequeno aumento da sensibilidade, tende a limitar a implementação em larga escala da PCR para diagnóstico de PPC. Além disso, há relato de resultados falso-negativos para PCR.

► Leitura sugerida

Pneumonia viral

► Definição

- A pneumonia, caracterizada por troca gasosa alveolar anormal, pode ser causada por vários patógenos virais respiratórios. Em geral, é precedida de sintomas inespecíficos IVRS. A causa é um tanto dependente da idade e da imunocompetência do paciente. Em crianças, a pneumonia viral é mais importante abaixo de 5 anos de idade. Pneumonia viral pura com quadro clínico relevante é incomum em crianças maiores e em adultos imunocompetentes. Os vírus parainfluenza, RSV e metapneumovírus humano são causas relativamente mais comuns de pneumonia viral em crianças e lactentes que em crianças maiores e adultos. Em crianças maiores e adultos os vírus influenza, sobretudo o tipo A, são responsáveis pela maioria dos casos de pneumonia. O CMV é a causa mais comum e clinicamente relevante de pneumonia viral em pacientes imunocomprometidos.

► Etiologia e diagnóstico

- A identificação específica é necessária para selecionar o manejo ideal em pacientes gravemente enfermos. Como a apresentação clínica e laboratorial da pneumonia viral é inespecífica, outras etiologias, como bactérias, micoplasmas, *P. jiroveci*, têm de ser consideradas e excluídas por exames laboratoriais e outras avaliações pertinentes
- As causas incluem vírus influenza (adultos), vírus parainfluenza (crianças), RSV (pacientes imunocomprometidos), metapneumovírus humano (crianças), adenovírus, CMV (principalmente em pacientes imunocomprometidos e crianças), HSV, vírus do sarampo e VZV.

► Quando suspeitar

- Os achados iniciais da pneumonia viral são doença aguda, febre e sinais de hipoxemia. A tosse geralmente é improdutivo. O exame costuma mostrar taquipneia, estertores e sibilos. Os distúrbios subjacentes podem ser exacerbados por pneumonia viral; a intensidade da pneumonia geralmente é maior em pacientes com doença subjacente. Os exames de imagem geralmente mostram infiltrados intersticiais bilaterais difusos, embora o espectro de anormalidades seja amplo e inespecífico. A superinfecção bacteriana está bem descrita e é uma complicação importante da pneumonia viral.

► Diagnóstico e achados laboratoriais

A maioria dos pacientes com pneumonia viral tem doença autolimitada e relativamente benigna. Em geral, o diagnóstico específico é dispensável, exceto em caso de doença grave ou complicação da infecção

- Cultura: a maioria dos vírus de interesse pode ser isolada por cultura viral, mas o tempo de espera é longo. Portanto, a cultura viral geralmente não é útil para determinar a conduta clínica imediata
- Detecção direta de antígeno: existem *kits* de detecção de antígeno para vários vírus importantes, como os vírus influenza A e B, RSV e metapneumovírus humano. Embora a especificidade desses ensaios geralmente seja alta, a sensibilidade pode ser < 80%. O uso de coloração específica para AFD é útil na avaliação da qualidade da amostra e mostrou maior sensibilidade
- Testes moleculares: existem ensaios aprovados pela FDA para patógenos virais respiratórios. Esses ensaios têm altas sensibilidade e especificidade, detectam grande variedade de vírus e são rápidos, mas o custo é maior que o da cultura e do teste antigênico
- Sorologia: o teste sorológico não ajuda a definir o tratamento imediato dos pacientes
- Exames essenciais: gasometria arterial, hemograma completo e outros exames devem ser monitorados em pacientes com pneumonia viral grave ou complicada. Em geral, os exames são normais. Em pacientes com angústia respiratória intensa, o monitoramento metuculoso da gasometria arterial é crucial para o tratamento. É preciso monitorar atentamente a hidratação em virtude do risco de desidratação por febre e taquipneia.

► Leitura sugerida

Treanor JJ. Chapter 2 Respiratory Infections. In Richman DD, RJ Whitley, FG Hayden. *Clinical Virology*, Third Edition. 2009; ASM Press, Washington, DC.

Tuberculose pulmonar

Doença primária⁷⁰

► Definição

- *Mycobacterium tuberculosis*, a principal causa de TB, é transmitido por gotículas respiratórias de um paciente infectado. Após a inalação e a chegada aos alvéolos, os microrganismos multiplicam-se nos macrófagos alveolares, acabando por destruir as células. A reação inflamatória produz uma massa granulomatosa conhecida como tubérculo.

► Quando suspeitar

- Febre baixa é o sinal mais comum em pacientes com TB primária. Outros sinais e sintomas, inclusive dor torácica, tosse e fadiga, podem ocorrer em uma pequena parcela dos pacientes. O exame físico geralmente é normal.

► Achados laboratoriais

- Detecção da reação do hospedeiro: teste cutâneo tuberculínico positivo, ensaios de liberação de gamainterferona
- Detecção direta: pesquisa de BAAR no escarro positiva
- Cultura: isolamento por cultura; exames laboratoriais são normais na maioria dos pacientes com TB pulmonar não complicada. O envio de várias amostras de um local de infecção para teste melhora bastante a detecção.

Doenças do nariz e da faringe

Difteria

► Definição

- A difteria é causada por infecção por *Corynebacterium diphtheriae*, um bacilo gram-positivo produtor de exotoxina. A maioria dos pacientes apresenta doença respiratória ou cutânea
- Tem distribuição global e acomete principalmente indivíduos não vacinados em regiões subdesenvolvidas e carentes de recursos. Os seres humanos são o único reservatório conhecido de *C. diphtheriae*, e a transmissão se dá por contato com gotículas ou secreções respiratórias de pacientes com lesões mucosas ou cutâneas ativamente infecciosas. A doença geralmente ocorre dentro de 1 semana após o contato infeccioso. As lesões em pacientes não tratados podem ser infecciosas por até 6 semanas; pacientes tratados deixam de ser contagiosos em questão de dias
- A difteria é uma doença de notificação compulsória, tanto no Brasil como nos EUA, devendo ser comunicada ao CDC e aos órgãos locais de saúde pública.

► Quando suspeitar

- Em geral, a difteria apresenta-se como doença respiratória. A apresentação comum da doença respiratória é a faringite pseudomembranosa, com formação de uma

membrana cinza de material necrótico na área tonsilar, que pode se estender até as superfícies faríngeas posteriores adjacentes. Os pacientes costumam se queixar de dor de garganta e dificuldade para engolir. Há risco de deslocamento, com obstrução respiratória, em pacientes com pseudomembrana extensa. A mucosa subjacente é friável e edemaciada. Pode haver adenopatia local e edema tecidual (pescoço de touro). Febre baixa, mal-estar ou outros sinais e sintomas inespecíficos são comuns

- O efeito da exotoxina sobre outros sistemas pode ocasionar complicações graves, geralmente miocardite ou neuropatia
 - Miocardite, que costuma surgir na 2ª semana de infecção, pode ser assintomática, mas as anormalidades de condução e as arritmias podem ser graves
 - Neuropatia pode ser uma complicação inicial ou tardia da infecção. Paralisia de nervo craniano e neuropatia local são complicações iniciais comuns, ao passo que paralisia ocular e paralisia dos membros ou do diafragma são complicações tardias.

► Achados laboratoriais

- Cultura: faz o diagnóstico definitivo de difteria aguda. Na difteria respiratória, deve-se coletar *swabs* das partes nasal e oral da faringe, inclusive das margens da pseudomembrana. Avisar o laboratório antes do envio de amostras para confirmar se há meios apropriados. As amostras são semeadas em meios seletivo-diferenciais, como os meios de Tinsdale e de Loeffler modificados, além do meio de cultura de rotina. É preciso testar a produção de exotoxinas nos *C. diphtheriae* isolados usando o método de imunodifusão de Elek. A cultura da área acometida é positiva dentro de 12 h em meio de Loeffler (mais devagar no ágar-sangue) (linhagem produtora de toxina). Sempre devem ser realizadas culturas de nasofaringe quando há suspeita de difteria. *Em caso de antibioticoterapia prévia, a cultura pode ser negativa ou o crescimento pode demorar vários dias.* Nota: *Corynebacterium ulcerans* pode causar difteria
- Amplificação de ácidos nucleicos: já existem exames para detecção/identificação de *C. diphtheriae*, bem como do gene responsável pela produção de exotoxina
- Principais exames: pode-se solicitar troponina e outros marcadores cardíacos para identificar cardiopatia assintomática ou avaliar o prognóstico em pacientes com franca miocardite. Pode-se observar diminuição do nível sérico de glicose. É frequente o achado de albumina e cilindros na urina; raramente observa-se sangue
- Hemograma completo: pode haver aumento moderado de leucócitos ($\leq 15.000/\mu\ell$). A anemia moderada é comum
- Sorologia (EIA): inútil no diagnóstico de infecção aguda, mas pode ser usada para estudos epidemiológicos. A pesquisa de anticorpos antidiftéricos também pode avaliar a função imune por meio de comparação com os soros pré-vacinação e pós-vacinação.

► Leitura sugerida

<http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/diphtheria.aspx>

Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med.* 2001;344:205–211.

Coyle MB, Lipsky BA. Coryneform bacteria in infectious diseases: Clinical and laboratory aspects. *Clin Microbiol Rev.* 1990;3:227–246.

Kneen R, Dung NM, Hoa NTT, et al. Clinical features and predictors of diphtheritic cardiomyopathy in Vietnamese children. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1591–1598.

Faringite

► Definição

- Faringite aguda, inflamação dos tecidos faríngeos e tonsilares posteriores, é uma queixa clínica comum, sobretudo em crianças. A maioria dos episódios de faringite aguda é provocada por doenças infecciosas autolimitadas, relativamente leves, causadas por patógenos comuns das vias respiratórias superiores. A etiologia varia um pouco de acordo com a idade do paciente e a estação do ano. Em geral, porém, a infecção viral é a causa mais comum de faringite aguda, tanto em crianças quanto em adultos. Entretanto, em virtude do risco de FR e GN aguda pós-estreptocócica, a detecção de estreptococos beta-hemolíticos do grupo A (*S. pyogenes*) é o foco da maioria dos exames complementares. O diagnóstico específico também orienta o uso apropriado, ou o não uso, de antibióticos
- É preciso distinguir a faringite aguda de outras infecções graves da cabeça e do pescoço, como epiglote, abscesso peritonsilar e abscesso submandibular. Sinais e sintomas graves e sepse; disfagia e sialorreia; aumento do volume do pescoço e outros sinais sugerem outros locais de infecção primária ou complicações supurativas locais de faringite bacteriana.

► Causas

Doenças virais

- A infecção respiratória aguda é causa de morbidade e mortalidade significativas em todo o mundo. Os vírus são a causa da maioria dessas infecções, e as crianças são as principais vítimas. A maioria dos patógenos virais apresenta um padrão sazonal bem definido, sobretudo em climas temperados nos quais a incidência é máxima durante os meses de inverno. Pode haver diferenças de apresentação clínica dependendo do agente, da idade e do estado de saúde do paciente e de outros fatores
- A maioria das infecções virais da nasofaringe apresenta-se como “resfriado comum”, que se manifesta por sinais e sintomas leves como rinite, congestão nasal, espirros e coriza. Pode haver faringite leve e tosse irritativa. Febre, cefaleia e mal-estar, quando presentes, geralmente são leves. A maioria das infecções virais das vias respiratórias superiores resolve-se por completo após 7 a 10 dias. As complicações são incomuns e incluem otite média, sinusite e exacerbações de pneumopatia crônica
- O diagnóstico específico de faringite viral ou infecção das vias respiratórias superiores raramente é necessário; a maioria dos pacientes pode receber tratamento sintomático com base na apresentação clínica. Quando indicado, o diagnóstico específico pode ser feito por cultura viral ou, o que é mais frequente, por teste molecular para um conjunto de vírus respiratórios. Provas sorológicas não são úteis
- As causas virais comuns de faringite primária são: adenovírus, enterovírus, rinovírus, HSV, EBV, CMV e vírus influenza e parainfluenza.

Doenças bacterianas

- Estreptococos beta-hemolíticos do grupo A (EBHGA): os EBHGA são os responsáveis pela infecção em uma minoria significativa (10 a 30%) dos pacientes que procuram o médico com faringite aguda. A maioria das infecções tem início agudo de dor de garganta com eritema da mucosa tonsilar e faríngea posterior e exsudato. É comum o relato de febre, cefaleia e dor abdominal. O exame físico costuma mostrar linfonodos cervicais anteriores aumentados e dolorosos à palpação, petéquias no palato e inflamação da úvula. Conjuntivite, rinorreia, tosse e espirro são manifestações incomuns e sugerem outro patógeno
- A escarlatina pode complicar a faringite estreptocócica e é caracterizada por formação de erupção “escarlatiniforme” típica no primeiro ou no segundo dia de febre. A erupção cutânea tem textura fina e áspera (semelhante a lixa), pálida e mais intensa nas axilas e dobras cutâneas. A erupção cutânea desaparece após vários dias, seguida por descamação. A língua “em framboesa”, de cor vermelho-brilhante pode ser óbvia.

► Quando suspeitar

- Vários critérios foram recomendados para prever a probabilidade de infecção por EBHGA e a necessidade de antibioticoterapia. Em geral, tiveram melhor valor preditivo negativo que positivo. Em crianças, foram recomendados os critérios a seguir. Com 6 critérios, a probabilidade de cultura positiva para EBHGA = 75%; a probabilidade cai para 59% quando são atendidos apenas 5 critérios:
 - Idade: 5 a 15 anos
 - Estação: fim do outono, inverno ou início da primavera
 - Eritema, edema e/ou exsudatos faríngeos
 - Linfonodos anteriores: dolorosos e aumentados
 - Temperatura: 38,3°C a 39,4°C
 - Ausência de sinais e sintomas respiratórios superiores virais típicos
- Os critérios Centor para adultos são listados adiante. A probabilidade de infecção por EBHGA aumenta com a quantidade de critérios presentes: a presença de 3 ou 4 tem valor preditivo positivo até 60%; a ausência ou a presença de um critério tem valor preditivo negativo de 80%

- Exsudato tonsilar
- Adenopatia cervical anterior dolorosa à palpação
- Febre ou relato de febre
- Ausência de tosse.

► Diagnóstico

- Cultura: a cultura de orofaringe é o padrão-ouro para diagnóstico de faringite por EBHGA, com sensibilidade de 90 a 95%. A especificidade é muito alta em pacientes com faringite aguda, mas culturas “falso-positivas”, em termos de doença ativa, podem ser observadas em portadores crônicos de EBHGA ou após terapia bem-sucedida recente. As culturas para “teste de cura” não são recomendadas, exceto quando é muito elevado o risco de febre reumática aguda
- Detecção direta de antígeno: também existem testes antigênicos diretos para detecção rápida de EBHGA; porém, esses ensaios não são tão sensíveis quanto as culturas de orofaringe. A sensibilidade dos testes antigênicos varia, de acordo com a técnica e o *kit* específico usado, de 60 a 95%; a especificidade da maioria dos testes é superior a 95%. Portanto, a cultura da orofaringe deve ser realizada para confirmar os testes antigênicos negativos, mas não é necessária para confirmar testes positivos
- Testes moleculares: há um ensaio de diagnóstico molecular aprovado pela FDA para detecção de *S. pyogenes* em amostras da faringe. A sensibilidade do ensaio é de 88 a 95% com especificidade de 98 a 99,7%. Sensibilidade e especificidade elevadas desse teste dispensam a confirmação de resultados positivos ou negativos.

Resfriado

► Definição

- Essa infecção de células epiteliais ciliadas na mucosa nasal resulta em secreção nasal causada pelo processo inflamatório
- Na maioria das vezes é causado por infecção por rinovírus. Outros vírus podem causar rinite, entre eles coronavírus, parainfluenza, adenovírus, enterovírus, vírus influenza e vírus sincicial respiratório (RSV).

► Quando suspeitar

- Os sinais e sintomas geralmente são leves e incluem congestão nasal, rinite e espirros. Febre, cefaleia, tosse, dor de garganta e mal-estar, quando presentes, costumam ser leves
- Em geral, os sinais e sintomas desaparecem em 7 a 10 dias
- A incidência de resfriado é máxima nos meses frios, tipicamente entre março e agosto no hemisfério sul
- Secreção nasal purulenta, otite, febre alta ou outras manifestações sistêmicas graves sugerem complicação da infecção ou outra causa de infecção, como gripe.

► Achados laboratoriais

- Os exames específicos raramente são necessários, mas podem ser solicitados nas formas grave ou complicada. Os *swabs* ou lavados da nasofaringe são recomendados para exames diagnósticos, quando indicados
- Detecção direta de antígeno: disponível para vários patógenos virais, entre eles vírus influenza e RSV
- Cultura viral: alta sensibilidade quando as amostras são coletadas e transportadas corretamente
- Testes moleculares: disponíveis para detecção de uma gama muito grande de patógenos virais das vias respiratórias
- Sorologia: inútil.

Rinite alérgica

► Definição

- A rinite é definida como sinais e sintomas de irritação nasal, espirros, rinorreia e congestão nasal com duração mínima de 1 h por dia na maioria dos dias. Ocorre principalmente em pacientes com 15 a 25 anos de idade
- A rinite alérgica, uma das formas de rinite, pode ser sazonal ou perene. Na rinite alérgica, geralmente há correlação evidente com a exposição a alergênicos conhecidos – na maioria das vezes a pólenes na rinite sazonal e a ácaros da poeira doméstica ou a animais domésticos na rinite perene. Em geral, a rinite alérgica tem origem inflamatória ou não inflamatória. Muitos pacientes com rinite alérgica têm um componente não alérgico (rinite mista). As causas de rinite não alérgica são rinite vasomotora, rinite medicamentosa, rinite não alérgica associada à síndrome eosinofílica nasal e diversos outros distúrbios.

► Quando suspeitar

- A apresentação típica inclui irritação nasal, espirros, rinorreia e congestão nasal, manifestações que podem ser sazonais ou perenes. Os sinais e sintomas dominantes diferem de um paciente para outro. Também há grande variação individual em termos de tolerância dos sinais e sintomas nasais. As manifestações conjuntivais de prurido e aumento da liberação de líquido lacrimal também são muito comuns em associação com a rinite alérgica.

► Achados diagnósticos

O diagnóstico de rinite em paciente com queixas de problemas das vias respiratórias superiores demanda anamnese detalhada e exame físico complementado por exames essenciais

- Provas hematológicas: contagem elevada de eosinófilos indicam atopia. Eosinofilia e dosagem de IgE total têm utilidade limitada no diagnóstico de rinite alérgica porque são parcialmente dependentes do tamanho do órgão
- Testes com alergênicos específicos: uso de exames para identificar os alergênicos responsáveis foi associado a melhores desfechos
- Testes cutâneos: quando cuidadosamente realizado por profissional bem treinado, o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (teste cutâneo por puntura [TCP]) é um método seguro de identificar a existência de IgE específica para o alergênio. O teste cutâneo é útil em pacientes com:
 - Diagnóstico não definido com base na anamnese e no exame físico
 - Manifestações clínicas mal controladas, como sinais e sintomas nasais persistentes e/ou resposta clínica inadequada a glicocorticoides nasais
 - Coexistência de asma persistente e/ou sinusite/otite recorrente
 - Rinite ocupacional
- Testes séricos para alergia. Imunoensaios séricos para anticorpos IgE específicos são opções melhores que os TCP para rastreamento. Esses testes para IgE específica são úteis no teste de alergênicos específicos não disponíveis para teste cutâneo ou quando não é possível fazer o teste cutâneo porque um paciente está em um tratamento (p. ex., anti-histamínicos) que inibe a resposta cutânea
- Testes de provocação com alergênio: pode-se realizar uma provocação nasal para avaliação de reatividade específica e inespecífica. Sua realização não é prática clínica e raramente são feitos
- Outros exames: alguns usam a citologia nasal para ajudar a diferenciar entre a rinite causada por alergia e por infecção. A coloração de Wright da secreção nasal geralmente, mas nem sempre, mostra predomínio de eosinófilos nos casos de rinite alérgica. O achado de neutrófilos sugere um processo infeccioso. Outros exames complementares, testes citotóxicos, teste de provocação-neutralização e determinação de IgG específica ou inespecífica não têm utilidade comprovada e são impróprios.

► Leitura sugerida

Ng ML, Warlow RS, Chrishanthan N, et al. Preliminary criteria for the definition of allergic rhinitis: A systemic evaluation of clinical parameters in a disease cohort (I). *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1314.

Ng ML, Warlow RS, Chrishanthan N, et al. Preliminary criteria for the definition of allergic rhinitis: A systemic evaluation of clinical parameters in a disease cohort (II). *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1417.

► DICAS

- **Embolia pulmonar:** há alcalose respiratória leve a moderada, exceto em caso de morte súbita. Em geral, há correlação entre o grau de hipoxia e o tamanho e a extensão do êmbolo pulmonar. A $P_{O_2} > 90$ mmHg durante a respiração de ar ambiente praticamente exclui um problema pulmonar
- **Edema agudo de pulmão:** a hipoxemia é comum. Não há aumento de CO_2 , exceto se a situação for grave
- **Asma:** a hipoxia ocorre mesmo durante um episódio leve, e aumenta com o agravamento da crise. Quando há hiperventilação, a P_{CO_2} cai (geralmente < 35 mmHg); a P_{CO_2} normal (> 40 mmHg) indica insuficiência respiratória iminente; a P_{CO_2} aumentada em um asmático verdadeiro (não na bronquite nem no enfisema) indica a iminência de consequências graves e a necessidade de considerar intubação e suporte ventilatório
- **Doença pulmonar obstrutiva crônica** (bronquite e enfisema) pode apresentar 2 padrões – “sopradores rosados”, com leve hipoxia e pH e P_{CO_2} normais, e “cianóticos pletóricos”, com hipoxia e P_{CO_2} aumentada; o pH normal sugere compensação e o pH diminuído sugere descompensação
- **Transtornos neurológicos e neuromusculares** (p. ex., superdosagem [*overdose*] de fármacos, síndrome de Guillain-Barré, miastenia *gravis*, traumatismo, succinilcolina): a hipoventilação alveolar aguda causa acidose respiratória descompensada com P_{CO_2} elevada, pH baixo e HCO_3^- normal. Acidose surge antes da hipoxemia relevante e a elevação progressiva do CO_2 indica rápida deterioração e necessidade de suporte mecânico
- **Sepse:** a alcalose respiratória inexplicada pode ser o primeiro sinal de sepse. Pode evoluir e causar acidose metabólica; o distúrbio misto pode resultar em pH normal; o nível baixo de HCO_3^- auxilia o reconhecimento. Com a deterioração e o agravamento da acidose metabólica, o pH cai
- Na **intoxicação por salicilato** não existe uma correlação satisfatória entre o nível sérico de salicilato e a existência ou o grau de acidemia (como o pH cai de 7,4 para 7,2, a proporção entre salicilato não ionizado e ionizado é duplicada, e a forma não ionizada sai do soro e é sequestrada no encéfalo e em outros órgãos, onde interfere na função em nível celular sem alterar os níveis sanguíneos de glicose e assim por diante). Intoxicação por salicilato em adultos geralmente causa alcalose respiratória, mas em crianças há evolução rápida para alcalose respiratória/acidose metabólica mista e, depois, para acidose metabólica (em adultos, diz-se que a acidose metabólica é rara e um evento quase terminal)
- A intoxicação por álcool **isopropílico** (isopropanol) produz acetona circulante suficiente para que o teste de nitroprussiato seja positivo (portanto, pode ser confundida com CAD; consequentemente, não se deve administrar insulina até que se conheça o nível sanguíneo de glicose). Se não foi possível fazer uma anamnese, o teste de cetona sérica positivo, associado à gasometria arterial normal, HCO_3^- sérico normal e glicemia normal, sugere intoxicação por álcool isopropílico
- **Alteração da concentração de cloreto independente** da alteração de sódio, ou desproporcional à alteração de sódio, geralmente indica distúrbio acidobásico.

67 Contribuição de Michael Snyder, MD, e Mary Williamson, PhD.

68 Contribuição de Mary Williamson, PhD.

69 Contribuição de Mary Williamson.

70 Contribuição de Mary Williamson, PhD.

Toxicologia e Monitoramento Farmacológico Terapêutico

Amanda Jenkins

► MONITORAMENTO FARMACOLÓGICO TERAPÊUTICO, 938

► TOXICOLOGIA NAS EMERGÊNCIAS, 942

► SUBSTÂNCIAS E VENENOS, 946

- Alumínio, envenenamento, 946
- Chumbo, envenenamento, 946
- Cianeto, envenenamento, 948
- Ferro, envenenamento, 949
- Hipervitaminose A, envenenamento, 949
- Monóxido de carbono, envenenamento, 950
- Salicilato, intoxicação, 951

Toxicologia é o estudo dos efeitos adversos das substâncias químicas sobre os organismos vivos. Toxicologia clínica é uma subespecialidade com ênfase no manejo do paciente intoxicado. A aplicação é focada nos seres humanos, porém a toxicologia clínica pode ser igualmente aplicada à medicina veterinária. Os princípios de toxicologia clínica são aplicados em 2 áreas principais: monitoramento farmacológico terapêutico e toxicologia nas emergências.

► MONITORAMENTO FARMACOLÓGICO TERAPÊUTICO

► Objetivo

O monitoramento farmacológico terapêutico (MFT) consiste na determinação dos níveis dos fármacos no sangue. Essas determinações têm por objetivo otimizar a dose, a fim de obter um efeito clínico máximo. Tipicamente, o MFT é efetuado para fármacos com baixo índice terapêutico.

► Indicações

- Sinais de toxicidade
- Efeito terapêutico não obtido
- Suspeita de não adesão ao tratamento
- Faixa terapêutica estreita do fármaco
- Para fornecer ou confirmar um esquema posológico ótimo
- Para confirmar a causa de toxicidade orgânica (p. ex., provas de função hepática ou renal anormais)
- Existência de outras doenças ou condições capazes de afetar a utilização do fármaco
- Suspeita de interações medicamentosas que alterem a concentração terapêutica desejada ou previamente alcançada
- O fármaco exibe uma ampla variação na sua utilização ou no metabolismo entre diferentes indivíduos
- Necessidade de verificação médico-legal de tratamento, causa de morte ou lesão (p. ex., suicídio, homicídio, investigação de acidente), ou para detectar o uso de fármacos proibidos (p. ex., esteroides em atletas, narcóticos)
- Diagnóstico diferencial do coma.

► Aplicações

- O médico precisa conhecer as várias influências sobre a farmacocinética — fatores como meia-vida, tempo levado para alcançar a concentração máxima e o estado de equilíbrio dinâmico, ligação às proteínas e excreção
- A via de administração e o momento da coleta da amostra após a última dose do fármaco precisam ser conhecidos para uma interpretação apropriada. Para alguns fármacos (p. ex., quinidina), diferentes métodos de ensaio produzem valores diferentes, e o médico precisa conhecer a faixa normal do método de teste empregado para o paciente
- Em geral, as concentrações máximas, isoladamente, são úteis na avaliação de toxicidade; enquanto as concentrações mínimas, isoladamente, são úteis para demonstrar uma concentração terapêutica satisfatória. A determinação das concentrações mínimas é comumente usada para certos fármacos, como lítio, teofilina, fenitoína, carbamazepina, quinidina, antidepressivos tricíclicos, ácido valproico e digoxina. Em geral, a amostra para determinação das concentrações mínimas pode ser coletada no momento da administração da dose seguinte (*isso não se aplica à digoxina*). Ambas as concentrações máximas e mínimas são usadas para evitar a toxicidade, porém também asseguram eficácia bactericida (p. ex., gentamicina, tobramicina, vancomicina)
- No caso de administração por via intravenosa e IM, deve-se coletar a amostra 30 min a 1 h após o término da administração para determinar as concentrações máximas (isso serve apenas como guia geral; o laboratório que realiza os testes deve ter os próprios valores)
- A amostra de sangue deve ser coletada em hora especificada pelo laboratório (p. ex., 1 h antes da administração da próxima dose). O ideal é que essa concentração mínima seja maior do que a concentração sérica efetiva mínima
- Se o fármaco for administrado por infusão IV, a amostra de sangue deve ser obtida do braço oposto
- O fármaco deve ter sido administrado em uma taxa constante, durante pelo menos 4 a 5 meias-vidas, antes da coleta de amostras de sangue
- Resultados inesperados do teste podem ser devidos à interferência de medicamentos complementares e alternativos (p. ex., níveis elevados de digoxina podem resultar da interferência com *danshen* [*Salvia miltiorrhiza*, fitoterápico chinês usado para tratar doenças cardiovasculares], *chan su* [secreção de *Bufo melanostictus* ou *Bufo gargarzinus*] ou *ginseng*).

Critérios

- A metodologia disponível precisa ser específica e confiável
- A concentração sanguínea tem de ser correlacionada com os efeitos terapêuticos e tóxicos

- A janela terapêutica é estreita, com risco de toxicidade em doses terapêuticas
- Existe pouca correlação entre a concentração sanguínea e a dose
- O efeito clínico do fármaco não é facilmente determinado.

► **Fármacos para os quais o monitoramento farmacológico pode ser útil**

- Fármacos antiepilépticos (p. ex., fenobarbital, fenitoína)
- Teofilina
- Antimicrobianos (aminoglicosídeos [gentamicina, tobramicina, ampicilina], cloranfenicol, vancomicina, flucitosina [5-fluorocitosina])
- Fármacos antipsicóticos
- Fármacos ansiolíticos
- Antidepressivos cíclicos
- Lítio
- Glicosídeos cardíacos, antiarrítmicos, fármacos antianginosos, anti-hipertensivos
- Fármacos antineoplásicos
- Fármacos imunossupressores
- Fármacos anti-inflamatórios (p. ex., AINE, esteroides)
- Fármacos de uso abusivo: tratamento da drogadição, tratamento de dor
- Fármacos que aumentam o desempenho atlético (p. ex., esteroides anabolizantes androgênicos, eritropoetina).

► **Farmacocinética**

A farmacocinética (FC) é o estudo da sequência de movimento temporal dos fármacos no corpo. Procura relacionar a concentração de um fármaco em uma amostra com a sua quantidade administrada (dose). A FC estuda as seguintes fases:

- Absorção
 - Distribuição
 - Metabolismo
 - Excreção ou eliminação.
- Alterações nesses parâmetros influenciam as concentrações do fármaco.

Absorção

A absorção descreve o processo pelo qual o fármaco ou xenobiótico entra na corrente sanguínea. No caso da administração intravenosa/intra-arterial, não ocorre absorção. Outras vias comuns de administração incluem as vias oral, intramuscular, subcutânea, inalatória, retal, intratecal e mucosa oral, dérmica e intranasal. Os seguintes fatores afetam a biodisponibilidade (a quantidade absorvida em comparação com a quantidade administrada):

- Área de superfície
- Solubilidade
- Suprimento sanguíneo
- Concentração
- pH
- Tamanho e forma das moléculas
- Grau de ionização.

Distribuição

A distribuição descreve a transferência do fármaco de seu local de administração para o corpo. Trata-se, em geral, do movimento do sangue circulante para os tecidos. Consequentemente, depende do suprimento sanguíneo dos tecidos. Um fármaco pode ser rapidamente distribuído nos tecidos muito perfundidos, como o cérebro, o coração e os rins, enquanto ocorrerá uma distribuição mais lenta nos músculos, no tecido adiposo e no osso. Os fatores que afetam a absorção de um fármaco também são relevantes para sua distribuição. A ligação às proteínas plasmáticas constitui outro fator a considerar.

Metabolismo

Os fármacos são quimicamente modificados para facilitar a sua remoção do organismo. Esse processo é realizado principalmente por enzimas no fígado. Outros locais de atividade enzimática incluem trato GI, sangue, rins e pulmões. O metabolismo de fase I descreve a transformação de grupos funcionais na molécula do fármaco. A fase II refere-se às reações de conjugação e envolve a adição de substâncias endógenas para tornar o composto mais hidrossolúvel. A reação de conjugação mais comum envolve o acréscimo de uridina difosfato-ácido glicurônico com grupos hidroxila ou amina para formar glicuronídeos. Os opiáceos e os benzodiazepínicos sofrem acentuada glicuronidação antes de sua excreção.

Excreção

A remoção de um fármaco do corpo ocorre tipicamente na urina por meio dos rins, nas fezes por meio do fígado e na respiração, com os pulmões. Os fármacos também são eliminados no suor, no leite materno e no sebo. A remoção de um fármaco pelo fígado, a depuração, depende do fluxo sanguíneo hepático, que pode estar aumentado na presença de alimento e com o uso de fenobarbital; enquanto está diminuído durante o exercício físico, na desidratação, quando o paciente apresenta alguma doença (cirrose, insuficiência cardíaca congestiva [ICC]) e com a administração de anestésicos. A remoção de um fármaco também depende da capacidade do fígado de extraí-lo da corrente sanguínea. Isso requer a atuação de sistemas de difusão e de transporte. A excreção renal é uma função da filtração, secreção e reabsorção. Nesse caso também, é necessário considerar os processos que afetam a transferência do fármaco através das membranas biológicas.

► **Conclusões**

Em geral, podem ser observados aumentos das concentrações séricas/plasmáticas de um fármaco nas seguintes situações:

1. Superdosagem
2. Coingestão de fármacos que competem pelas enzimas metabólicas
3. Falência/insuficiência hepática e renal
4. Aumentos relacionados com a idade devido à perda da atividade enzimática, diminuições na absorção, fluxo sanguíneo e motilidade intestinal
5. Polimorfismos genéticos – metabolizadores lentos
6. Movimento dos fármacos a partir dos depósitos teciduais.

Em geral, podem ser observadas reduções das concentrações séricas/plasmáticas de um fármaco nas seguintes situações:

1. Diminuição da biodisponibilidade oral
2. Aumento do metabolismo, devido à coingestão de fármacos que induzem as enzimas metabólicas, como fenobarbital, fenitoína
3. Aumento da depuração renal
4. Aumento das proteínas plasmáticas (resultando em diminuição das concentrações séricas observadas do fármaco, visto que a maioria dos testes mede as concentrações do fármaco não ligado ou livre).

► **Outras matrizes biológicas**

Os fármacos podem ser detectados em matrizes biológicas não tradicionais

- Mecônio
- Líquido oral (saliva)
- Suor
- Cabelos.

A maioria dos laboratórios hospitalares não faz exames nessas amostras. Com frequência, é necessária uma amostra para teste antes do tratamento, de modo que esses exames não são oferecidos para realização imediata. Dispõe-se de dispositivos especiais para coleta de amostras no caso de suor e líquido oral. O teste com cabelo fornece uma janela de detecção mais longa para os fármacos do que o soro ou a urina e, em geral, reflete uma exposição crônica.

► Unidades

As concentrações dos fármacos são expressas em várias unidades de concentração

- ng/mL , que equivale a mcg/L .

Observe que são usados “mcg” ao longo deste texto, visto que “ug” ou “μg” são abreviaturas proibidas. Quando escritas à mão, o “u” pode ser lido incorretamente como “m”

- mcg/mL , que equivale a mg/L .

Observe que as concentrações de etanol no contexto clínico são tipicamente expressas em mg/dL . Com frequência, solicita-se a conversão em g\% (g/dL); por exemplo, 80 mg/dL equivalem a $0,08 \text{ g/dL}$. Para converter mg/dL em g/dL , divida por 1.000. Por outro lado, para converter g/dL em mg/dL , multiplique por 1.000.

► Leitura sugerida

Crumpton SD, Sutherland CA. Specimen adulteration and substitution in workplace drug testing. *Forensic Sci Rev.* 2007;19(1).

Drug Abuse Handbook. Karch SB, ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2007.

Drug Testing in Alternate Biological Specimens. Jenkins AJ, ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2008.

The Clinical Toxicology Laboratory Contemporary Practice of Poisoning Evaluation. Shaw LM, editor in chief. Washington, DC: AACC, Inc.; 2001.

TIETZ Fundamentals of Clinical Chemistry. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. St. Louis, MI: Saunders Elsevier; 2008.

Paul BD, Dunkley CS. Specimen validity testing. *Forensic Sci Rev.* 2007;19(1).

Wu A. Urine adulteration before testing for drugs of abuse. In: Shaw LM, editor in chief. *The Clinical Toxicology Laboratory Contemporary Practice of Poisoning Evaluation.* Washington, DC: AACC Press; 2001.

► TOXICOLOGIA NAS EMERGÊNCIAS

► Objetivo

Na maioria dos casos, os pacientes envenenados são atendidos no setor de emergência. O tratamento se baseia frequentemente no relato de exposição e nos sinais e sintomas de envenenamento a partir do exame físico. Exames laboratoriais podem ser realizados para confirmar o diagnóstico do médico ou identificar uma toxina na ausência de diagnóstico diferencial.

É importante conhecer as síndromes tóxicas como ponto de partida para a avaliação do paciente (Tabela 15.1). Essas síndromes consistem em um conjunto de sinais e sintomas que tipicamente são provocados por toxinas específicas.

► Aplicação

A avaliação oferecida pelos laboratórios de toxicologia clínica consiste em triagem e confirmação.

► Métodos de triagem e limitações

Os testes de triagem são habitualmente realizados na urina. Necessitam de pouca ou nenhuma preparação e, com frequência, baseiam-se em imunoenaios. Esses testes apresentam alta sensibilidade; entretanto, têm limitações, devido à sua especificidade moderada. Muitos testes comercialmente disponíveis apresentam reação cruzada com múltiplos fármacos de determinada classe, devido à escolha do fármaco-alvo. Além disso, podem ser sensíveis a adulterantes. Os médicos devem ter um conhecimento dos testes comerciais utilizados em seu laboratório, visto que as reatividades cruzadas diferem entre fabricantes e em um mesmo fabricante com o passar do tempo.

Tipicamente, esses testes são efetuados com analisadores químicos automáticos. Embora se disponha de classes de fármaco-fármaco específico, muitos laboratórios hospitalares oferecem esses testes como painéis, que estão disponíveis como testes “imediatos”.

Os testes por imunoensaio podem se basear em:

- Radioimunensaio (RIA)
- Técnica e imunensaio multiplicado por enzima (EMIT)
- Ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA)
- Imunensaio de polarização por fluorescência (FPIA)
- Interação cinética de partículas (KIMS)
- Imunensaio com doador clonado de enzima (CEDIA).

Tabela 15.1	Sinais e sintomas das síndromes tóxicas comuns.	
Síndrome tóxica	Agentes causais	Sinais e sintomas
Opioide	Opioides, clonidina, fenotiazinas	Hipotermia, bradipneia, letargia, miose, alteração do estado mental
Simpatomimética	Anfetaminas, cocaína, cafeína, salicilatos	Hipertermia, taquicardia, agitação, hipertensão, tremor, inquietação, insônia
Por sedativo-hipnóticos	Barbitúricos, benzodiazepínicos, etanol	Hipotermia, letargia, confusão, sedação, ataxia
Anticolinérgica	Antipsicóticos, atropina, anti-histamínicos (p. ex., difenidramina)	Hipertermia, midríase, taquicardia, pele seca com rubor, diminuição dos ruídos intestinais
Colinérgica	Organofosforados, fisostigmina	Bradycardia/taquicardia, salivação, lacrimejamento, diurese, diarreia, vômitos

Os imunoenaios utilizam anticorpos para identificar e medir as concentrações de fármacos e substâncias. A substância-alvo é o antígeno. São produzidos anticorpos contra o antígeno da substância. Esses anticorpos são misturados com substâncias “marcadas”, e a própria substância e a substância marcada competem pelos sítios de ligação dos anticorpos. Os compostos marcados são preparados pela fixação de substância fluorescente (como no FPIA), substância radioativa (RIA), enzima (EMIT) ou micropartícula (KIMS) à substância. Por exemplo, nos ensaios com EMIT, o marcador fixado à substância é a glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), que oxida o substrato glicose-6-fosfato a gliconolactona-6-fosfato, e reduz o NAD a NADH. A atividade enzimática é determinada pela medição espectrofotométrica da redução do NAD pela medida da absorbância em 340 nm. A atividade enzimática da G6P-DH é reduzida quando a substância fixada liga-se ao anticorpo. Quando a substância está presente na amostra, a quantidade de anticorpo disponível para ligar-se à substância marcada com enzima é reduzida, de modo que ocorre aumento na taxa de produção de NADH. A mudança da absorbância em 340 nm está diretamente relacionada com a concentração da substância na amostra.

Os imunoenaios são, tipicamente, ensaios qualitativos, embora seja possível a obtenção de resultados semiquantitativos com alguns kits. Para o teste qualitativo, o instrumento é calibrado em determinada concentração, denominada concentração de corte. Por exemplo, quando se utiliza a EMIT, todas as amostras que apresentam valores de absorbância equivalentes a esse calibrador de corte ou acima serão relatadas como positivas. Os fabricantes fornecem esse calibrador, de

modo que o laboratório não tem escolha nessa concentração, a não ser que altere o *kit* fornecido (p. ex., com diluição, para obter pontos de corte alternativos, definidos pelo usuário).

As concentrações de corte para esses *kits* foram historicamente decididas com referência aos pontos de corte determinados pela DHHS SAMSHA para exames toxicológicos federais no local de trabalho, as denominadas drogas/classes do “NIDA5” (PCP, opiáceos, canabinoides [maconha], metabólito da cocaína, anfetaminas). Em geral, essas concentrações de corte não são apropriadas para uso clínico, visto que os valores de corte para várias substâncias/classes de substâncias são bastante altos. Isso diminui a probabilidade de resultados falso-positivos. A meta é a detecção de uso abusivo de substâncias, e não de uso legal.

Os médicos também devem estar cientes das reatividades cruzadas relativas nos exames solicitados. Por exemplo, os imunoenaios para opiáceos determinam a morfina e, tipicamente, não fornecem resultados positivos com amostras que contêm opioides sintéticos e semissintéticos, como oxicodona, fentanila, propoxifeno e tramadol.

A Tabela 15.2 lista o tempo de detecção de várias substâncias na urina. As variáveis que precisam ser consideradas incluem dose, frequência e via de administração, formulação e fatores relacionados com o paciente (p. ex., doença, outros fármacos, polimorfismos genéticos).

Tabela 15.2		Tempos de detecção aproximados de algumas substâncias de uso abusivo na urina.
Substância	Tempo de detecção	
Heroína (na forma de morfina)	1 a 2 dias	
Cocaína (como metabólitos)	3 dias	
Morfina	1 a 2 dias	
Anfetamina 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA)	1 a 2 dias	
Metadona (como metabólitos)	3 a 7 dias	
Voláteis	< 1 dia	
Oxicodona	1 a 2 dias	
Gama-hidroxibutirato (GHB)	12 a 24 h	
Fenciclidina (PCP)	1 a 2 semanas	
Ácido 11-nor-delta-9-tetra-hidrocanabinol-9-carboxílico (THCA) [metabólito da maconha] (uso isolado)	2 a 7 dias	
Barbitúricos		
Todos, exceto o fenobarbital	2 dias	
Fenobarbital	1 a 2 semanas	
Benzodiazepínicos		
Todos, exceto o flunitrazepam	5 a 7 dias	
Flunitrazepam (como metabólitos)	< 3 dias	

► Métodos de confirmação e limitações

Os testes para confirmação são tipicamente efetuados após a obtenção de um resultado positivo na triagem. São solicitados, se necessário, para identificar uma substância específica, obter um resultado quantitativo ou fornecer uma conclusão para fins legais. Por exemplo, um resultado positivo de imunoensaio para opiáceos não estabelece a identidade do CEO. É necessário efetuar um teste mais específico. Tipicamente, esses testes baseiam-se na cromatografia e não são realizados de modo “urgente”. A cromatografia é um processo de separação que se baseia na distribuição diferencial dos constituintes da amostra entre uma fase móvel e uma fase estacionária. Trata-se de uma técnica de separação, e não de identificação. A espectrometria de massa fornece a identificação, visto que proporciona informações de massa e carga próprias da substância em particular. A identificação pode não ser necessária no monitoramento farmacológico terapêutico (MFT). É necessária uma análise da amostra pré-tratamento, por extração e instrumental complexa. Os métodos comuns utilizados nos testes de confirmação são os seguintes:

- Cromatografia gasosa (CG)
- Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC/CLAE)
- CG/espectrometria de massa (CG/EM)
- Cromatografia líquida/espectrometria de massa (CL/EM).

► Validade da amostra e exame toxicológico

Princípios básicos

A validade da amostra constitui um aspecto importante, porém frequentemente omitido do teste laboratorial. Ela se refere à identidade correta da amostra (ou seja, uma amostra de urina é, de fato, uma amostra de urina humana). Os coletores de amostras nos consultórios médicos e outros locais têm a responsabilidade de assegurar a coleta de amostras adequadas dos pacientes. A validade de uma amostra pode ser questionada se for substituída ou adulterada

- Uma amostra **substituída** é aquela fornecida em lugar daquela do doador. Essa amostra pode consistir em urina sem substâncias (de outra pessoa) ou outro líquido, como água
- Uma amostra **adulterada** é aquela à qual foram acrescentadas uma ou mais substâncias para destruir a substância da amostra ou interferir nos testes analíticos empregados para a detecção de substâncias. Os aditivos comuns incluem vinagre, alvejante, sabonete líquido para as mãos, suco de limão e produtos de limpeza domésticos. Nos últimos anos, vários produtos comerciais se tornaram disponíveis para invalidar os exames toxicológicos. Foi constatado que esses produtos contêm substâncias que incluem glutaraldeído, cloreto de sódio, cromato, nitrito, surfactante e peróxido/peroxidase.

Além disso, as amostras podem ser **diluídas** pelo acréscimo de líquidos à urina por ocasião da coleta para diminuir a concentração da substância na amostra abaixo da concentração de corte utilizada para o teste. A diluição *in vivo* envolve a ingestão de diuréticos e outras substâncias para remover as substâncias do corpo ou para diluir a urina, como, por exemplo, ingestão de uma quantidade excessiva de água antes da realização do exame toxicológico.

Minimizando os problemas de validade da amostra no local de coleta

Em muitas indústrias nas quais a urina é coletada para exames toxicológicos para fins não médicos, como, por exemplo, triagem pré-contratação, as amostras são coletadas em cadeia de custódia e com vários procedimentos físicos para minimizar a probabilidade de substituição ou adulteração da amostra. Esses procedimentos consistem em testemunhar a coleta propriamente dita, não fornecer acesso à água no banheiro e colorir a água da descarga do vaso sanitário. Além disso, os doadores podem não ter a permissão de vestir roupas largas, onde poderiam esconder uma amostra substituída. Antes de ser colocada no recipiente coletor com tampa inviolável, o coletor pode registrar a temperatura da amostra (a faixa normal para validade é considerada de 32,2 a 37,7°C), bem como a cor da urina.

Características da urina

Podem ser efetuados testes físicos, químicos ou de DNA para assegurar a validade de uma amostra. Esses testes são mais frequentemente solicitados juntamente com o teste de urina para exame toxicológico, particularmente para substâncias de uso abusivo, como canabinoides (maconha), heroína e cocaína.

A creatinina, a densidade específica e o pH são testes realizados para verificar se uma amostra é compatível com urina humana normal. As U.S. Department of Health and Human Services Mandatory Guidelines especificam valores de referência aceitáveis para esses testes (para amostras de exames toxicológicos sob regulação federal). Laboratórios clínicos e outros prestadores de serviços tentaram adotar esses valores, com ligeiras modificações.

A creatinina é formada como resultado do metabolismo da creatina nos músculos esqueléticos, e a quantidade produzida é relativamente constante no indivíduo. Esse parâmetro é usado clinicamente para avaliar a função renal. Um nível de $\geq 20 \text{ mg/dl}$ na urina humana é considerado normal. As amostras diluídas e

substituídas (com água) terão concentrações de creatinina de $< 20 \text{ mg/dℓ}$.

A densidade dos líquidos é a razão entre a densidade de uma substância (urina) e a densidade da água na mesma temperatura. Consequentemente, trata-se de uma medida da concentração de sólidos dissolvidos na urina. A densidade da urina humana normal varia entre 1,003 e 1,030. Valores elevados podem ser causados por doença (doença renal, glicosúria, doença hepática, desidratação, insuficiência suprarrenal e proteinúria), enquanto baixos valores podem ser produzidos pelo diabetes insípido (DI). Diluição e adulteração de uma amostra (p. ex., com os solventes orgânicos metanol e etanol) resultam em um valor de $< 1,000$.

O pH da urina humana normal situa-se, tipicamente, entre 5,0 e 8,0. Os valores de referência são de 4,5 a 9,0. Esse parâmetro pode ser afetado pela dieta, por medicações e pela existência de doença. Uma urina ácida pode ser causada por acidose (respiratória e metabólica), uremia, diarreia grave, inanição e dietas com grande consumo de frutas contendo ácido. Por outro lado, uma urina alcalina pode ser atribuída a alcalose, a infecções do trato urinário, a dietas ricas em vegetais e a bicarbonato de sódio. Os indivíduos com causas nutricionais ou patológicas de urina ácida ou alcalina estarão consistentemente nessa faixa, e não com pH alto ou baixo em uma amostra de urina aleatória devido à adulteração ou substituição. A adição de suco de limão ou de vinagre à urina causa redução do pH. Um pH urinário elevado resulta da adição de alvejante ou sabão.

Metodologia

Os testes devem ser realizados o mais breve possível após a coleta de urina. A creatinina pode ser determinada com tira reagente ou com analisador de química clínica automático, com base em uma reação química que produz um resultado colorido. A densidade pode ser medida por refratometria, em que se determina o índice de refração da urina. Como alternativa, o método da tira reagente baseia-se na força iônica. Um procedimento disponível com analisadores de química automáticos usa a concentração urinária de íons cloreto e a espectrofotometria. O pH é medido utilizando-se um medidor de pH ou por colorimetria manual ou analisador de química clínica automático.

Os laboratórios também oferecem testes para os adulterantes comuns. Estão incluídos testes específicos para o nitrito e o glutaraldeído, que tipicamente empregam ensaios colorimétricos, ou testes generalizados para oxidantes. Os últimos detectam compostos que exercem a sua ação por oxidação, incluindo cromato e peroxidase. O método, realizado com analisador de química clínica automático, avalia a reação entre um substrato e o oxidante na amostra, produzindo uma cor que pode ser medida em determinado comprimento de onda específico.

Exigências da amostra

- Coleta da amostra: urina aleatória.
- Transporte: refrigerada.
- Volume mínimo: $5,0 \text{ mL}$.

O teste deve ser realizado o mais cedo possível após a coleta da urina. As amostras de urina com suspeita de contaminação bacteriana produzem resultados inválidos de pH. Não se deve usar azida de sódio como conservante, visto que pode causar interferência no teste para oxidantes. A Tabela 15.3 fornece os valores de referência.

Tabela 15.3	Valores de referência para amostras de urina.
Componente	Valores de referência
pH	4,5 a 9,0
Creatinina	$\geq 20 \text{ mg/dℓ}$

► SUBSTÂNCIAS E VENENOS

Alumínio, envenenamento

► Definição

- O alumínio (Al) é o metal mais abundante na crosta terrestre. É encontrado nos tecidos humanos, porém a sua função biológica não é conhecida
- É encontrado em embalagens de alimentos e nos próprios alimentos (aditivos), utensílios de cozinha
- A exposição iatrogênica pode ser devida a líquidos administrados por via IV ou diálise.

► Métodos de testes

- Espectrometria de absorção atômica em forno de grafite
- ICP-MS
- Tendo em vista a sua natureza ubíqua, é possível haver contaminação da amostra por condições ambientais, incluindo tipo de recipiente e procedimento analítico, resultando em níveis elevados.

► Valores de referência

- Nível aceitável: $< 10 \text{ ng/mL}$
- Nível potencialmente tóxico: $\geq 60 \text{ ng/mL}$.

► Valor diagnóstico

- Acumula-se no osso e no pulmão
- A intoxicação aguda é rara
- Diminui a absorção de cálcio e de ferro pelo trato GI
- Anemia microcítica hipocrômica
 - Aumento da contagem de reticulócitos
 - Diminuição do volume corpuscular médio e hemoglobina corpuscular média
- A osteodistrofia osteomalácica é progressiva – efetuar uma biópsia óssea
- Encefalopatia por diálise
- A quelação com desferroxamina aumenta os níveis séricos, com diminuição da fração ligada às proteínas.

Chumbo, envenenamento

► Definição

- A exposição a esse metal pesado ocorre nas seguintes condições:
 - Nos adultos, a toxicidade é habitualmente ocupacional (baterias de armazenamento, fundição de chumbo, soldas de chumbo) ou exposição ambiental (cerâmica inapropriadamente vitrificada, uísque destilado ilícitamente, linha de tiro)
 - Em crianças, a toxicidade resulta habitualmente de pica
 - Nos adolescentes, a toxicidade pode ser devida ao cheiro de gasolina
 - Em todos os grupos, epidemias podem ser causadas pela contaminação do abastecimento de água por canos de chumbo, uso de cerâmica contaminada,

remédios asiáticos tradicionais etc.

- Sinais e sintomas de intoxicação por chumbo (Pb) (da Mayoclinic.com/health/lead-poisoning)

- Crianças:

- Irritabilidade
- Perda do apetite e perda de peso
- Fadiga
- Dor abdominal e vômitos; constipação intestinal
- Palidez incomum devido à anemia
- Dificuldades de aprendizagem

- Adultos:

- Dor, dormência ou formigamento das extremidades
- Fraqueza muscular
- Cefaleia
- Dor abdominal
- Perda da memória
- Transtornos do humor
- Redução da contagem de espermatozoides, espermatozoides anormais
- Aborto ou parto prematuro
- Fadiga.

► Métodos para exames

Ver Capítulo 2.

► Valor diagnóstico

- As determinações da protoporfirina zinco (PPZ) (hematofluorômetro) e da protoporfirina eritrocitária livre (PEL) no sangue, usando micrométodos rápidos, são indicadores mais sensíveis da intoxicação por chumbo do que o ácido delta-ALA na urina e mostram-se particularmente úteis para triagem em crianças. A PPZ aparece apenas em eritrócitos recém-formados e permanece durante toda a sobrevivência do eritrócito; conseqüentemente, a PPZ só aumenta no decorrer de várias semanas após o início da exposição ao chumbo e permanece elevada por muito tempo após o término da exposição. Assim, trata-se de um bom indicador da carga corporal total de chumbo. A PEL fornece uma medida sensível de exposição crônica; o aumento dos níveis no sangue total constitui uma medida sensível de exposição aguda. Após terapia ou remoção da exposição, o nível sanguíneo de chumbo normaliza-se no decorrer de várias semanas a meses antes dos eritrócitos. Na atualidade, o CDC recomenda a determinação do nível de chumbo no sangue total em crianças, visto que a PPZ não é confiável quando $< 25 \text{ mcg/dℓ}$. Se for usada uma amostra de sangue capilar para triagem, a obtenção de valores de $> 10 \text{ mcg/dℓ}$ exige confirmação com amostra de sangue venoso.

Outras causas de aumento da PEL consistem em deficiência de ferro, anemia de doenças crônicas, doença falciforme, protoporfiria eritropoética. Um nível de $\text{PEL} \geq 190 \text{ mcg/dℓ}$ quase sempre é devido à intoxicação por chumbo. A deficiência de ferro e a talassemia devem ser excluídas, mesmo se o nível de chumbo estiver aumentado, visto que a deficiência de ferro e a intoxicação por chumbo podem ocorrer concomitantemente. Deve-se utilizar concomitantemente a determinação dos níveis sanguíneos de chumbo e PPZ para a possível presença de intoxicação por chumbo e os níveis sanguíneos de PPZ com níveis séricos de ferro e ferritina para a deficiência de ferro

- O ácido delta-aminolevulínico (delta-ALA) está aumentado na urina. Como os níveis estão aumentados em 75% dos empregados assintomáticos com exposição ocupacional ao chumbo que apresentam níveis normais de coproporfirina na urina, pode ser usado para detectar uma absorção excessiva precoce de chumbo. Não aumenta até que o nível de chumbo no sangue seja $> 40 \text{ mcg/dℓ}$
- Confirmação do diagnóstico com determinação do chumbo sanguíneo – uma única determinação não pode diferenciar a exposição crônica da aguda; reflete o equilíbrio entre os compartimentos corporais e, portanto, uma exposição relativamente recente
- *Todas as amostras de sangue e de urina para chumbo devem ser coletadas em recipientes especiais.*

► Valores de referência

- Concentração sanguínea de chumbo em adultos
 - $< 10 \text{ mcg/dℓ}$: na maioria dos adultos sem exposição ocupacional
 - $< 10 \text{ mcg/dℓ}$: mulheres grávidas
 - $< 25 \text{ mcg/dℓ}$: valor considerado normal
 - 25 mcg/dℓ : notificar autoridades de saúde; considerar terapia de quelação
 - $> 60 \text{ mcg/dℓ}$: retirar da exposição ocupacional; terapia de quelação
- Concentração sanguínea de chumbo em crianças
 - $< 5 \text{ mcg/dℓ}$
- Nível urinário de chumbo
 - $< 150 \text{ mcg/ℓ}$: normal para adultos
 - $< 80 \text{ mcg/ℓ}$: normal para crianças
 - $> 500 \text{ mcg/24 h}$ em crianças: indica sobrecarga corporal total móvel de chumbo e sugere a necessidade de terapia de quelação.

► Outras considerações

- O aumento das coproporfirinas na urina fornece um sinal confiável de intoxicação e frequentemente demonstrável antes do aparecimento de pontilhado basofílico (entretanto, deve-se excluir a possibilidade de reação falso-positiva devido a determinados fármacos, como barbitúricos e salicilatos). Trata-se de um teste de triagem rápido e útil
- A anemia é comum e habitualmente discreta (raramente $< 9 \text{ g/dℓ}$). A anemia é normocítica normocrômica ou microcítica e hipocrômica. Constitui frequentemente a primeira manifestação de intoxicação crônica por chumbo, devido à síntese diminuída de heme (produção de Hb) e hemólise aumentada. Na intoxicação aguda por chumbo, pode ocorrer crise hemolítica. Pode-se observar a ocorrência de anemia com níveis sanguíneos de chumbo de 50 a 80 mcg/dℓ em adultos e de 40 a 70 mcg/dℓ em crianças
- Pode haver anisocitose e poiquilocitose, e podem ser observados alguns eritrócitos nucleados. É comum a ocorrência de alguma policromasia
- Ocorre pontilhado basofílico dos eritrócitos posteriormente em cerca de 2% dos casos (devido à inibição da enzima 5'-pirimidina nucleotidase). O pontilhado basofílico não é patognomônico da intoxicação por chumbo. A quantidade de pontilhado não se correlaciona com a gravidade da intoxicação pelo chumbo
- A medula óssea exibe hiperplasia eritroide, e 65% das células eritroides apresentam pontilhado, algumas das quais consistem em sideroblastos em anel (conseqüentemente, esse quadro pode ser considerado como anemia sideroblástica secundária)
- A fragilidade osmótica está diminuída, porém a mecânica está aumentada

- As alterações hematológicas observadas na intoxicação por chumbo são mais pronunciadas em pacientes que apresentam deficiência de ferro
- Ocorre aumento dos níveis urinários de urobilinogênio e uroporfirina
- O porfobilinogênio está normal ou apenas discretamente aumentado na urina (em contraste com a porfiria intermitente aguda)
- Ocorre lesão tubular proximal renal, com síndrome de Fanconi (hipofosfatemia, aminoacidúria e glicosúria) nos casos muito graves ou muito crônicos. Podem ocorrer albuminúria, aumento da contagem de leucócitos e elevação transitória da ureia. Em caso de exposição crônica, verifica-se o desenvolvimento de nefrite intersticial, com aumento dos níveis séricos de ácido úrico (gota saturnina); constitui o achado renal mais frequente
- A proteína do LCS está aumentada, e, com frequência, há ≤ 100 leucócitos mononucleares/mm³ na encefalopatia, que é rara com níveis sanguíneos de chumbo < 10 mcg/dℓ
- Nas crianças, pode-se observar encefalopatia aguda com níveis sanguíneos de chumbo de ≥ 80 mcg/dℓ; podem ocorrer sinais e sintomas abdominais e GI com níveis de 50 mcg/dℓ, porém a sua presença indica habitualmente níveis de ≥ 70 mcg/dℓ
- Alterações laboratoriais devido à terapia farmacológica com dimercaprol (BAL)
 - Verificar diariamente se o paciente apresenta hematúria, proteinúria e formação de cilindros
 - Verificar em dias alternados a ocorrência de hipopotassemia e hipercalcemia
 - Excluir a deficiência de G6PD e a existência de doença hepática antes de iniciar o tratamento.

Cianeto, envenenamento

► Definição

- O odor de amêndoas amargas constitui um indício útil. O cianeto liga-se reversivelmente ao citocromo A e inibe a sua reoxidação, impedindo, assim, a respiração celular
- O cianeto de potássio é encontrado em rodenticidas, inseticidas, reagentes de laboratório, reveladores de filmes, amigdalina, produtos de limpeza para prata e acetonitrila usada para remoção de unhas artificiais
- O cianeto de hidrogênio é encontrado em inseticidas e fumigantes e é liberado pela queima de plásticos e produtos sintéticos.

► Métodos de testes

- O cooxímetro (espectrofotômetro dedicado, que mede a Hb total, COHb, metHb e oxi-hemoglobina) possibilita um diagnóstico rápido e definitivo de aumento da metHb
- Teste qualitativo de cianeto (Cyantesmo®)
- Determinação dos níveis de tiocianato.

► Valor diagnóstico

- A P_{O2} e a saturação de oxigênio estão normais, exceto nos casos graves, quando ocorre insuficiência respiratória
- O paciente pode inicialmente apresentar alcalose respiratória, devido à hiperventilação causada pela hipoxia tecidual
- Em seguida, ocorre desenvolvimento de acidose láctica (metabólica) grave com aumento do hiato aniônico
- Se ocorrer depressão respiratória, o paciente apresenta acidose respiratória
- Aumento do oxigênio venoso com diminuição da diferença arteriovenosa de oxigênio, devido à extração tecidual diminuída de oxigênio
- Concentração normal de cianeto: $< 0,01$ mcg/mℓ de plasma
 - Tiocianato: 1 a 4 mcg/mℓ de plasma – não fumantes
 - Tiocianato: 3 a 12 mcg/mℓ de plasma – fumantes
- Concentração tóxica de cianeto: > 05 mcg/dℓ de plasma.

► Outras considerações

Tratamento com nitritos para formar um nível de metHb $> 30\%$; em seguida, tratamento com tiosulfato de sódio por via IV para formar tiocianato. Existe um antídoto comercialmente disponível.

Ferro, envenenamento

► Definição

- A exposição a esse metal essencial deve-se à exposição aguda acidental, sobrecarga crônica em consequência de hemocromatose idiopática, transfusões sanguíneas frequentes e excesso de ferro (Fe) na dieta.

► Métodos de testes

- Espectrofotometria – absorção atômica
- ICP-MS.

► Valor diagnóstico

- Aumento dos níveis séricos de ferro
- Desconforto GI
- Acidose metabólica
- Choque
- Hepatotoxicidade (quando as concentrações plasmáticas são > 10 mcg/mℓ): níveis séricos aumentados de AST, ALT, bilirrubinas
- Defeitos da coagulação
- Efeitos tardios: insuficiência renal, cirrose hepática
- Agente quelante desferroxamina, que aumenta a excreção urinária de ferro.

Hipervitaminose A, envenenamento

► Definição

- A vitamina A é uma vitamina lipossolúvel necessária para o crescimento de novas células; promove o crescimento e o reparo dos tecidos, combate a infecção e ajuda na manutenção de uma boa visão. Trata-se de um antioxidante
- É encontrada em fontes alimentares, particularmente frutas, cenoura, manteiga, vegetais verdes e amarelos e laticínios.

► Valor diagnóstico

- Intoxicação aguda após a ingestão de 150 a 600 mg (500.000 a 2.000.000 UI)
- Hipervitaminose crônica após a ingestão de 7,5 a 90 mg/dia (25.000 a 30.000 UI) por um período mínimo de 1 mês até 2 anos
- Nível plasmático de vitamina A = 300 a 1.000 mcg/dℓ
- Níveis teciduais aumentados de vitamina A e derivados do ácido retinoico
- Podem ocorrer também:
 - Elevação da VHS
 - Níveis séricos aumentados de ALP, GGT, bilirrubina
 - Nível sérico diminuído de albumina
 - Diminuição da Hb
 - Proteinúria discreta
 - Aumento discreto dos níveis séricos de caroteno
 - Aumento do TP
- Biopsia hepática anormal.

► Sinais e sintomas de deficiência

- Ressecamento e descamação da pele e do couro cabeludo
- Cefaleia
- Perda de peso
- Desnutrição dos cabelos
- Inflamação das pálpebras
- Suscetibilidade à infecção.

► Sinais e sintomas de toxicidade

- Os fios de cabelo se tornam ásperos e caem com facilidade
- Sonolência
- Cefaleias
- Hemorragias
- Irritabilidade
- Náuseas e vômitos
- Perda de peso, perda do apetite
- Insônia.

Monóxido de carbono, envenenamento

► Definição

- O monóxido de carbono (CO) liga-se de modo irreversível à Hb
- Desloca a curva de dissociação da oxi-hemoglobina, causando hipoxia tecidual
- A cor vermelho-cereja da pele constitui um indício útil.

► Métodos de testes

- O cooxímetro (espectrofotômetro dedicado que mede o nível total de Hb, COHb, metHb e oxi-hemoglobina) possibilita o estabelecimento de um diagnóstico rápido e definitivo de aumento da COHb; é diagnóstico
- O método de referência é a cromatografia gasosa.

Tabela 15.4	Sinais e sintomas de envenenamento por monóxido de carbono.
% de COHb	Sinais e sintomas
0 a 2%	Assintomático Produção endógena de 0,4 a 0,7
2 a 5%	Encontrado em tabagistas moderados; habitualmente assintomático, porém pode ocorrer discreto comprometimento da capacidade intelectual
5 a 10%	Encontrado em tabagistas inveterados; dispneia discreta aos esforços intensos
10 a 20%	Dispneia aos esforços moderados; cefaleia discreta, rubor cutâneo
20 a 30%	Cefaleia intensa, irritabilidade, comprometimento do raciocínio e da memória, fadigabilidade fácil, cefaleia temporal de caráter latejante, instabilidade emocional
30 a 40%	Cefaleia intensa, borramento visual, tontura, confusão, fraqueza, náuseas e vômitos
40 a 50%	Cefaleia, confusão, desmaio, ataxia, colapso, hiperventilação, taquipneia, alucinações
50 a 60%	Coma, convulsões intermitentes, taquipneia, cianose, incontinência, perda dos reflexos

► Valor diagnóstico

- Os sinais e sintomas estão geralmente correlacionados com a porcentagem de monóxido de carbono na Hb (saturação percentual) (Tabela 15.4).

► Outras considerações

- O pH sanguíneo está acentuadamente diminuído (acidose metabólica devido à hipoxia tecidual)
- A P_{O2} arterial está normal, embora ocorra diminuição significativa do O₂
- A P_{CO2} pode estar normal ou discretamente diminuída
- O aumento do CO no ar exalado do paciente ou no ar ambiente no local de exposição pode ajudar a confirmar o diagnóstico se o nível de COHb já tiver caído

substancialmente

- A exposição crônica resulta em efeitos a longo prazo.

Salicilato, intoxicação

► Definição

Devido ao uso de ácido acetilsalicílico, salicilato de sódio, óleo de gualtéria, metilsalicilato.

Aumento dos níveis séricos de salicilato (a correlação não se aplica à ingestão crônica ou ácido acetilsalicílico de revestimento entérico)

- > 100 mg/ℓ quando existem sinais e sintomas
- 190 a 450 mg/ℓ quando se observa pela 1ª vez a ocorrência de tinido
- > 400 mg/ℓ quando o paciente apresenta hiperventilação
- Com 500 mg/ℓ, toxicidade grave com desequilíbrio acidobásico e cetose
- Com 450 a 700 mg/ℓ, possibilidade de morte
- > 1.000 mg/ℓ indica-se a hemodiálise.

► Métodos de testes

Ver Capítulo 2.

► Valor diagnóstico

- Os níveis séricos máximos são alcançados 2 h após a administração de uma dose terapêutica e pelo menos 6 h após uma dose tóxica. A coleta da amostra para níveis séricos < 6 h após a ingestão não pode ser usada para prever a gravidade da reação tóxica utilizando o nomograma de Done, apesar de confirmar uma superdosagem de salicilato. O nomograma de Done não pode ser usado para o ácido acetilsalicílico de revestimento entérico
- Níveis de 150 a 300 mg/ℓ para um efeito anti-inflamatório ideal; 50 a 270 mg/ℓ em pacientes com AR em uso de uma dose de 65 mg/kg/dia
- Em crianças maiores e adultos, o nível sérico de salicilato corresponde com a gravidade; em crianças de menos idade, a correlação é mais variável
- No estágio inicial, os níveis séricos de eletrólitos e CO₂ estão normais
- Alcalose respiratória inicial, seguida de acidose metabólica; 20% dos pacientes apresentam uma das condições isoladamente
- Posteriormente, ocorre diminuição progressiva dos níveis séricos de sódio e da P_{CO2}. Oitenta por cento dos pacientes apresentam alcalose respiratória primária e acidose metabólica primária combinadas; a alteração do pH sanguíneo reflete o resultado. (*Os lactentes podem apresentar acidose metabólica imediata, com alcalose respiratória inicial habitual. Em crianças maiores e adultos, o quadro típico consiste em alcalose respiratória.*)
- A alcalose respiratória é acompanhada de hipopotassemia. Ocorre desidratação
- A urina exibe pH ácido paradoxal, a despeito do nível sérico aumentado de bicarbonato
- Testes para glicose (p. ex., Clinistix®), substâncias redutoras (p. ex., Clinitest®) ou corpos cetônicos (p. ex., Ketostix®) são positivos. Todos os testes de triagem positivos na urina devem ser confirmados com amostras de soro
- Podem ser encontrados eritrócitos
- A quantidade de células tubulares renais está aumentada devido à irritação renal
- Ocorre hipoglicemia, particularmente em lactentes com dieta restrita e em pacientes com diabetes
- Os níveis séricos de AST e ALT podem estar elevados
- A hipoprotrombinemia, depois de alguns dias de terapia intensiva com salicilato, é temporária e ocasional; raramente provoca hemorragia
- A hidroxiprolina está diminuída no soro e na urina
- Monitoramento do paciente com determinação da glicose, do potássio e do pH sanguíneo.

Apêndice

Abreviaturas e Acrônimos

17-KGS	esteroides 17-cetogênicos
17-KS	17-cetosteroides
17-OHKS	17-hidroxicetosteroides
5'-NT	5'-nucleotidase
AAF	aspiração por agulha fina
Ach	acetilcolina
AChR	receptor de acetilcolina
ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
AFD	anticorpo fluorescente direto
AFP	α -fetoproteína
A/G	razão albumina:globulina
AIDS	síndrome de imunodeficiência adquirida
AINE	anti-inflamatório não esteroide
AL	aglutinação em látex, anticoagulante lúpico
ALA	ácido aminolevulínico
ALP	fosfatase alcalina
ALT	alanina aminotransferase (ver TGP)
ANA	anticorpo antinuclear
ANCA	anticorpo anticitoplasma de neutrófilo
Anti-HBc	anticorpo contra o cerne do vírus da hepatite B
Anti-HBe	anticorpo contra o antígeno <i>e</i> do vírus da hepatite B
Anti-HBs	anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
AP	anemia perniciosa
AR	artrite reumatoide
ARP	atividade da renina plasmática
ASO	antiestreptolisina O
AST	aspartato aminotransferase (ver TGO)
ATP	trifosfato de adenosina
AVE	acidente vascular encefálico
BAAR	bacilo álcool-acidorresistente
BCG	bacilo de Calmette-Guérin
CA-125	antígeno associado ao câncer 125
CAD	cetoacidose diabética
cAMP	monofosfato de adenosina cíclico
CC	cardiopatia congênita
CCD	cromatografia em camada delgada
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEA	antígeno carcinoembrionário
CGA	campo de grande aumento
CG/EM	cromatografia gasosa/espectrometria de massa
CHCM	concentração de hemoglobina corpuscular média
ChE	colinesterase
CID	coagulação intravascular disseminada
CIE	contraimunoeletroforese (imunoeletroforese de contracorrente)
CK	creatinoquinase
CK-MB	banda MB da creatinoquinase
CK-MM	banda MM da creatinoquinase
CL/EM	cromatografia líquida/espectrometria de massa
CMV	citomegalovírus
CNSLF	capacidade não saturada de ligação do ferro
CPRE	colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

CRA	complexo relacionado com AIDS (ver AIDS)
CRH	hormônio liberador de corticotropina
CTLF	capacidade total de ligação do ferro
Da	dálon
DAC	doença da artéria coronária
DHEA	desidroepiandrosterona
DHEA-S	sulfato de desidroepiandrosterona
DHRN	doença hemolítica do recém-nascido
DI	diabetes insípido
dℓ	decilitro
DM	diabetes melito
DNA	ácido desoxirribonucleico (ver também Glossário)
DOC	desoxicorticosterona
DP	desvio padrão
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
DST	doença sexualmente transmissível
EBS	endocardite bacteriana subaguda
EBV	vírus Epstein-Barr
ECA	enzima conversora de angiotensina
ECG	eletrocardiograma
EDTA	ácido edético (ácido etilenodiaminotetracético)
EIA	imunoensaio enzimático
ELISA	ensaio imunossorvente ligado à enzima
EMIT	técnica de imunoensaio multiplicado por enzima
ENA	antígeno nuclear extraível
EPA	Environmental Protection Agency
FAB	classificação franco-americana-britânica das leucemias agudas
Fab	fragmento de ligação de antígeno da imunoglobulina
FAH	fator anti-hemofílico
FC	fixação do complemento, fibrose cística
Fc	fragmento cristalizável da imunoglobulina
FDA	Food and Drug Administration
FISH	hibridização <i>in situ</i> por fluorescência (ver também Glossário)
FPIA	imunoensaio de polarização por fluorescência
FR	febre reumatoide, fator reumatoide
FSH	hormônio foliculoestimulante
FT ₄	tiroxina livre
FTA	anticorpo antitreponêmico fluorescente
FTA-ABS	teste do anticorpo antitreponêmico fluorescente após absorção
fℓ	fentolitro
g	grama
G6PD	glicose-6-fosfato desidrogenase
GGT	γ-glutamil transferase
GI	gastrintestinal
GJ	glicemia em jejum
GN	glomerulonefrite
GU	geniturinário
HA	hiato aniônico
HAA	antígeno associado à hepatite
HAD	hormônio antidiurético
HAI	hemaglutinação indireta
HAV	vírus da hepatite A
Hb	hemoglobina (pode ser seguida dos tipos de hemoglobina: HbC, HbD, HbE, HbF, HbH, HbS)
HbA _{1c}	hemoglobina glicosilada, hemoglobina glicada
HBcAg	antígeno do cerne do vírus da hepatite B
HBeAg	antígeno <i>e</i> do vírus da hepatite B
HBIG	imunoglobulina anti-hepatite B
HBsAg	antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HBV	vírus da hepatite B

hCG	gonadotropina coriônica humana
HCM	hemoglobina corpuscular média
HCV	vírus da hepatite C
HDL	lipoproteína de alta densidade
HDV	vírus da hepatite delta
H-E	hematoxilina e eosina (corante)
HELLP	hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas [síndrome]
HEV	vírus da hepatite E
hGH	hormônio do crescimento humano
HIAA	ácido hidroxindolacético
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HLA	antígeno leucocitário humano
HPB	hiperplasia prostática benigna
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
HPN	hemoglobinúria paroxística noturna
HPV	papilomavírus humano
HSRC	hiperplasia suprarrenal congênita
HSV	herpes-vírus simples
Ht	hematócrito
HTLV	vírus da leucemia de células T humana vírus linfotrópico de células T humanas
HVA	ácido homovanílico
IAM	infarto agudo do miocárdio
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
ICDH	desidrogenase isocítrica
IEF	imunoeletroforese
IF	imunofluorescência
IFA	ensaio de imunofluorescência indireta
Ig	imunoglobulina (pode ser encontrada como IgA, IgD, IgE, IgG, IgM)
IH	inibição da hemaglutinação
IHA	insuficiência hepática aguda
IM	intramuscular
INH	isoniazida
INR	razão normalizada internacional
IRA	infecção respiratória alta
IRMA	ensaio imunorradiométrico
ITL	índice de tiroxina livre
IV	intravenoso
KOH	hidróxido de potássio
<i>ℓ</i>	litro
LA	líquido amniótico
LBA	lavado broncoalveolar
LCS	líquido cerebrospinal
LD, LDH	lactato desidrogenase
LDL	lipoproteína de baixa intensidade
LE	lúpus eritematoso
LES	lúpus eritematoso sistêmico
LH	hormônio luteinizante
LLA	leucemia linfoblástica aguda
LLC	leucemia linfocítica crônica
LMA	leucemia mieloblástica aguda leucemia mielocítica aguda leucemia mielógena aguda
LPA	leucina aminopeptidase
LSN	limite superior da normalidade
MAO	monoamina oxidase
ME	microscopia eletrônica
mEq	miliequivalente
MFT	monitoramento farmacológico terapêutico

mg	miligrama
MHA-TP	teste de micro-hemaglutinação (para <i>Treponema pallidum</i>)
MI	mononucleose infecciosa
mmHg	milímetros de mercúrio
mmol	milimol
mol	mol
MoM	múltiplos da mediana (ver também Glossário)
MPV	volume médio plaquetário (fm ³)
mRNA	RNA mensageiro (ver também Glossário)
N	normal
NANB	hepatite não A, não B (hepatite C)
NBT	nitroazul de tetrazólio
NEM	neoplasia endócrina múltipla (síndrome)
NIDDK	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
NPT	nutrição parenteral total
O e P	ovos e parasitos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAP	fosfatase ácida prostática
P _{CO2}	pressão parcial de dióxido de carbono
PCR	proteína C reativa
PCR	reação em cadeia da polimerase (ver também Glossário)
PDW	amplitude de distribuição plaquetária
pg	picograma
Ph	cromossomo Filadélfia
PK	piruvatoquinase
PKU	fenilcetonúria
PMN	neutrófilo polimorfonuclear
P _{O2}	pressão parcial de oxigênio
POC	<i>point-of-care</i>
POCT	teste <i>point-of-care</i> (testes laboratoriais remotos ou testes rápidos)
ppm	partes por milhão
Proteína BJ	proteína de Bence-Jones
PSA	antígeno prostático específico
PSP	fenolsulfoftaleína (vermelho do Congo)
PT	proteína total
PTH	paratormônio
PTI	púrpura trombocitopênica idiopática
PTT	púrpura trombocitopênica trombótica
PTT/SHU	púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemoliticourêmica
RAIU	captação de iodo radioativo pela tireoide
RAST	teste radioalergossorvente
RDW	índice de anisocitose
RE	reticuloendotelial
Rh	fator <i>Rhesus</i>
RIA	radioimunoensaio
RIBA	<i>recombinant immunoblot assay</i> (RIBA); antígeno (recombinante/sintético) codificado do vírus da hepatite C
RM	ressonância magnética
RNA	ácido ribonucleico
ROC	característica de operação do receptor
RSV	vírus sincicial respiratório
rT ₃	T ₃ reversa
SARA	síndrome de angústia respiratória aguda
S/E	sensibilidade/especificidade
SHU	síndrome hemoliticourêmica
SI	Sistema Internacional de Unidades
SIA	<i>strip immunoblot assay</i>
SIHAD	síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético
SMX/TMP	sulfametoxazol e trimetoprima
SNC	sistema nervoso central

T ₃	tri-iodotironina
T ₄	tiroxina
TB	tuberculose
TBG	globulina de ligação da tiroxina
TC	tomografia computadorizada
TFG	taxa de filtração glomerular
TGO	transaminase glutâmico-oxaloacética sérica (ver aspartato aminotransferase, AST)
TGP	transaminase glutâmico-pirúvica sérica (ver alanina aminotransferase, ALT)
TGT	tempo de geração da tromboplastina
THC	maconha (delta-9-tetraidrocanabinol)
TORCH	<i>Toxoplasma</i> , outros, rubéola, citomegalovírus, herpes simples
TP	tempo de protrombina
TRH	hormônio liberador da tireotropina
TS	tempo de sangramento
TSH	hormônio tireoestimulante
TSI	imunoglobulina tireoestimulante
TT	tempo de trombina
TTG	teste de tolerância à glicose
TTGO	teste de tolerância à glicose oral
TTP	tempo de tromboplastina parcial
U	unidade
UFC	unidade formadora de colônias
UI	unidade internacional
UTI	unidade de terapia intensiva
UV	ultravioleta
V	variável
VCA	antígeno de capsídio viral
VCM	volume corpuscular médio
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory (teste para sífilis)
VG	volume globular
VHS	velocidade de hemossedimentação
VIP	polipeptídeo intestinal vasoativo
VLDL	lipoproteína de densidade muito baixa
VMA	ácido vanililmandélico
VO	por via oral
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo
vWF	fator de von Willebrand
VZV	vírus varicela-zóster
Z-E	Zollinger-Ellison (síndrome)

Glossário⁷¹

ácidos nucleicos: cadeias de nucleotídeos que formam o DNA e o RNA.

cromossomo: porção individual de DNA que contém alguns ou todos os genes de uma célula ou de um vírus. Os seres humanos apresentam 23 pares de cromossomos.

DNA: ácido desoxirribonucleico – fitas de dupla hélice compostas por nucleotídeos (A, C, G, T), em que A em uma das fitas emparelha-se com T na outra fita, enquanto C emparelha-se com G. A sequência de nucleotídeos determina as informações genéticas.

fenótipo: expressão clínica de genes e/ou fatores ambientais específicos (p. ex., cor dos cabelos, existência de doença).

FISH: hibridização *in situ* por fluorescência – técnica para coloração fluorescente de moléculas (p. ex., usada para mapeamento dos genes e para identificar anormalidades cromossômicas).

gene: unidade funcional no genoma das células e dos vírus, que codifica RNA e proteínas.

genótipo: constituição genética de um indivíduo, indicada pela sua sequência de DNA.

haplótipo: grupo de alelos adjacentes herdados em conjunto.

heterozigoto: dois alelos diferentes em um *locus* gênico autossômico específico (ou cromossomo X em uma mulher).

homozigoto: dois alelos idênticos em um *locus* gênico autossômico específico (ou cromossomo X em uma mulher).

MoM: múltiplos da mediana – unidade empregada para expressar concentrações de marcadores no soro materno, que compensa variações na concentração durante a gestação e entre laboratórios diferentes (ver AFP).

mRNA: RNA mensageiro – modelo para a síntese de proteína. A sequência de uma fita de mRNA baseia-se na sequência de uma fita complementar de DNA.

mutação: alteração permanente na estrutura do DNA.

oncogene: gene com capacidade de converter uma célula não cancerosa em célula cancerosa. Os proto-oncogenes contribuem para a formação de câncer, devido a mutações na sequência ou organização dos nucleotídeos; por exemplo, os oncogenes retrovirais derivam de proto-oncogenes.

PCR: reação em cadeia da polimerase: maneira rápida de produzir uma quantidade ilimitada de cópias de qualquer segmento de DNA.

retrovírus: classe de vírus – incluindo o HIV e os vírus tumorais de RNA – que se replicam pela cópia do genoma de RNA em DNA pela transcriptase reversa.

RNA: ácido ribonucleico – fornece as mensagens do DNA ao citoplasma da célula onde ocorre síntese de proteínas. Semelhante a uma fita simples de DNA, porém com substituição da timina (T) por uracila (U) no código genético. A sequência de nucleotídeos é habitualmente determinada por uma sequência correspondente no DNA.

Southern blot: assim denominado em homenagem ao Dr. Southern. Procedimento usado para identificar e localizar sequências de DNA que são complementares a outro segmento de DNA (denominado *sonda*).

tirosinoquinase: enzimas que acrescentam fosfato à tirosina presente em proteínas (muitas são codificadas por proto-oncogenes). Algumas (p. ex., tirosinoquinasas receptoras de *ABL* e *EGF*) são inibidas por agentes antineoplásicos (p. ex., Gleevec® [mesilato de imatinibe]).

transcriptase reversa: enzima que copia o RNA em DNA nos retrovírus.

WB (*Western blot*): procedimento extremamente sensível usado para identificar e quantificar uma proteína específica em um extrato misto, como na pesquisa da proteína do HIV; as proteínas são separadas por eletroforese e transferidas para um papel-filtro especial e detectadas por ligação com anticorpos marcados.

Símbolos

↑ a ↑↑↑↑ aumentado até acentuadamente aumentado

↓ a ↓↓↓↓ diminuído a acentuadamente diminuído

Índice Alfabético

1,5-anidroglucitol, 16
11-desoxicortisol, 17
17 α -hidroxiprogesterona, 19
17-cetosteroides, urina (17-KS), 17
5,10-metilenotetraidrofolato redutase (MTHFR), análise molecular de, 19
5'-nucleotidase (5'ribonucleotídeo fosfoidrolase, 5'-NT), 20

A

Abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig), 453

Abscesso(s)

- bacteriano, 652
- do sistema nervoso central, 476

Acidente vascular cerebral não traumático, 471

Ácido(s)

- 5-hidroxiindolacético, urina, 20
- acetilsalicílico. *Veja também*, Salicilatos, 21
- graxos, livres, 26
- homovanílico, urina, 21
- metilmalônico, 22
- úrico (2,6,8 trioxipurina, urato), 23
- úrico, urina, 25
- vanililmandélico, urina, 26

Acidose

- láctica, 900
- metabólica, 901
- respiratória, 902
- tubular renal, 619

Acinetobacter, infecção por, 850

ACTH, teste de supressão da secreção hipofisária com dexametasona, 27

Acurácia, 5

Adenovírus respiratórios (exclusão) – cultura, 355

Adiponectina, 29

Agranulocitose, 710

Agregação plaquetária, 30

Albumina, soro, 31

Alcalose

- metabólica, 903
- respiratória, 904

Alcoóis (voláteis, solventes), 33

Aldosterona, 34

Alfa₁-antitripsina (AAT, inibidor da alfa₁-tripsina, inibidor da alfa₁-proteinase), 34

Alfetoproteína (AFP) como marcador tumoral, soro, 35

Alucinógenos. *Veja também*, Anfetaminas, *Cannabis sativa* (maconha), 36

Alumínio, envenenamento, 946

Amebíase, 847

Amilase, 37

Amilase, urina (razão de depuração [*clearance*] da amilase:creatinina [ALCR]), 39

Amiloidose primária (AP), 749

Aminotransferases (AST, ALT), 40

Amniocentese, 41

Amônia (NH₃ sanguínea, NH₃, NH₄), 42

Amostra

- de sangue fetal (coleta percutânea de amostra de sangue umbilical [PUB], cordocentese, 43
- de vilosidades coriônicas, 43

Análise

- de variantes de hemoglobina, 43
- dos distúrbios acidobásicos, 905
- genética molecular pré-natal (análise pré-natal de DNA), 45

Anaplasmosse e erliquiose, 873

Androstenediona, soro, 46

Anemia(s), 688

- aplásica (AA), 691
- de Diamond-Blackfan (ADB), 692
- de Fanconi (AF), 692
- falciforme, 703
- - alta persistência da hemoglobina fetal, 704
- hemolíticas, 707
- - autoimunes (AHAI), 695
- - fármaco-induzidas, 696
- macrocíticas, 692
- microcíticas, 694
- normocíticas, 694

Aneurisma sacular, 472

Anfetaminas, 46

Angiotensina II, 47

Antiarrítmicos. *Veja também*, Fármacos cardiovasculares, 48

Antibióticos, 48

Anticoagulante(s)

- circulantes, 51, 769

- lúpico, 49

- - pesquisa de, 51

- pesquisa de sensibilidade genética a, 52

Anticonvulsivantes, 52

Anticorpo(s)

- anticardiolipina, 60

- anticitoplasma de neutrófilo, 53

- antiespermatozoide (direto), 62

- antifator intrínseco, 55

- antigliadina (desamidada), IgG e IgA, 62

- antinuclear, 56

- antipeptídeo citrulinado cíclico, IgG, 58

- antiplaquetários, 63

- IgA antitransglutaminase tecidual (tTG-IgA), 59

Antidepressivos, 64

Antígeno

- bacteriano, detecção de, 384

- carcinoembrionário, 65

- prostático específico, total e livre, 66

Antiglobulina, testes direto e indireto, 68

Anti-hipertensivos. *Veja também*, Fármacos cardiovasculares, 69

Anti-inflamatórios. *Veja também*, Paracetamol, Salicilatos, 69

Antineoplásicos. *Veja também*, Metotrexato, 70

Antipsicóticos, 70

Antitrombina, 71

Aplasia eritroide pura (AEP), 695

Apolipoproteínas A-1 e B, 71

Arterite

- de células gigantes (temporal), 453

- reativa (síndrome de Reiter), 807

- reumatoide, 808

Artrópodes – exame macroscópico, 356

Ascariíase (infecção por, *Ascaris lumbricoides*), 840

Ascite, 499

- distúrbios do peritônio, 502

- - diálise peritoneal ambulatorial contínua, 502

- - doença hepática crônica, 503

- - doença pancreática, 503

- - infecção do líquido ascítico, 503

- - peritonite aguda, 504

- - peritonite secundária, 505

- maligna, 502

- no feto ou no recém-nascido, 502

Asma, 914

Aspergilose, 829

Aterosclerose, 454

Atividade da renina plasmática, 73

Atresia biliar extra-hepática congênita, 564

Autoanticorpos

- anti-ilhotas pancreáticas (AAI), 75

- antitireoidianos, 76

Autônoma autoimune

- primária, 469

- secundária, 470

Azotemia pré-renal, 621

B

BAAR (bacilos álcool-acidorresistentes) – pesquisa de, 356

Babesiose, 843

Bacillus anthracis, infecção por (antraz), 860

Bacilos

- álcool-acidorresistentes, 819

- - micobactérias de crescimento lento, 820

- - micobactérias de crescimento rápido, 821

- - *nocardia*, infecção por, 822

- - tuberculose, infecção por *Mycobacterium*, 822

- Gram-negativos e bastonetes curvos, não exigentes, 850

- Gram-negativos, exigentes, 856

- Gram-positivos, 860

Bactérias

- aeróbicas – cultura para, 357

- anaeróbicas – cultura para, 358

- espiraladas, 861

Bartonella henselae, infecção por (bartonelose), 856

Basofilia, 711

Benzodiazepínicos, 77

Beta-2 microglobulina, soro, urina, líquido cefalorraquiano, 78

Beta-hidroxiacetato, 79

β-talassemia major, 709

β-talassemia minor, 710

Bicarbonato, sangue, 80

Bilirrubinas; total, direta e indireta, 81

Bilirrubinemia não conjugada, 544

Biopsia fetal, 83

Blastomicose, 823

Bócio e nódulos da tireoide, 575

Bordetella pertussis

- cultura para (exclusão), 360

- exame sorológico para (IgG), 361

- infecção por, 857

Borrelia burgdorferi (doença de Lyme)

- pesquisa de anticorpos, 362

- *Western blot*, 362

Broncodilatadores, 83

Bronquiolite, 928

Brucella

- cultura para (exclusão), 363

- infecção por (brucelose), 857

Burkholderia, infecção por, 851

C

Cálcio

- ionizado, 83

- total, 84

- urina, 87

Calcitonina, 88

Cálculos, 654

Campylobacter, gastroenterite por, 852

Câncer

- de bexiga, 661

- de próstata, 662

- de vesícula biliar e ductos biliares, 564

- do colo do útero, 670

- do corpo do útero, 670

- do útero, 670

Candidíase, 832

Cannabis sativa (maconha), 89

Carboxi-hemoglobina (monóxido de carbono, COHb, HbCO), 91

Carcinoma

- da pelve renal e do ureter, leucoplaquia, 656

- de células renais, 666

- de pâncreas, 524

- do pulmão, 915

- gástrico, 523

Catecolaminas, soro, 92

Caxumba, 892

- pesquisa de anticorpos (IgG e IgM), 364

Ceruloplasmina, 93

Cestódeos (tênias), 836

Chlamydia e *Chlamydophila*, infecção por, 874

Chlamydia trachomatis

- amplificação e detecção de ácidos nucleicos (urina, colo do útero, uretra), 366

- cultura para, 365

Chumbo, 94

- envenenamento, 946

Cianeto, envenenamento, 948

Cininogênio de alto peso molecular e pré-caliceína (fator de Fletcher), 95

Cirrose

- biliar primária (cirrose colangioliática, cirrose hipertrófica de Hanot, colangite destrutiva não supurativa crônica etc.), 564

- hepática, 562

Cirurgias com circulação extracorpórea, alterações hemostáticas na, 769

Cistatina C, 95

Cisticercose (tênia do porco; infecção por *Taenia solium*), 837

Cistina, urina, 96

Cistinose, 785

Citogenética

- hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), análise cromossômica e cariotipagem, 98

- pré-natal, hibridização *in situ* com fluorescência (FSH) e análise cromossômica, 97

Citomegalovírus

- análise molecular quantitativa, 98

- cultura para (CMV) (exclusão), 367
- infecção por, 882

Cloreto, 99

- urina, 100

Clostridium botulinum, infecção por (botulismo), 869

Clostridium difficile

- colite (pseudomembranosa) associada a, 870
- detecção de, 368

Clostridium tetani, infecção por, 871

Coagulação

- fatores da, 101
- intravascular disseminada (CID), 770
- tempo de (tempo de coagulação de Lee-White), 104

Coagulopatia da doença hepática, 772

Cobre, 104

Cocaína, 105

Coccidioidomycose, 824

Coccidioses, 848

Cocos gram

- negativos, 865
- positivos, 867

Colangite

- aguda, 566
- esclerosante primária, 566

Colecistite

- aguda, 567
- crônica, 567

Coledocolitíase, 567

Colelitíase, 567

Colestase

- com obstrução intra-hepática, 568
- provas enzimáticas (ALP, 5'-nucleotidase, GGT, LAP), 106

Colesterol

- lipoproteína de alta densidade, 107
- lipoproteína de baixa densidade (LDL), 108
- total, soro, 110

Colinesterase (pseudocolinesterase), 111

Colite

- colagenosa, 512
- pseudomembranosa, 512
- ulcerativa crônica inespecífica, 512

Coloração

- álcool-acidorresistente modificada, 369
- pelo método de Gram, 370

Coma e torpor, 484

Concentração de hemoglobina corpuscular média, 112

Contagem celular, análise de líquidos corporais, 113

Coximetria, 115

Coprocultura (rotina), 371

Coqueluche, 926

Cortisol

- livre, na urina de 24 h, 116
- saliva, 117
- soro, 117

Corynebacterium diphtheriae (exclusão) – cultura para, 373

Creatina, 118

Creatinina

- com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), 118
- depuração (*clearance*) da (CrCl), 120
- urina, 121

Creatinoquinase

- isoenzima MB (CK-MB), 124
- isoenzimas (CK-BB, CK-MM, CK-MB), 126
- macroisoenzima, 127
- total, 122

Crioaglutininas, 128

Criofibrinogenemia, 750

Criofibrinogênio, 128

Crioglobulinas, 129

Crioglobulinemia, 750

Criptococose (infecção por *Cryptococcus neoformans*), 834

Crises com anormalidades laboratoriais, 485

Cristais, líquido sinovial, 130

Cromogranina A, plasma, 133

Cryptococcus – pesquisa de antígeno de, 374

Cryptosporidium – detecção de antígeno de, 375

Cultura

- de escarro (rotina), 375
- de ferida, 377
- de líquidos corporais, 378
- de material das vias respiratórias, exclusão de patógenos
 - - bacterianos, 379
 - - virais, 380
- de material genital, 381
- de orofaringe (rotina), 382
- - pacientes com fibrose cística, 383

D

Deficiência(s)

- de fator XI (F XI), 764
- de fator XII (F XII), 765
- de fator XIII (F XIII), 765
- de lecitina-colesterol aciltransferase (familiar), 454
- de lipase ácida, 455

Derrame pleural, 916

Descolamento prematuro da placenta e placenta prévia, 676

Desidroepiandrosterona

- soro (DHEA, DHEA não conjugada), 133
- sulfato de (DHEA-sulfato), soro, 134

Desidrogenase láctica, 136

Deteção da mutação V617F no gene JAK2, 137

Diabetes melito, 572

Diagnóstico molecular, tipos de provas genéticas, 784

Diálise

- para doença renal em estágio terminal, exames laboratoriais para manejo, 621
- peritoneal ambulatorial contínua, 502

Diarreia, 505

- aguda, 507
- - distúrbios da motilidade, 509
- - doenças infecciosas transmitidas por alimentos, 509, 517-519
- - exsudativa (causas inflamatórias), 507
- - osmótica, 508
- - secretora (transporte anormal de eletrólitos), 508
- crônica, 511
- - colite colagenosa, 512
- - colite pseudomembranosa, 512
- - colite ulcerativa crônica inespecífica, 512
- - diverticulose do cólon, 513
- - doença celíaca (enteropatia sensível ao glúten, espru não tropical, esteatorreia idiopática), 513
- - doença intestinal inflamatória, 514
- - enterite regional (doença de Crohn), 515
- - enterocolite necrosante no lactente, 515
- - enteropatia perdedora de proteína, 515
- - gastrenterite eosinofílica, 516
- - íleo biliar, 516
- - índices de absorção dos carboidratos, 516
- - má absorção, 520

Difteria, 871, 932

Digoxina, 138

Dímeros D, 139

Dióxido de carbono, total, 140

Disautonomia familiar, 785

Disbetalipoproteinemia familiar (tipo III), 455

Dislipidemia aterogênica, 456

Dispepsia e doença ulcerosa péptica, 525

Dispneia, 911

Dissecção da aorta (aneurisma dissecante), 456

Distúrbios acidobásicos mistos, 909

Distúrbios acidobásicos, 900

- acidose
 - - láctica, 900
 - - metabólica, 901
 - - respiratória, 902
- alcalose
 - - metabólica, 903
 - - respiratória, 904
- análise dos distúrbios acidobásicos, 905
- distúrbios acidobásicos mistos, 909
- sistemas
 - - respiratório e metabólico na regulação acidobásica, 910
 - - tampão, 910

Distúrbios autoimunes, 467

- esclerose múltipla, 467
- insuficiência autônoma autoimune
 - - primária, 469
 - - secundária, 470
- síndrome de Guillain-Barré, 470

Distúrbios cardiovasculares, 441-465

- doença cardíaca, 442
- - dor torácica, 442
- - endocardite, 446
- - febre reumática aguda, 447
- - infecciosa, 446

- - insuficiência cardíaca congestiva (ICC), 450
- - miocardite, 448
- - pericardite (aguda) e derrame pericárdico, 449
- hiperlipidemia, 451
- - abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig), 453
- - arterite de células gigantes (temporal), 453
- - aterosclerose, 454
- - deficiência de lecitina-colesterol aciltransferase (familiar), 454
- - deficiências de lipase ácida, 455
- - disbetalipoproteinemia familiar (tipo III), 455
- - dislipidemia aterogênica, 456
- - dissecação da aorta (aneurisma dissecante), 456
- - distúrbios do metabolismo dos lipídios, 453
- - doença de Tangier, 456
- - granulomatose de Wegener, 456
- - hiperalfalipoproteinemia (excesso de HDL-C), 456
- - hipercolesterolemia familiar (tipo II), 457
- - hipercolesterolemia poligênica (tipo IIA), 457
- - hiperlipidemia combinada familiar (tipos IIB, IV, V), 457
- - hipertensão arterial, 458
- - hipertrigliceridemia grave (tipo I) (síndrome de hiperquilomicronemia familiar), 459
- - hipobetalipoproteinemia, 459
- - poliarterite nodosa, 459
- - púrpura de Henoch-Schönlein, 460
- - síndrome de Churg-Strauss (granulomatose e angiite alérgicas), 460
- - síndrome de Kawasaki (síndrome ganglionar mucocutânea), 461
- - síndrome de Takayasu (arterite), 461
- - síndrome do anticorpo antifosfolípido, 462
- - síndrome metabólica (síndrome X), 463
- - tromboangiite obliterante (doença de Buerger), 463
- - tromboflebite séptica, 463
- - vasculite, 464

Distúrbios da função plaquetária, 761

Distúrbios da hemostasia e trombose, 757

Distúrbios da hipófise, 612

- hipopituitarismo, 612
- tumores hipofisários, 615

Distúrbios da motilidade, 509

Distúrbios das gônadas, 602

- galactorreia, 602
- ginecomastia, 606
- hirsutismo, 610

Distúrbios das plaquetas, trombocitopenias, 757

Distúrbios de sobrecarga de ferro (DSF) e hemocromatose hereditária (HH), 776

Distúrbios devido a deficiências dos fatores da coagulação, defeitos congênitos da coagulação, 764

Distúrbios do esôfago, 523

- perfuração espontânea do esôfago, 523
- síndrome
 - - de Mallory-Weiss, 523
 - - de Plummer-Vinson, 523

Distúrbios do estômago, 523

- carcinoma gástrico, 523
- gastrite crônica, 523

Distúrbios do metabolismo dos lipídios, 453

Distúrbios do pâncreas, 524

- carcinoma de pâncreas, 524
- dispepsia e doença ulcerosa péptica, 525
- fibrose cística do pâncreas (mucoviscidose), 527
- macroamilasemia, 527
- pancreatite, 528
 - - aguda, 528
 - - crônica. *Veja também*, Má absorção, 531
- pseudocisto do pâncreas, 532

Distúrbios do peritônio, 502

- ascite
 - - maligna, 502
 - - no feto ou no recém-nascido, 502
- diálise peritoneal ambulatorial contínua, 502
- doença
 - - hepática crônica, 503
 - - pancreática, 503
- infecção do líquido ascítico, 503
- peritonite
 - - aguda, 504
 - - secundária, 505

Distúrbios dos eritrócitos, 688

- anemias, 688
 - - aplasia eritroide pura (AEP), 695
 - - aplásica (AA), 691
 - - de Diamond-Blackfan (ADB), 692
 - - de Fanconi (AF), 692
 - - macrocíticas, 692
 - - microcíticas, 694
 - - normocíticas, 694
- defeitos extrínsecos hemolíticos dos eritrócitos, 695
 - - anemias hemolíticas autoimunes (AHAI), 695
 - - anemias hemolíticas fármaco-induzidas, 696
 - - doença hemolítica do recém-nascido, 697
 - - hemoglobinúria paroxística a frio (HPF), 697
 - - hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), 697

- - hemólise mecânica, 699
- - síndrome de Evans, 699
- defeitos intrínsecos hemolíticos dos eritrócitos, 699
- - eliptocitose hereditária, 700
- - enzimopatia, deficiência de piruvatoquinase (PK), 701
- - enzimopatia, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), 700
- - esferocitose hereditária, 701
- - estomatocitose hereditária, 702
- - ovalocitose hereditária, 702
- - piropoiquilocitose hereditária, 702
- hemoglobinopatias, 703
- - anemia falciforme, 703
- - anemia falciforme–alta persistência da hemoglobina fetal, 704
- - doença da hemoglobina C, 705
- - doença da hemoglobina D, 705
- - doença da hemoglobina E, 705
- - doença da hemoglobina S–hemoglobina C, 705
- - doença falciforme– α -talassemia, 706
- - doença falciforme– β -talassemia, 706
- - doença falciforme–hemoglobina D, 706
- - hemoglobina C– β -talassemia, 706
- - hemoglobina E– α -talassemia, 707
- - hemoglobina E– β -talassemia, 707
- talassemias, 707
- - β -talassemia major, 709
- - β -talassemia minor, 710
- - anemias hemolíticas, 707
- - hemoglobina E/talassemia, 708
- - síndromes de α -talassemia, 709

Distúrbios dos leucócitos, 710

- agranulocitose, 710
- basofilia, 711
- eosinofilia, 711
- eosinopenia persistente, 712
- leucemia(s)
- - agudas, 716
- - crônicas, 722
- - de células pilosas (tricoleucemia), 722
- - eosinofílica crônica (LEC) e síndromes hipereosinofílicas (SHE), 723
- - linfoblástica aguda do tipo B (LLA-B), 716
- - linfocítica crônica (LLC)/linfoma de pequenos linfócitos (LPL), 724
- - linfocítica granular de grandes células T (LLG-T), 726
- - linfoma linfoblástico agudo de células T (LLA-T), 721
- - mielógenas crônicas, 729
- - mielóide aguda (LMA), 718
- - mielomonocítica crônica (LMMC), 727
- - neutrofílica, 728
- - prolinfocítica (LPL) dos subtipos de células B e T, 728
- leucocitose e leucopenias, 712
- linfocitopenia, 713
- linfocitose, 714
- monocitose, 714
- neutropenia, 715
- reações leucemoides, 716

Distúrbios ginecológicos e obstétricos, 669-684

- câncer
- - do colo do útero, 670
- - do corpo do útero, 670
- descolamento prematuro da placenta e placenta prévia, 676
- distúrbios
- - ginecológicos, 670
- - obstétricos, 676
- doença inflamatória pélvica, 672
- embolia por líquido amniótico (LA), 676
- gravidez, 682
- - e monitoramento obstétrico do feto e da placenta, 676
- - ectópica (tubária), 676
- - múltipla, 677
- - prolongada, 677
- infecções do líquido amniótico, 678
- lactentes em situação de maior risco, 684
- monitoramento obstétrico do feto e da placenta, 682
- morte fetal intrauterina, 679
- neoplasias trofoblásticas, 679
- parto pré-termo, 680
- ruptura das membranas amnióticas, 680
- toxemia da gravidez, 681
- vaginose e vaginite (vaginose bacteriana, tricomoníase, candidíase vulvovaginal), 672

Distúrbios hematológicos, 685-781

- agranulocitose, 710
- alterações hemostáticas nas cirurgias com circulação extracorpórea, 769
- amiloidose primária (AP), 749
- anemias, 688
- - aplásica (AA), 691
- - de Diamond-Blackfan (ADB), 692
- - de Fanconi (AF), 692
- - falciforme, 703
- - falciforme–alta persistência da hemoglobina fetal, 704
- - hemolíticas autoimunes (AHAI), 695
- - hemolíticas fármaco-induzidas, 696
- - hemolíticas, 707
- - macrocíticas, 692

- - microcíticas, 694
- - normocíticas, 694
- anticoagulantes circulantes, 769
- aplasia eritroide pura (AEP), 695
- basofilia, 711
- β -talassemia major, 709
- β -talassemia minor, 710
- coagulação intravascular disseminada (CID), 770
- coagulopatia da doença hepática, 772
- criofibrinogenemia, 750
- crioglobulinemia, 750
- da função plaquetária, 761
- da hemostasia e trombose, 757
- das plaquetas, trombocitopenias, 757
- de sobrecarga de ferro (DSF) e hemocromatose hereditária (HH), 776
- defeitos hemolíticos dos eritrócitos, 695
 - - extrínsecos, 695
 - - intrínsecos, 699
- deficiência de fator
 - - XI (F XI), 764
 - - XII (F XII), 765
 - - XIII (F XIII), 765
- devido a deficiências dos fatores da coagulação, defeitos congênitos da coagulação, 764
- doença(s)
 - - da hemoglobina C, 705
 - - da hemoglobina D, 705
 - - da hemoglobina E, 705
 - - da hemoglobina S–hemoglobina C, 705
 - - de múltiplas linhagens, 729
 - - de von Willebrand (DvW), 766
 - - falciforme– α -talassemia, 706
 - - falciforme– β -talassemia, 706
 - - falciforme–hemoglobina D, 706
 - - hemolítica do recém-nascido, 697
 - - por depósito de cadeias leves e pesadas monoclonais, 752
- dos eritrócitos, 688
- dos leucócitos, 710
- eliptocitose hereditária, 700
- enzimopatia, deficiência
 - - de piruvatoquinase (PK), 701
 - - de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), 700
- eosinofilia, 711
- eosinopenia persistente, 712
- esferocitose hereditária, 701
- esplenomegalia, 729
- estomatocitose hereditária, 702
- gamopatias monoclonais, 748
 - - de significado indeterminado (GMSI), 752
- hemofilia, 768
- hemoglobina C– β -talassemia, 706
- hemoglobina E– α -talassemia, 707
- hemoglobina E– β -talassemia, 707
- hemoglobina E/talassemia, 708
- hemoglobinopatias, 703
- hemoglobinúria paroxística
 - - a frio (HPF), 697
 - - noturna (HPN), 697
- hemólise mecânica, 699
- hemorrágicos adquiridos de etiologia multifatorial, 769
- leucemia(s)
 - - agudas, 716
 - - crônicas, 722
 - - de células pilosas (tricoleucemia), 722
 - - de plasmócitos (LCP), 753
 - - eosinofílica crônica (LEC) e síndromes hipereosinofílicas (SHE), 723
 - - linfoblástica aguda do tipo B (LLA-B), 716
 - - linfocítica crônica (LLC)/linfoma de pequenos linfócitos (LPL), 724
 - - linfocítica granular de grandes células T (LLG-T), 726
 - - linfoma linfoblástico agudo de células T (LLA-T), 721
 - - mielógena crônica (LMC), 730
 - - mielóide aguda (LMA), 718
 - - mielomonocítica crônica (LMMC), 727
 - - neutrofílica, 728
 - - prolinfocítica (LPL) dos subtipos de células B e T, 728
- leucocitose e leucopenias, 712
- linfocitopenia, 713
- linfocitose, 714
- linfoma(s)
 - - de Burkitt (LB), 740
 - - de células do manto (LCM), 741
 - - de células T cutâneo (LCTC), micose fungoide (MF) e síndrome de Sézary (SS), 742
 - - de Hodgkin (LH), 742
 - - de zona marginal (LZM), 747
 - - difuso de grandes células B, 743
 - - folicular (LF), 744
 - - linfoplasmocítico (LLP)/macroglobulinemia de Waldenstrom (MW), 745
 - - não Hodgkin, 738
- linfoproliferativo pós-transplante (DLPT), 739
- medicina transfusional, 776
- mielofibrose primária (MFP), 732

- mieloma de plasmócitos, 754
- monocitose, 714
- neoplasias mieloproliferativas (NMP), 734
- neutropenia, 715
- ovalocitose hereditária, 702
- piropoiquilocitose hereditária, 702
- plasmocitoma, 756
- policitemia vera (PV), 734
- pseudotrombocitopenia (espúria), 757
- púrpura trombocitopênica
 - - imune (PTI), 758
 - - trombótica/síndrome hemoliticourêmica (PTT/SHU), 772
- reações leucemoides, 716
- síndrome(s)
 - - de α -talassemia, 709
 - - de Evans, 699
 - - mielodisplásica (SMD), 735
- talassemias, 707
- transfusão de hemoderivados, 778
- trombocitemia essencial (TE), 738
- trombocitopatias
 - - adquiridas, 761
 - - herdadas, 763
- trombocitopenia
 - - imune fármaco-induzida, 759
 - - induzida por heparina (TIH), 759
 - - neonatal, 760
- trombofilia, 775
- trombóticos, 772

Distúrbios hemorrágicos adquiridos de etiologia multifatorial, 769

Distúrbios imunes e autoimunes, 807

- artrite
 - - reativa (síndrome de Reiter), 807
 - - reumatoide, 808
- doença mista do tecido conjuntivo, 808
- esclerodermia, 809
- fibrose retroperitoneal, 810
- granulomatose de Wegener, 810
- lúpus eritematoso sistêmico, 811
- polimialgia reumática, 812
- polimiosite, dermatomiosite e miosite com corpúsculos de inclusão, 813
- pseudogota, 813
- psoríase e artrite psoriática, 814
- síndrome
 - - de Felty, 814
 - - de Sjögren, 815

Distúrbios linfoproliferativos pós-transplante (DLPT), 739

Distúrbios obstétricos, 676

Distúrbios renais na gota, 622

Distúrbios respiratórios, 911

- asma, 914
- bronquiolite, 928
- carcinoma do pulmão, 915
- coqueluche, 926
- derrame pleural, 916
- dispneia, 911
- doença
 - - associadas à tosse, 926
 - - dos legionários, 912
 - - primária, 932
 - - pulmonar obstrutiva crônica, 920
 - - pulmonares associadas à dispneia, 912
 - - pulmonares não infecciosas associadas à dispneia, 914
- embolia pulmonar, 921
- fibrose cística, 922
- infecções
 - - das vias respiratórias inferiores, 928
 - - fúngicas, 913
- insuficiência cardíaca. *Veja também*, Distúrbios cardiovasculares, 923
- laringotraqueíte (crupe), 926
- pneumonia
 - - bacteriana, 928
 - - por aspiração, 929
 - - por *Pneumocystis*, 930
 - - viral, 931
- pneumonite química, 924
- pneumopatias fármaco-induzidas, 924
- síndrome de tosse das vias respiratórias superiores, 927
- tosse, 925
- tuberculose pulmonar, 932

Distúrbios respiratórios, metabólicos e acidobásicos, 899-937

- acidobásicos, 900
 - - mistos, 909
- acidose
 - - láctica, 900
 - - metabólica, 901
 - - respiratória, 902

- alcalose
- - metabólica, 903
- - respiratória, 904
- análise dos distúrbios acidobásicos, 905
- asma, 914
- bronquiolite, 928
- carcinoma do pulmão, 915
- coqueluche, 926
- derrame pleural, 916
- difteria, 932
- dispneia, 911
- doença(s)
- - dos legionários, 912
- - primária, 932
- - pulmonar obstrutiva crônica, 920
- - associadas à tosse, 926
- - do nariz e da faringe, 932
- - pulmonares associadas à dispneia, 912
- - pulmonares não infecciosas associadas à dispneia, 914
- embolia pulmonar, 921
- faringite, 934
- fibrose cística, 922
- infecções
- - das vias respiratórias inferiores, 928
- - fúngicas, 913
- insuficiência cardíaca. *Véja também*, Distúrbios cardiovasculares, 923
- laringotraqueíte (crupe), 926
- pneumonia
- - bacteriana, 928
- - por aspiração, 929
- - por *Pneumocystis*, 930
- - viral, 931
- pneumonite química, 924
- pneumopatias fármaco-induzidas, 924
- resfriado, 935
- rinite alérgica, 936
- síndrome de tosse das vias respiratórias superiores, 927
- sistemas
- - respiratório e metabólico na regulação acidobásica, 910
- - tampão, 910
- tosse, 925
- tuberculose pulmonar, 932

Distúrbios trombóticos, 772

Distúrbios vasculares, 471

- acidente vascular cerebral não traumático, 471
- aneurisma sacular, 472
- e isquêmicos do fígado, 547
- embolia cerebral, 472
- encefalopatia hipertensiva, 473
- hemorragia cerebral, 473
- infarto medular, 474
- tromboflebite do seio cavernoso, 474
- trombose, seios e veias cerebrais, 475

Diverticulose do cólon, 513

Doença(s) associadas à dor abdominal (aguda e crônica), 521

- carcinoma
- - de pâncreas, 524
- - gástrico, 523
- dispepsia e doença ulcerosa péptica, 525
- fibrose cística do pâncreas (mucoviscidose), 527
- gastrite crônica, 523
- macroamilasemia, 527
- pancreatite, 528
- - aguda, 528
- - crônica. *Véja também*, Má absorção, 531
- perfuração espontânea do esôfago, 523
- pseudocisto do pâncreas, 532
- síndrome
- - de Mallory-Weiss, 523
- - de Plummer-Vinson, 523

Doença(s) associadas à icterícia, 547

- hepatite
- - aguda, 549
- - pós-aguda, 553
- hiperbilirrubinemia conjugada/icterícia hepatocelular, 562
- - cirrose hepática, 562
- hipertensão portal, 547
- insuficiência cardíaca congestiva, 548
- síndrome de Budd-Chiari, 548
- vírus da hepatite, 553

Doença(s) associadas à tosse, 926

Doença(s) cardíaca, 442

- dor torácica, 442
- endocardite, 446
- febre reumática aguda, 447
- infecciosa, 446
- insuficiência cardíaca congestiva (ICC), 450

- miocardite, 448
- pericardite (aguda) e derrame pericárdico, 449

Doença(s) celíaca (enteropatia sensível ao glúten, espru não tropical, esteatorreia idiopática), 513

Doença(s) congênitas do rim, 653

- doenças renais policísticas, 653
- nefrite hereditária, 654
- rins em ferradura, 654

Doença(s) da glândula tireoide, 575

- bócio e nódulos da tireoide, 575
- hipotireoidismo, 578
- tireotoxicose | Hipertireoidismo, 580

Doença(s) da hemoglobina

- C, 705
- D, 705
- E, 705
- S-hemoglobina C, 705

Doença(s) da vesícula biliar e da árvore biliar (intra-hepáticas ou extra-hepáticas), 568

Doença(s) das glândulas paratireoides e metabolismo mineral, 582

- hipercalcemia, 582
- hiperparatireoidismo, 585
- osteoporose, 587

Doença(s) das glândulas suprarrenais, 589

- feocromocitoma, 589
- hiperaldosteronismo primário, 591
- insuficiência suprarrenal, 594
- massas suprarrenais, 596
- síndrome de Cushing, 599

Doença(s) de Alzheimer (demência senil), 486

Doença(s) de Batten (LCN3, doença de Batten-Spielmeyer-Vogt, lipofuscinose ceróide neuronal), 786

Doença(s) de célula I (mucopolidose II), 786

Doença(s) de Fabry (angioceratoma corporal difuso, doença de Anderson-Fabry), 787

Doença(s) de Farber, 787

Doença(s) de Gaucher, 788

- análise molecular do DNA, 141

Doença(s) de Gilbert, 545

Doença(s) de Krabbe (leucodistrofia de células globoides), 789

Doença(s) de Lyme, 861

Doença(s) de múltiplas linhagens, 729

- esplenomegalia, 729
- leucemia mielógena crônica (LMC), 730
- mielofibrose primária (MFP), 732
- neoplasias mieloproliferativas (NMP), 734
- policitemia vera (PV), 734
- síndrome mielodisplásica (SMD), 735
- trombocitemia essencial (TE), 738

Doença(s) de Niemann-Pick

- tipo C, 790
- tipos A e B, 789

Doença(s) de Tangier, 456

Doença(s) de Tay-Sachs

- análise molecular do DNA, 141
- gangliosidose GM2 tipo I; deficiência de hexosaminidase A, 791

Doença(s) de von Willebrand (DvW), 766

Doença(s) de Wilson, 545

Doença(s) de Wolman, 791

Doença(s) do armazenamento de glicogênio

- do tipo I (deficiência glicose-6-fosfatase, Doença de von Gierke), 792
- do tipo II (Doença de Pompe; deficiência de alfa-glicosidase ácida; deficiência de maltase ácida), 793

Doença(s) do nariz e da faringe, 932

- difteria, 932
- faringite, 934
- resfriado, 935
- rinite alérgica, 936

Doença(s) do sistema gastrointestinal, 497-570

- ascite
- - maligna, 502
- - no feto ou no recém-nascido, 502
- associadas à icterícia, 547
- atresia biliar extra-hepática congênita, 564
- bilirrubinemia não conjugada, 544
- câncer de vesícula biliar e ductos biliares, 564
- carcinoma
- - de pâncreas, 524
- - gástrico, 523
- celíaca (enteropatia sensível ao glúten, espru não tropical, esteatorreia idiopática), 513
- cirrose
- - biliar primária (cirrose colangiolítica, cirrose hipertrófica de Hanot, colangite destrutiva não supurativa crônica etc.), 564
- - hepática, 562
- colangite
- - aguda, 566
- - esclerosante primária, 566

- colecistite
- - aguda, 567
- - crônica, 567
- coledocolitíase, 567
- colelitíase, 567
- colestase com obstrução intra-hepática, 568
- colite
- - colagenosa, 512
- - pseudomembranosa, 512
- - ulcerativa crônica inespecífica, 512
- da vesícula biliar e da árvore biliar (intra-hepáticas ou extra-hepáticas), 568
- de Gilbert, 545
- de Wilson, 545
- diálise peritoneal ambulatorial contínua, 502
- diarreia
- - aguda, 507
- - crônica, 511
- - exsudativa (causas inflamatórias), 507
- - osmótica, 508
- - secretora (transporte anormal de eletrólitos), 508
- dispepsia e doença ulcerosa péptica, 525
- distúrbios
- - da motilidade, 509
- - do esôfago, 523
- - do estômago, 523
- - do pâncreas, 524
- - do peritônio, 502
- - vasculares e isquêmicos do fígado, 547
- diverticulose do cólon, 513
- enterite regional (doença de Crohn), 515
- enterocolite necrosante no lactente, 515
- enteropatia perdedora de proteína, 515
- esteatose hepática, 539
- - da gravidez, aguda, 540
- fibrose cística do pâncreas (mucoviscidose), 527
- gastrenterite eosinofílica, 516
- gastrite crônica, 523
- hemorragia digestiva, 532
- - alta (adulto), 532
- - baixa aguda (adulto), 534
- - intestino delgado, 535
- hepática crônica, 503
- hepatite
- - aguda, 549
- - pós-aguda, 553
- hiperbilirrubinemia, 543
- - não conjugada, 543
- - não conjugada, causas adquiridas de, 544
- - não conjugada, causas hereditárias e/ou congênicas de, 545
- - conjugada congênita, 569
- - conjugada/icterícia hepatocelular, 562
- hipertensão portal, 547
- icterícia. *Veja também*, Hepatomegalia, 541
- - fisiológica, 544
- - não fisiológica, 545
- - neonatal, icterícia associada ao aleitamento materno, 546
- íleo biliar, 516
- índices de absorção dos carboidratos, 516
- infecção do líquido ascítico, 503
- infecciosa, hepatite viral, 548
- infecciosas transmitidas por alimentos, 509, 517-519
- insuficiência cardíaca congestiva, 548
- intestinal inflamatória, 514
- má absorção, 520
- macroamilasemia, 527
- neoplasias hepáticas: carcinoma hepatocelular (hepatoma), 540
- obstrução biliar extra-hepática completa, 564
- pancreática, 503
- pancreatite, 528
- - aguda, 528
- - crônica. *Veja também*, Má absorção, 531
- perfuração espontânea do esôfago, 523
- peritonite
- - aguda, 504
- - secundária, 505
- pseudocisto do pâncreas, 532
- síndrome
- - de Budd-Chiari, 548
- - de Crigler-Najjar (deficiência hereditária de glicuroniltransferase), 546
- - de Lucey-Driscoll (hiperbilirrubinemia transitória neonatal familiar), 547
- - de Mallory-Weiss, 523
- - de Plummer-Vinson, 523
- - de Rotor, 569
- traumatismo, 547
- vírus da hepatite, 553

Doença(s) do sistema urinário e da próstata, 661

- câncer
- - de bexiga, 661
- - de próstata, 662
- estado pós-vasectomia, 663

- hiperplasia prostática benigna (HPB), 664
- priapismo, 665
- prostatite, 665

Doença(s) do sistema urinário, 654

- cálculos, 654
- carcinoma da pelve renal e do ureter, leucoplaquia, 656
- epididimite, 657
- fibrose retroperitoneal, 657
- hematúria, 658
- hemoglobinúria, 660
- leucoplaquia da pelve renal, 661
- oxalose, 661

Doença(s) dos legionários, 912

Doença(s) endócrinas, 571-616

- bócio e nódulos da tireoide, 575
- diabetes melito, 572
- distúrbios
 - - da hipófise, 612
 - - das gônadas, 602
- glândula(s)
 - - paratireoides e metabolismo mineral, 582
 - - suprarrenais, 589
 - - tireoide, 575
- feocromocitoma, 589
- galactorreia, 602
- ginecomastia, 606
- hiperaldosteronismo primário, 591
- hipercalcemia, 582
- hiperparatireoidismo, 585
- hipopituitarismo, 612
- hipotireoidismo, 578
- hirsutismo, 610
- insuficiência suprarrenal, 594
- massas suprarrenais, 596
- osteoporose, 587
- síndrome de Cushing, 599
- tireotoxicose | Hipertireoidismo, 580
- tumores hipofisários, 615

Doença(s) falciforme- α -talassemia, 706

Doença(s) falciforme- β -talassemia, 706

Doença(s) falciforme-hemoglobina D, 706

Doença(s) genéticas, 785

- cistinose, 785
- de Batten (LCN3, doença de Batten-Spielmeyer-Vogt, lipofuscinose ceróide neuronal), 786
- de célula I (mucopolidose II), 786
- de Fabry (angioceratoma corporal difuso, de Anderson-Fabry), 787
- de Farber, 787
- de Gaucher, 788
- de Krabbe (leucodistrofia de células globóides), 789
- de Niemann-Pick
 - - tipo C, 790
 - - tipos A e B, 789
- de Tay-Sachs (gangliosidose GM2 tipo I; deficiência de hexosaminidase A), 791
- de Wolman, 791
- disautonomia familiar, 785
- do armazenamento de glicogênio
 - - do tipo I (deficiência glicose-6-fosfatase, de von Gierke), 792
 - - do tipo II (de Pompe; deficiência de alfa-glicosidase ácida; deficiência de maltase ácida), 793
- gangliosidose GM1 (doença de Landau, lipidose infantil tardia sistêmica), 794
- leucodistrofia metacromática, 795
- mucopolidose III (deficiência de N-acetilglicosaminilfosforotransferase, pseudodistrofia de Hurler), 796
- síndrome
 - - de Hunter (mucopolissacaridose II), 796
 - - de Hurler (mucopolissacaridose IH), 797
 - - de Klinefelter, 797
 - - de Lesch-Nyhan, 798
 - - de Maroteaux-Lamy (mucopolissacaridose VI), 798
 - - de Menkes, 799
 - - de Morquio (mucopolissacaridose IV), 799
 - - de Sanfilippo (mucopolissacaridose III, deficiência de heparana sulfatase), 800
 - - de Turner (cariótipo 45,X e variantes), 800
 - - do X frágil (retardo mental/distúrbios relacionados com o gene FMR1), 801
- trissomia
 - - do 13, 801
 - - do 18, 802
 - - do 21 (síndrome de Down), 802

Doença(s) hemolítica do recém-nascido, 697

Doença(s) hepática crônica, 503

Doença(s) hereditárias e genéticas, 782-805

- aconselhamento genético, 783
- cistinose, 785
- de Batten (LCN3, doença de Batten-Spielmeyer-Vogt, lipofuscinose ceróide neuronal), 786
- de célula I (mucopolidose II), 786
- de Fabry (angioceratoma corporal difuso, de Anderson-Fabry), 787
- de Farber, 787

- de Gaucher, 788
- de Krabbe (leucodistrofia de células globoides), 789
- de Niemann-Pick
 - - tipo C, 790
 - - tipos A e B, 789
- de Tay-Sachs (gangliosidose GM2 tipo I; deficiência de hexosaminidase A), 791
- de Wolman, 791
- diagnóstico molecular, tipos de provas genéticas, 784
- disautonomia familiar, 785
- do armazenamento de glicogênio
 - - do tipo I (deficiência glicose-6-fosfatase, de von Gierke), 792
 - - do tipo II (de Pompe; deficiência de alfa-glicosidase ácida; deficiência de maltase ácida), 793
- gangliosidose GM1 (doença de Landing, lipidose infantil tardia sistêmica), 794
- genéticas, 785
- infecciosas, análises moleculares para detecção e monitoramento, 784
- leucodistrofia metacromática, 795
- métodos moleculares, glossário de terminologia de, 803
- mucopoliosidose III (deficiência de N-acetilglicosaminilfosforiltransferase, pseudodistrofia de Hurler), 796
- síndrome
 - - de Hunter (mucopolissacaridose II), 796
 - - de Hurler (mucopolissacaridose IH), 797
 - - de Klinefelter, 797
 - - de Lesch-Nyhan, 798
 - - de Maroteaux-Lamy (mucopolissacaridose VI), 798
 - - de Menkes, 799
 - - de Morquio (mucopolissacaridose IV), 799
 - - de Sanfilippo (mucopolissacaridose III, deficiência de heparana sulfatase), 800
 - - de Turner (cariótipo 45,X e variantes), 800
 - - do X frágil (retardo mental/distúrbios relacionados com o gene FMR1), 801
- termo de consentimento livre e esclarecido, 784
- - trissomia
 - - do 13, 801
 - - do 18, 802
 - - do 21 (síndrome de Down), 802

Doença(s) imunes e autoimunes, 806-815

- artrite
 - - reativa (síndrome de Reiter), 807
 - - reumatoide, 808
- distúrbios imunes e autoimunes, 807
- esclerodermia, 809
- fibrose retroperitoneal, 810
- granulomatose de Wegener, 810
- lúpus eritematoso sistêmico, 811
- mista do tecido conjuntivo, 808
- polimialgia reumática, 812
- polimiosite, dermatomiosite e miosite com corpúsculos de inclusão, 813
- pseudogota, 813
- psoríase e artrite psoriática, 814
- síndrome
 - - de Felty, 814
 - - de Sjögren, 815

Doença(s) infecciosas, 816-898

- *acinetobacter*, infecção por, 850
- amebíase, 847
- anaplasmose e erliquiose, 873
- ascaridíase (infecção por, *Ascaris lumbricoides*), 840
- aspergilose, 829
- babesiose, 843
- *Bacillus anthracis*, infecção por (antraz), 860
- bacilos álcool-acidorresistentes, 819
- bacilos gram
 - - negativos e bastonetes curvos, não exigentes, 850
 - - negativos, exigentes, 856
 - - positivos, 860
- bactérias espiraladas, 861
- *Bartonella henselae*, infecção por (bartonelose), 856
- blastomicose, 823
- *Bordetella pertussis*, infecção por, 857
- *Brucella*, infecção por (brucelose), 857
- *Burkholderia*, infecção por, 851
- *Campylobacter*, gastroenterite por, 852
- candidíase, 832
- caxumba, 892
- cestódeos (tênias), 836
- *Chlamydia* e *Chlamydophila*, infecção por, 874
- cisticercose (tênia do porco; infecção por *Taenia solium*), 837
- citomegalovírus, infecção por, 882
- *Clostridium botulinum*, infecção por (botulismo), 869
- *Clostridium difficile*, colite (pseudomembranosa) associada a, 870
- *Clostridium tetani*, infecção por, 871
- coccidiodomicose, 824
- coccidioses, 848
- cocos gram
 - - negativos, 865
 - - positivos, 867
- criptococose (infecção por *Cryptococcus neoformans*), 834
- difteria, 871

- doença de Lyme, 861
- enterobíase (oxiuríase; infecção por *Enterobius vermicularis*), 840
- enterococos, infecção por, 867
- enterovírus, 88
- enterovírus, vírus Coxsackie e vírus ECHO, 881
- *Escherichia coli*, infecção por, 852
- esporotricose, 825
- estrogiloidíase (infecção por *Strongyloides stercoralis*), 841
- febre
 - - maculosa das montanhas rochosas, 875
 - - Q (*Coxiella burnetti*), 876
- filárias e outros parasitos teciduais, 838
- *Francisella tularensis*, infecção por, 857
- fungos filamentosos patogênicos
 - - dimórficos, 823
 - - oportunistas, 828
- fungos patogênicos, 823
- fusariose, 830
- gangrena gasosa, celulite e sepse puerperal por clostrídios, 871
- giardiase, 849
- *Haemophilus*, infecções por, 858
- *Helicobacter pylori*, infecção por, 859
- hepatite viral, 548
- herpes-vírus, 882
 - - simples, infecção por, 883
- histoplasmose, 826
- HIV-1 e síndrome de imunodeficiência adquirida, 885
- infecções por clostrídios: considerações gerais, 869
- *Klebsiella pneumoniae*, infecção por, 853
- larva *migrans* (cutânea e visceral), 838
- leishmaniose, 844
- leveduras patogênicas, 832
- *Listeria*, infecção por, 872
- malária, 844
- micobactérias de crescimento
 - - lento, 820
 - - rápido, 821
- microsporidiose, 849
- mucormicose, 831
- *Mycoplasma pneumoniae* e *Ureaplasma urealyticum*, infecção por, 864
- *Neisseria gonorrhoeae*, infecção por, 865
- *Neisseria meningitidis*, infecção por, 866
- nematódeos (vermes cilíndricos), 839
- *Nocardia*, infecção por, 822
- norovírus (agente Norwalk), gastroenterite por, 893
- papilomavírus, infecção por, 894
- paracoccidiodomicose (infecção por *Paracoccidioides brasiliensis*), 828
- parasitos
 - - patogênicos, 836
 - - sangue e tecidos, 843
- parvovírus B19 (eritema infeccioso, quinta doença da infância, anemia aplásica transitória), 895
- *Pasteurella multocida*, infecção por, 860
- patógenos bacterianos, 850
 - - intracelulares, 873
- *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente *P. carinii*), 832
- poliomielite, 881
- protozoários intestinais, 847
- *Pseudomonas aeruginosa*, infecção por, 853
- rubéola, 896
- *Salmonella* e *Shigella*, infecção por, 854
- sarampo, 896
- sífilis, 863
- *Staphylococcus aureus*, infecção por, 868
- *Stenotrophomonas maltophilia*, infecção por, 854
- *Streptococcus agalactiae* (Grupo B), infecção por, 878
- *Streptococcus pneumoniae*, infecção por, 879
- *Streptococcus pyogenes* (Grupo A), infecção por, 877
- *Streptococcus*, infecção por, 876
- teníase (infecção por *Taenia saginata*), 837
- toxoplasmose, 846
- transmitidas por alimentos, 509, 517-519
- trematódeos sanguíneos, esquistossomose, 841
- tricomoniase, 838
- triquinose (triquinelose; infecção por *Trichinella spiralis*), 838
- tuberculose, infecção por *Mycobacterium*, 822
- varíola, 897
- *Vibrio*, infecção por, 854
- vírus
 - - da hepatite, 882
 - - das encefalites, 88
 - - Epstein-Barr, infecção por, 888
 - - patogênicos, 88
 - - respiratórios, 890
 - - varicela-zóster, infecções por, 890
- *Yersinia*, infecção por, 855

- Doença(s) inflamatória pélvica, 672
- Doença(s) intestinal inflamatória, 514
- Doença(s) mista do tecido conjuntivo, 808
- Doença(s) pancreática, 503
- Doença(s) por depósito de cadeias leves e pesadas monoclonais, 752
- Doença(s) por lesão mínima, 622
- Doença(s) primária, 932
- Doença(s) pulmonar
 - associada à dispneia, 912
 - - não infecciosa, 914
 - obstrutiva crônica, 920
- Doença(s) renais, 619
- Doença(s) renais associada à amiloidose, 622
- Doença(s) renais e do sistema urinário, 617-668
 - abscesso bacteriano, 652
 - acidose tubular renal, 619
 - azotemia pré-renal, 621
 - cálculos, 654
 - câncer
 - - de bexiga, 661
 - - de próstata, 662
 - carcinoma
 - - da pelve renal e do ureter, leucoplaquia, 656
 - - de células renais, 666
 - congênitas do rim, 653
 - diálise para doença renal em estágio terminal, exames laboratoriais para manejo, 621
 - distúrbios renais na gota, 622
 - do sistema urinário, 654
 - - e da próstata, 661
 - epididimite, 657
 - esclerodermia (esclerose sistêmica progressiva), doença renal, 623
 - estado pós-vasectomia, 663
 - estenose da artéria renal, 623
 - fibrose retroperitoneal, 657
 - glomerulonefrite, 624
 - hematúria, 658
 - hemoglobinúria, 660
 - hipercalciúria idiopática, 631
 - hiperplasia prostática benigna (HPB), 664
 - infarto renal, 632
 - insuficiência renal, 632
 - leucoplaquia da pelve renal, 661
 - necrose tubular aguda, 635
 - nefrite
 - - do lúpus eritematoso sistêmico, 635
 - - hereditária, 654
 - - intersticial, 636
 - - por radiação, 637
 - nefropatia
 - - da membrana basal fina (hematúria familiar benigna), 638
 - - diabética, 638
 - - falciforme, 640
 - - hipercalcêmica, 640
 - - por ácido úrico, 641
 - - por IgA, 641
 - nefrosclerose, 642
 - oxalose, 661
 - pielonefrite
 - - aguda, 642
 - - nodosa (PAN), 646
 - por lesão mínima, 622
 - priapismo, 665
 - prostatite, 665
 - púrpura de Henoch-Schönlein, 646
 - renais, 619
 - - associadas à amiloidose, 622
 - - infecciosas, 652
 - - não infecciosas, 619
 - - policísticas, 653
 - rins
 - - do mieloma, 647
 - - em ferradura, 654
 - síndrome
 - - hepatorenal, 647
 - - nefrítica, 648
 - - nefrótica, 648
 - transplante renal, 650
 - trombose
 - - da artéria renal, 651
 - - da veia renal, 651
 - tuberculose renal, 652
 - tumor
 - - de Wilms, 667
 - - do rim, 666
 - - produtor de renina, 668
- Doença(s) renais infecciosas, 652
 - abscesso bacteriano, 652

- tuberculose renal, 652
- Doença(s) renais não infecciosas, 619
 - acidose tubular renal, 619
 - azotemia pré-renal, 621
 - diálise para doença renal em estágio terminal, exames laboratoriais para manejo, 621
 - distúrbios renais na gota, 622
 - esclerodermia (esclerose sistêmica progressiva), doença renal, 623
 - estenose da artéria renal, 623
 - glomerulonefrite, 624
 - hipercalciúria idiopática, 631
 - infarto renal, 632
 - insuficiência renal, 632
 - necrose tubular aguda, 635
 - nefrite
 - - do lúpus eritematoso sistêmico, 635
 - - intersticial, 636
 - - por radiação, 637
 - nefropatia
 - - da membrana basal fina (hematúria familiar benigna), 638
 - - diabética, 638
 - - falciforme, 640
 - - hipercalcêmica, 640
 - - por ácido úrico, 641
 - - por IgA, 641
 - nefrosclerose, 642
 - pielonefrite aguda, 642
 - poliarterite nodosa (PAN), 646
 - por lesão mínima, 622
 - púrpura de Henoch-Schönlein, 646
 - rim do mieloma, 647
 - síndrome
 - - hepatorenal, 647
 - - nefrítica, 648
 - - nefrótica, 648
 - transplante renal, 650
 - trombose
 - - da artéria renal, 651
 - - da veia renal, 651
- Doença(s) renais policísticas, 653

Dor torácica, 442

E

Eliptocitose hereditária, 700

Embolia

- cerebral, 472
- por líquido amniótico (LA), 676
- pulmonar, 921

Encefalite, 477

Encefalopatia hipertensiva, 473

Endocardite, 446

Enolase neurônio-específica (NSE), 142

Ensaio para mutação

- molecular da protrombina G20210A, 143
- na hemocromatose hereditária, 143

Enterite regional (doença de Crohn), 515

Enterobíase (oxiuríase; infecção por *Enterobius vermicularis*), 840

Enterococos

- infecção por, 867
- resistentes à vancomicina (ERV) – cultura de vigilância, 385

Enterocolite necrosante no lactente, 515

Enteropatia perdedora de proteína, 515

Enterovírus, 881

- cultura para (exclusão), 385
- vírus Coxsackie e vírus ECHO, 881

Enzima conversora de angiotensina (ECA, quinase II), 144

Enzimopatia, deficiência

- de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), 700
- de piruvatoquinase (PK), 701

Eosinofilia, 711

Eosinopenia persistente, 712

Epididimite, 657

Eritrócitos, contagem e morfologia, 145

Escherichia coli

- *E. coli* êntero-hemorrágica, produtora de toxina Shiga, STEC, *E. coli* O157:H7 (exclusão) – Cultura para, 386
- infecção por, 852

Esclerodermia, 809

- esclerose sistêmica progressiva, doença renal, 623

Esclerose múltipla, 467

Escovado brônquico – cultura quantitativa de, 387

Esferocitose hereditária, 701

Esfregaço de sangue periférico, 147

Especificidade, 5

- Espermograma, 148
- Esplenomegalia, 729
- Esporotricose, 825
- Estado pós-vasectomia, 663
- Esteatose
 - hepática, 539
 - - da gravidez, aguda, 540
- Estenose da artéria renal, 623
- Estomatocitose hereditária, 702
- Estradiol, não conjugado, 149
- Estreptozima, anticorpos antiestreptocócicos, antiestreptolisina O (ASO), anti-DNase B (ADB), 388
- Estrogênio/progesterona, receptores de, 149
- Estrogênios (totais), soro, 150
- Estrona, 152
- Estrongiloidíase (infecção por *Strongyloides stercoralis*), 841
- Etilenoglicol, 154
- Exames laboratoriais, 8-352
 - 1,5-anidroglucitol, 16
 - 11-desoxicortisol, 17
 - 17 α -hidroxiprogesterona, 19
 - 17-cetosteroides, urina (17-KS), 17
 - 5,10-metilenotetraidrofolato redutase (MTHFR), análise molecular de, 19
 - 5'-nucleotidase (5'ribonucleotídeo fosfoidrolase, 5'-NT), 20
 - ácido(s)
 - - 5-hidroxindolacético, urina, 20
 - - acetilsalicílico. *Veja também*, Salicilatos, 21
 - - graxos, livres, 26
 - - homovanílico, urina, 21
 - - metilmalônico, 22
 - - úrico (2,6,8 trioxipurina, urato), 23
 - - úrico, urina, 25
 - - vanililmandélico, urina, 26
 - ACTH, teste de supressão da secreção hipofisária com dexametasona, 27
 - acurácia, 5
 - adiponectina, 29
 - agregação plaquetária, 30
 - albumina, soro, 31
 - alcoóis (voláteis, solventes), 33
 - aldosterona, 34
 - alfa₁-antitripsina (AAT, inibidor da alfa₁-tripsina, inibidor da alfa₁-proteínase), 34
 - alfetoproteína (AFP) como marcador tumoral, soro, 35
 - alucinógenos. *Veja também*, Anfetaminas, *Cannabis sativa* (maconha), 36
 - amilase, 37
 - - urina (razão de depuração [*clearance*] da amilase:creatinina [ALCR]), 39
 - aminotransferases (AST, ALT), 40
 - amniocentese, 41
 - amônia (NH₃ sanguínea, NH₃, NH₄), 42
 - amostra
 - - de sangue fetal (coleta percutânea de amostra de sangue umbilical [PUB], cordocentese, 43
 - - de vilosidades coriônicas, 43
 - análise
 - - de variantes de hemoglobina, 43
 - - genética molecular pré-natal (análise pré-natal de DNA), 45
 - androstenediona, soro, 46
 - anfetaminas, 46
 - angiotensina II, 47
 - antiarrítmicos. *Veja também*, Fármacos cardiovasculares, 48
 - antibióticos, 48
 - anticoagulante(s)
 - - circulantes, 51
 - - lúpico, 49
 - - pesquisa de, 51
 - - pesquisa de sensibilidade genética a, 52
 - anticonvulsivantes, 52
 - anticorpo(s)
 - - anticardiolipina, 60
 - - anticitoplasma de neutrófilo, 53
 - - antiespermatozoide (direto), 62
 - - antifator intrínseco, 55
 - - antigliadina (desamidada), IgG e IgA, 62
 - - antinuclear, 56
 - - antipeptídeo citrulinado cíclico, IgG, 58
 - - antiplaquetários, 63
 - - IgA antitransglutaminase tecidual (tTG-IgA), 59
 - antidepressivos, 64
 - antígeno
 - - carcinoembrionário, 65
 - - prostático específico, total e livre, 66
 - antiglobulina, testes direto e indireto, 68
 - anti-hipertensivos. *Veja também*, Fármacos cardiovasculares, 69
 - anti-inflamatórios. *Veja também*, Paracetamol, Salicilatos, 69
 - antineoplásicos. *Veja também*, Metotrexato, 70
 - antipsicóticos, 70
 - antitrombina, 71
 - apolipoproteínas A-1 e B, 71
 - atividade da renina plasmática, 73

- autoanticorpos
- - anti-ilhotas pancreáticas (AAI), 75
- - antitireoidianos, 76
- benzodiazepínicos, 77
- beta-2 microglobulina, soro, urina, líquido cefalorraquiano, 78
- beta-hidroxi-butilato, 79
- bicarbonato, sangue, 80
- bilirrubinas; total, direta e indireta, 81
- biópsia fetal, 83
- broncodilatadores, 83
- cálcio
 - - ionizado, 83
 - - total, 84
 - - urina, 87
- calcitonina, 88
- *cannabis sativa* (maconha), 89
- captação de iodo radioativo pela tireoide (RAIU), 90
- carboxi-hemoglobina (monóxido de carbono, COHb, HbCO), 91
- catecolaminas, soro, 92
- ceruloplasmina, 93
- chumbo, 94
- cininogênio de alto peso molecular e pré-caliceína (fator de Fletcher), 95
- cistatina C, 95
- cistina, urina, 96
- citogenética
 - - hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), análise cromossômica e cariotipagem, 98
 - - pré-natal, hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) e análise cromossômica, 97
- citomegalovírus, análise molecular quantitativa, 98
- cloreto, 99
 - - urina, 100
- coagulação
 - - fatores da, 101
 - - tempo de (tempo de coagulação de Lee-White), 104
- cobre, 104
- cocaína, 105
- colestase, provas enzimáticas (ALP, 5'-nucleotidase, GGT, LAP), 106
- colesterol, lipoproteína
 - - de alta densidade, 107
 - - de baixa densidade (LDL), 108
- colesterol, total, soro, 110
- colinesterase (pseudocolinesterase), 111
- concentração de hemoglobina corpuscular média, 112
- contagem celular, análise de líquidos corporais, 113
- cooximetria, 115
- cortisol
 - - livre, na urina de 24 h, 116
 - - saliva, 117
 - - soro, 117
- creatina, 118
- creatinina
 - - com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), 118
 - - depuração (*clearance*) da (CrCl), 120
 - - urina, 121
- creatinoquinase
 - - isoenzimas (CK-BB, CK-MM, CK-MB), 126
 - - isoenzimas MB (CK-MB), 124
 - - macroisoenzima, 127
 - - total, 122
- crioaglutininas, 128
- crio-fibrinogênio, 128
- crio-globulinas, 129
- cristais, líquido sinovial, 130
- cromogranina A, plasma, 133
- desidroepiandrosterona
 - - soro (DHEA, DHEA não conjugada), 133
 - - sulfato de (DHEA-sulfato), soro, 134
- desidrogenase láctica, 136
- detecção da mutação V617F no gene JAK2, 137
- digoxina, 138
- dímeros D, 139
- dióxido de carbono, total, 140
- doença
 - - de Gaucher, análise molecular do DNA, 141
 - - de Tay-Sachs, análise molecular do DNA, 141
- enolase neurônio-específica (NSE), 142
- ensaio para mutação
 - - molecular da protrombina G20210A, 143
 - - na hemocromatose hereditária, 143
- enzima conversora de angiotensina (ECA, quinase II), 144
- eritrócitos, contagem e morfologia, 145
- esfregaço de sangue periférico, 147
- especificidade, 5
- espermograma, 148
- estradiol, não conjugado, 149
- estrogênio(s)
 - - progesterona, receptores de, 149
 - - totais, soro, 150
- estrona, 152

- etilenoglicol, 154
- excreção de iodo, urina de 24 h, 154
- fármacos cardiovasculares. *Veja também*, Digoxina, 155
- fator(es), 1
 - - acurácia e precisão, 5
 - - causas de erros pré-analíticos, 2
 - - curva de característica, 6
 - - erros analíticos, 4
 - - erros pós-analíticos, 6
 - - reumatoide, 159
 - - V de Leiden, análise molecular, 160
 - - valores, 4
 - - VIII (anti-hemofílico), 161
 - - XI, 162
 - - XII (de Hageman), 162
 - - XIII, 163
- fator(es) de crescimento insulino-símile
 - - I (IGF-I), 157
 - - II, 158
- ferritina, 163
- ferro (Fe), 164
 - - capacidade total de ligação, 165
 - - saturação, 166
- fibrinogênio
 - - fator I, 167
 - - produtos de degradação do, 168
- fibronectina, fetal (FNf), 168
- fibrose cística, teste para mutação da, 169
- folato, sérico e eritrocitário, 170
- fosfatase
 - - ácida, 171
 - - alcalina, 172
 - - alcalina leucocitária, 174
- fosfatidilglicerol (PG), 175
- fosfato, sangue, 176
- fosfolipase A2 associada à lipoproteína, 178
- fosfolipídios, 178
- fósforo, urina, 179
- frutosamina, soro, 180
- frutose do sêmen, 181
- galactose-1-fosfato uridiltransferase, 181
- gamaglutamiltransferase, 182
- gasometria arterial, pH, 183
- gastrina, 184
- glicose
 - - líquido cerebrospinal, 185
 - - sangue total, soro, plasma, 186
 - - 6-fosfato desidrogenase, 191
 - - teste oral de tolerância, 189
 - - urina, 190
- globulina de ligação
 - - da tiroxina (TBG), 192
 - - dos hormônios sexuais, 193
- glucagon, 194
 - - teste de estimulação do, 194
- gonadotropina coriônica humana, 195
- grelina, 196
- haptoglobina, 196
- hematócrito, 197
- hemoglobina, 198
 - - corpuscular média, 198
 - - glicada (hemoglobina glicosilada, HbA1c), 199
- hemograma completo, 200
- heparina, ensaios para trombocitopenia induzida por, 200
- hiato
 - - aniônico, 201
 - - osmolal, 202
- hibridização genômica comparativa de arranjos (aCGH) (análise genômica de microarranjos), 203
- homocisteína, 203
- hormônio(s)
 - - adrenocorticotrófico, 204
 - - antidiurético, 205
 - - do crescimento, 206
 - - foliculoestimulante e luteinizante, soro, 213
 - - liberador de corticotropina, 207
 - - liberador de corticotropina, teste de estimulação com, 208
 - - liberador de tireotropina, teste de estimulação com, 209
 - - liberador do hormônio do crescimento (GHRH, somatocrina), 211
 - - luteinizante. *Veja também*, Hormônios foliculoestimulante e luteinizante, soro, 211
 - - tireoestimulante, 211
- identificação de portador de doença genética, 214
- IgG, albumina, razão, LCS, 215
- imunoglobulina
 - - A, 215
 - - cadeias leves livres, soro, 221
 - - D, 217
 - - E, 218
 - - G, 219
 - - M, 220
- imunossupressores, 223
- índice de anisocitose, 224

- inibidor do ativador do plasminogênio I, 224
- inibinas A e B, soro, 225
- insulina, 226
- - peptídio C, razão, 228
- - teste de tolerância à, 227
- lactato
- - desidrogenase, isoenzimas da, 229
- - sangue, 231
- lecitina, esfingomiéline, razão, 232
- leptina, 233
- leucina aminopeptidase, 233
- leucócitos
- - contagem total e diferencial, 234
- - inclusões e anormalidades morfológicas dos, 235
- lipase, 236
- líquido(s)
- - cerebrospinal (LCS), 113
- - corporais: espaços pleural, pericárdico e peritoneal, 114
- magnésio, 237
- - urina, 239
- marcador tumoral
- - 15-3 (CA 15-3), 241
- - 19-9, 242
- - 27-29 (CA 27-29), 243
- - 125, soro, 240
- maturidade pulmonar fetal (MPF), pesquisa com luz polarizada, 243
- medula óssea, análise da, 244
- metais pesados, 245
- metanefrinas, urina, 246
- metotrexato, 247
- microalbumina, urina, 247
- mieloperoxidase, plasma, 248
- mioglobina, 249
- neutrófilos, pesquisa de disfunção, 250
- nicotina/cotina, 251
- opiáceos. *Veja também*, Opióides, 251
- opióides, 251
- osmolalidade, soro e urina, 253
- paracetamol (N-acetil-p-aminofenol; APAP), 255
- paratormônio, 255
- peptídio
- - C, 256
- - natriurético cerebral, 257
- - relacionado com o paratormônio, 258
- pesquisa
- - de anormalidades cromossômicas fetais e defeitos do tubo neural, 264
- - de sangue oculto nas fezes, 264
- piruvatoquinase eritrocitária, 265
- plaquetas, 266
- - teste de avaliação funcional, *in vitro*, 267
- plasminogênio, 267
- pleura, biópsia com agulha (tórax fechado), 267
- polipeptídio intestinal vasoativo (VIP), 268
- potássio, 268
- - urina, 271
- pré-albumina, 272
- precisão, 5
- pré-natal, 1ª trimestre, 274
- - triagem integrada/sequencial, 273
- pré-natal, 2ª trimestre, 274
- - triagem integrada/sequencial, 273
- pressão parcial
- - de dióxido de carbono (P_{CO_2}), sangue, 275
- - de oxigênio, sangue, 276
- progesterona, 277
- proinsulina, 278
- prolactina, 278
- proteína(s)
- - β -traço, 282
- - C, 283
- - C reativa, alta sensibilidade, 284
- - de ligação do fator de crescimento insulino-símile-3 (IGFBP), 285
- - líquido cerebrospinal, 288
- - S, 287
- - séricas, eletroforese/imunofixação das, 288
- - total, soro, 280
- - total, urina, 281
- - urina, eletroforese/imunofixação das, 291
- prova de afoçamento (prova de falcização), 292
- razão de ligação do hormônio tireóideo (THBR), 293
- razão de verossimilhança (RV), 5
- resistência à proteína C ativada (RPCA), 294
- reticulócitos, 294
- retração do coágulo, 295
- salicilatos (ácido acetilsalicílico), 295
- sedativo-hipnóticos. *Veja também*, Alcoóis (voláteis, solventes), Benzodiazepínicos, 296
- sensibilidade, 5
- serotonina, sangue, 298
- sódio (Na), 299

- - urina, 299
- substância de inibição mülleriana, 300
- T₃ reversa (rT₃), tri-iodotironina, reversa, 301
- tempo
 - - de coagulação ativado, 302
 - - de protrombina e razão normalizada internacional (IRN), 302
 - - de reptilase, 303
 - - de sangramento, 304
 - - de trombina, 305
 - - de tromboplastina parcial (TTP, TTPA), 305
- teofilina (1,3-dimetilxantina), 307
- teste
 - - com altas doses: noturno (8 mg), 28
 - - com altas doses: padrão de 2 dias (8 mg), 28
 - - com baixas doses: de triagem noturno com 1 mg, 29
 - - com baixas doses: padrão de 2 dias (2 mg), 29
 - - com metirapona, 307
 - - de compatibilidade pré-transfusão, 309
 - - de coombs (antiglobulina), 311
 - - de estimulação com ACTH (cosintropina), 312
 - - de formação de roseta, 314
 - - de Kleihauer-Betke, 314
 - - de privação de água, 315
 - - do suor quantitativo por iontoforese com pilocarpina, 316
- testosterona, total, livre, biodisponível, 317
- tireoglobulina (Tg), 320
- tiroxina,
 - - livre (FT₄), 322
 - - total (T₄), 323
- transferrina, 326
- triglicerídios, 327
- tri-iodotironina (T₃), 328
 - - captação em resina, 329
- tromboelastograma, 330
- troponinas, troponina I e troponina T (cardioespecíficas), 330
- ureia
 - - creatinina, razão, 333
 - - sanguínea, 332
 - - urina, 333
- urina, exame completo, 334
- valores
 - - de referência, 7
 - - preditivos, 5
- velocidade de hemossedimentação, 337
- viscosidade, soro, 338
- vitamina
 - - A (retinol, caroteno), 338
 - - A, teste de dose-resposta relativa (RDR), 340
 - - B1 (tiamina), 340
 - - B12 (cianocobalamina, cobalamina), 341
 - - B2 (riboflavina), 343
 - - B6 (piridoxina), 343
 - - C (ácido ascórbico), 345
 - - D, 1,25-di-hidroxi, 345
 - - D, 25-hidroxi, 346
 - - E (alfatocoferol), 348
- volume
 - - corpuscular médio, 349
 - - plaquetário médio, 350
- zinco (Zn), 350

Exames para diagnóstico de doenças infecciosas, 353-440

- adenovírus respiratórios (exclusão) – cultura, 355
- artrópodes – exame macroscópico, 356
- BAAR (bacilos álcool-acidorresistentes) – pesquisa de, 356
- bactérias
 - - aeróbicas – cultura para, 357
 - - anaeróbicas – cultura para, 358
- *Bordetella pertussis*
 - - cultura para (exclusão), 360
 - - exame sorológico para (IgG), 361
- *Borrelia burgdorferi* (doença de Lyme)
 - - pesquisa de anticorpos, 362
 - - *Western blot*, 362
- *Brucella* (exclusão) – Cultura para, 363
- caxumba – pesquisa de anticorpos (IgG e IgM), 364
- *Chlamydia trachomatis*
 - - amplificação e detecção de ácidos nucleicos (urina, colo do útero, uretra), 366
 - - cultura para, 365
- citomegalovírus (CMV) (exclusão) – cultura para, 367
- *Clostridium difficile* – detecção de, 368
- coloração
 - - álcool-acidorresistente modificada, 369
 - - pelo método de Gram, 370
- coprocultura (rotina), 371
- *Corynebacterium diphtheriae* (exclusão) – cultura para, 373
- *Cryptococcus* – pesquisa de antígeno de, 374
- *Cryptosporidium* – detecção de antígeno de, 375
- cultura
 - - de escarro (rotina), 375
 - - de ferida, 377
 - - de líquidos corporais, 378

- de material das vias respiratórias, exclusão de patógenos bacterianos, 379
- de material das vias respiratórias, exclusão de patógenos virais, 380
- de material genital, 381
- de orofaringe (rotina), 382
- de orofaringe, pacientes com fibrose cística, 383
- detecção de antígeno bacteriano, 384
- enterococos resistentes à vancomicina (ERV) – cultura de vigilância, 385
- enterovírus (exclusão) – cultura para, 385
- *Escherichia coli* (*E. coli* êntero-hemorrágica, produtora de toxina Shiga, STEC, *E. coli* O157:H7) (exclusão) – Cultura para, 386
- escovado brônquico – cultura quantitativa de, 387
- estreptozima, anticorpos antiestreptocócicos, antiestreptolisina O (ASO), anti-DNase B (ADB), 388
- exame parasitológico
- das fezes, 389
- do sangue, 391
- *Francisella tularensis* (exclusão) – cultura para, 392
- fungos
- bolores, leveduras, dimórficos e dermatófitos patogênicos, cultura para, 393
- KOH, calcoflúor, exame a fresco para pesquisa de, 394
- *Giardia* – detecção de antígeno de, 395
- hemocultura
- de rotina, 396
- para fungos, 397
- para micobactérias, 398
- herpes-vírus simples (HSV)
- anticorpos IgG e IgM específicos contra os tipos 1 e 2, 398
- detecção direta do (imunofluorescência direta [IFD]), 399
- exclusão, cultura, 400
- HIV – confirmação por *Western blot*, 401
- HIV (1 e 2) – pesquisa de anticorpos, 402
- HIV-1 – determinação quantitativa do RNA (carga viral) (ensaio molecular), 403
- lavado broncoalveolar (LBA) – cultura quantitativa de, 403
- *Legionella*
- exclusão, cultura para, 405
- pesquisa de antígeno, 404
- líquido cefalorraquidiano (LCS) – cultura de, 406
- marcadores de hepatite, 407
- vírus da hepatite A – anticorpos anti-HAV (IgM e total), 407
- vírus da hepatite B – anticorpo contra o antígeno central (anti-HBc; total e IgM), 409
- vírus da hepatite B – anticorpo contra o antígeno de superfície (anti-HBs), 407
- vírus da hepatite B – antígeno de superfície (HBsAg), 408
- vírus da hepatite Be – antígeno e anticorpo anti-e (HBeAg e anti-HBe), 409
- vírus da hepatite C – anticorpo anti-HCV, 410
- vírus da hepatite C – antígeno, 411
- vírus da hepatite C (HCV) – genotipagem, 411
- vírus da hepatite C (HCV) – *immunoblot* recombinante (RIBA) de Chiron, 412
- vírus da hepatite C (HCV), determinação quantitativa do RNA (carga viral): ensaio molecular, 412
- vírus da hepatite D (HDV; hepatite delta) – anticorpo anti-HDV, 413
- vírus da hepatite E (HEV) – anticorpos anti-HEV (IgM e IgG), 413
- micobactérias (BAAR, TB) – cultura para, 414
- microsporídios – pesquisa de, 416
- *Mycobacterium tuberculosis* – teste de liberação de interferona gama, 417
- *Neisseria gonorrhoeae* – amplificação e detecção de ácidos nucleicos (urina, colo do útero, uretra), 419
- oxiúros – pesquisa de, 420
- parasitos – exame macroscópico, 420
- pesquisa de leucócitos nas fezes, 421
- *Pneumocystis jiroveci* (antes, *Pneumocystis carinii*) – detecção microscópica, 421
- provas de sensibilidade especiais: concentração bactericida mínima (CBM) e testes bactericidas do soro (TBS, teste de Schlichter), 422
- rotavírus – detecção do antígeno nas fezes, 423
- rubéola – pesquisa de anticorpos (IgG e IgM), 424
- sarampo – pesquisa de anticorpos (IgG e IgM), 424
- sífilis – provas sorológicas, 425
- *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (exclusão) – cultura, 427
- *Streptococcus* beta-hemolíticos do grupo B (*Streptococcus agalactiae*) (exclusão) – cultura, 427
- *Streptococcus* do grupo A – detecção direta (antígeno, ácido nucleico), 429
- teste para identificação microbiana Affirm VPIII BD, 430
- *Toxoplasma gondii* – anticorpos IgG e IgM, 431
- urinocultura (rotina), 432
- *Vibrio* (exclusão) – cultura para, 433
- vírus
- Epstein-Barr (EBV) – exame sorológico para, 434
- influenza – detecção direta por imunensaio enzimático (EIA) e imunofluorescência direta (IFD), 437
- respiratórios – ensaio molecular para identificação, 438
- sincicial respiratório (VSR) – detecção direta (EIA e IFD), 439
- varicela-zóster (VZV) – anticorpos IgG e IgM, 435
- varicela-zóster (VZV) – detecção direta (IFD) de, 436
- varicela-zóster (VZV) (exclusão) – cultura, 437
- *Yersinia enterocolitica* (exclusão) – cultura, 440

Exames parasitológicos,

- das fezes, 389
- do sangue, 391

Excreção de iodo, urina de 24 h, 154

F

Faringite, 934

Fármacos cardiovasculares. *Veja também*, Digoxina, 155

Fator(es)

- de crescimento insulino-símile
- I (IGF-I), 157
- II, 158

- reumatoide, 159
- V de Leiden, análise molecular, 160
- VIII (anti-hemofílico), 161
- XI, 162
- XII (de Hageman), 162
- XIII, 163

Febre

- maculosa das Montanhas Rochosas, 875
- Q (*Coxiella burnetti*), 876
- reumática aguda, 447

Feocromocitoma, 589

Ferritina, 163

Ferro (Fe), 164

- capacidade total de ligação, 165
- envenenamento, 949
- saturação, 166

Fibrinogênio

- fator I, 167
- produtos de degradação do, 168

Fibronectina, fetal (FNf), 168

Fibrose

- cística, 922
- - do pâncreas (mucoviscidose), 527
- - teste para mutação da, 169
- retroperitoneal, 657, 810

Filárias e outros parasitos teciduais, 838

Folato, sérico e eritrocitário, 170

Fosfatase

- ácida, 171
- alcalina, 172
- - leucocitária, 174

Fosfatidilglicerol (PG), 175

Fosfato, sangue, 176

Fosfolipase A2 associada à lipoproteína, 178

Fosfolípidios, 178

Fósforo, urina, 179

Francisella tularensis

- exclusão, cultura para, 392
- infecção por, 857

Frutosamina, soro, 180

Frutose do sêmen, 181

Fungos

- bolores, leveduras, dimórficos e dermatófitos patogênicos, cultura para, 393
- KOH, calcoflúor, exame a fresco para pesquisa de, 394
- patogênicos, 823
- - aspergilose, 829
- - blastomicose, 823
- - candidíase, 832
- - coccidioidomicose, 824
- - criptococose (infecção por *Cryptococcus neoformans*), 834
- - esporotricose, 825
- - filamentosos (bolores) patogênicos, dimórficos, 823
- - filamentosos patogênicos, oportunistas, 828
- - fusariose, 830
- - histoplasmose, 826
- - leveduras patogênicas, 832
- - mucormicose, 831
- - paracoccidioidomicose (infecção por *Paracoccidioides brasiliensis*), 828
- - *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente *P. carinii*), 832

Fusariose, 830

G

Galactorreia, 602

Galactose-1-fosfato uridiltransferase, 181

Gamaglutamiltransferase, 182

Gamopatias monoclonais, 748

- alterações hemostáticas nas cirurgias com circulação extracorpórea, 769
- amiloidose primária (AP), 749
- anticoagulantes circulantes, 769
- coagulação intravascular disseminada (CID), 770
- coagulopatia da doença hepática, 772
- criofibrinogenemia, 750
- crioglobulinemia, 750
- de significado indeterminado (GMSI), 752
- deficiência
- - de fator XI (F XI), 764
- - de fator XII (F XII), 765
- - de fator XIII (F XIII), 765
- distúrbios
- - da função plaquetária, 761
- - da hemostasia e trombose, 757
- - das plaquetas, trombocitopenias, 757
- - devido a deficiências dos fatores da coagulação, defeitos congênitos da coagulação, 764
- - hemorrágicos adquiridos de etiologia multifatorial, 769
- - trombóticos, 772

- doença(s)
- - de von Willebrand (DvW), 766
- - por depósito de cadeias leves e pesadas monoclonais, 752
- hemofilia, 768
- leucemia de plasmócitos (LCP), 753
- mieloma de plasmócitos, 754
- plasmocitoma, 756
- pseudotrombocitopenia (espúria), 757
- púrpura trombocitopênica
- - imune (PTI), 758
- - trombótica/síndrome hemoliticourêmica (PTT/SHU), 772
- trombocitopatias
- - adquiridas, 761
- - herdadas, 763
- trombocitopenia
- - imune fármaco-induzida, 759
- - induzida por heparina (TIH), 759
- - neonatal, 760
- trombofilia, 775

Gangliosidose GM₁ (doença de Landing, lipidose infantil tardia sistêmica), 794

Gangrena gasosa, celulite e sepse puerperal por clostrídios, 871

Gasometria arterial, pH, 183

Gastrenterite eosinofílica, 516

Gastrina, 184

Gastrite crônica, 523

Giardia – detecção de antígeno de, 395

Giardíase, 849

Ginecomastia, 606

Glicose

- líquido cefalorraquidiano, 185
- sangue total, soro, plasma, 186
- 6-fosfato desidrogenase, 191
- teste oral de tolerância, 189
- urina, 190

Globulina de ligação

- da tiroxina (TBG), 192
- dos hormônios sexuais, 193

Glomerulonefrite, 624

Glomo jugular, 482

Glucagon, 194

- teste de estimulação do, 194

Gonadotropina coriônica humana, 195

Granulomatose de Wegener, 456, 810

Gravidez, 682

- e monitoramento obstétrico do feto e da placenta, 676
- - descolamento prematuro da placenta e placenta prévia, 676
- - distúrbios obstétricos, 676
- - embolia por líquido amniótico (LA), 676
- ectópica (tubária), 676
- infecções do líquido amniótico, 678
- lactentes em situação de maior risco, 684
- monitoramento obstétrico do feto e da placenta, 682
- morte fetal intrauterina, 679
- múltipla, 677
- neoplasias trofoblásticas, 679
- parto pré-termo, 680
- prolongada, 677
- ruptura das membranas amnióticas, 680
- toxemia da gravidez, 681

Grelina, 196

H

Haemophilus, infecções por, 858

Haptoglobina, 196

Helicobacter pylori, infecção por, 859

Hematócrito, 197

Hematoma subdural, 495

Hematúria, 658

Hemianopsia bitemporal, 487

Hemocultura

- de rotina, 396
- para fungos, 397
- para micobactérias, 398

Hemofilia, 768

Hemoglobina, 198

- C- β-talassemia, 706
- corpuscular média, 198
- E- α-talassemia, 707
- E-β-talassemia, 707
- E/talassemia, 708
- glicada (glicosilada, HbA1c), 199

Hemoglobinopatias, 703

Hemoglobinúria, 660

- paroxística a frio (HPF), 697

- paroxística noturna (HPN), 697

Hemograma completo, 200

Hemólise mecânica, 699

Hemolíticos dos eritrócitos

- defeitos extrínsecos, 695

- defeitos intrínsecos, 699

Hemorragia

- cerebral, 473

- digestiva, 532

- - alta (adulto), 532

- - baixa aguda (adulto), 534

- - intestino delgado, 535

- epidural, 495

Heparina, ensaios para trombocitopenia induzida por, 200

Hepatite

aguda, 549

- pós-aguda, 553

Hepatomegalia, 537

- esteatose hepática, 539

- - esteatose hepática da gravidez, aguda, 540

- neoplasias hepáticas: carcinoma hepatocelular (hepatoma), 540

Herpes-vírus, 882

- simples (HSV) – anticorpos IgG e IgM específicos contra os tipos 1 e 2, 398

- simples (HSV) – detecção direta do (imunofluorescência direta [IFD]), 399

- simples (HSV) (exclusão) – cultura, 400

- simples, infecção por, 883

Hiato

- aniônico, 201

- osmolal, 202

Hibridização genômica comparativa de arranjos (aCGH) (análise genômica de microarranjos), 203

Hiperaldosteronismo primário, 591

Hiperalfalipoproteinemia (excesso de HDL-C), 456

Hiperbilirrubinemia, 543

- conjugada

- - congênita, 569

- - icterícia hepatocelular, 562

- não conjugada, 543

- não conjugada, causas adquiridas de, 544

- - bilirrubinemia não conjugada, 544

- - icterícia fisiológica, 544

- - icterícia não fisiológica, 545

- não conjugada, causas hereditárias e/ou congênitas de, 545

- - doença de Gilbert, 545

- - doença de Wilson, 545

- - icterícia neonatal: icterícia associada ao aleitamento materno, 546

- - síndrome de Crigler-Najjar (deficiência hereditária de glicuroniltransferase), 546

- - síndrome de Lucey-Driscoll (hiperbilirrubinemia transitória neonatal familiar), 547

- - traumatismo, 547

Hipercalcemia, 582

Hipercalcúria idiopática, 631

Hipercolesterolemia familiar

- tipo II, 457

- tipo IIA, 457

Hiperlipidemia, 451

- abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig), 453

- arterite de células gigantes (temporal), 453

- aterosclerose, 454

- combinada familiar (tipos IIB, IV, V), 457

- deficiência

- - de lecitina-colesterol aciltransferase (familiar), 454

- - de lipase ácida, 455

- disbetalipoproteinemia familiar (tipo III), 455

- dislipidemia aterogênica, 456

- dissecação da aorta (aneurisma dissecante), 456

- distúrbios do metabolismo dos lipídios, 453

- doença de Tangier, 456

- granulomatose de Wegener, 456

- hiperalfalipoproteinemia (excesso de HDL-C), 456

- hipercolesterolemia

- - familiar (tipo II), 457

- - poligênica (tipo IIA), 457

- hiperlipidemia combinada familiar (tipos IIB, IV, V), 457

- hipertensão arterial, 458

- hipertrigliceridemia grave (tipo I) (síndrome de hiperquilomicronemia familiar), 459

- hipobetalipoproteinemia, 459

- poliarterite nodosa, 459

- púrpura de Henoch-Schönlein, 460

- síndrome

- - de Churg-Strauss (granulomatose e angiite alérgicas), 460

- - de Kawasaki (ganglionar mucocutânea), 461

- - de Takayasu (arterite), 461

- - do anticorpo antifosfolípido, 462
- - metabólica (X), 463
- tromboflebite
- - obliterante (doença de Buerger), 463
- - séptica, 463
- vasculite, 464

Hiperparatireoidismo, 585

Hiperplasia prostática benigna (HPB), 664

Hipertensão

- arterial, 458
- portal, 547

Hipertrigliceridemia grave (tipo I) (síndrome de hiperquilomicronemia familiar), 459

Hipervitaminose A, envenenamento, 949

Hipobetalipoproteinemia, 459

Hipopituitarismo, 612

Hipotireoidismo, 578

Hirsutismo, 610

Histoplasmose, 826

HIV – confirmação por *Western blot*, 401

HIV (1 e 2) – pesquisa de anticorpos, 402

HIV-1 – determinação quantitativa do RNA (carga viral) (ensaio molecular), 403

HIV-1 e síndrome de imunodeficiência adquirida, 885

Homocisteína, 203

Hormônio(s)

- adrenocorticotrófico, 204
- antidiurético, 205
- do crescimento, 206
- foliculoestimulante e luteinizante, soro, 213
- liberador de corticotropina, 207
- - teste de estimulação com, 208
- liberador de tireotropina, teste de estimulação com, 209
- liberador do hormônio do crescimento (GHRH, somatocrinina), 211
- luteinizante. Veja também, Hormônios foliculoestimulante e luteinizante, soro, 211
- tireoestimulante, 211

I

Icterícia. *Veja também*, Hepatomegalia, 541

- atresia biliar extra-hepática congênita, 564
- bilirrubinemia não conjugada, 544
- câncer de vesícula biliar e ductos biliares, 564
- cirrose biliar primária (cirrose colangioliática, cirrose hipertrófica de Hanot, colangite destrutiva não supurativa crônica etc.), 564
- colangite
- - aguda, 566
- - esclerosante primária, 566
- colecistite
- - aguda, 567
- - crônica, 567
- coledocolitíase, 567
- colelitíase, 567
- colestase com obstrução intra-hepática, 568
- distúrbios vasculares e isquêmicos do fígado, 547
- doença
- - de Gilbert, 545
- - de Wilson, 545
- - infecciosa, hepatite viral, 548
- - associadas à icterícia, 547
- - da vesícula biliar e da árvore biliar (intra-hepáticas ou extra-hepáticas), 568
- fisiológica, 544
- hepatite
- - aguda, 549
- - pós-aguda, 553
- hiperbilirrubinemia, 543
- - cirrose hepática, 562
- - conjugada congênita, 569
- - conjugada/icterícia hepatocelular, 562
- - não conjugada, 543
- - não conjugada, causas adquiridas de, 544
- - não conjugada, causas hereditárias e/ou congênitas de, 545
- hipertensão portal, 547
- insuficiência cardíaca congestiva, 548
- não fisiológica, 545
- neonatal, icterícia associada ao aleitamento materno, 546
- obstrução biliar extra-hepática completa, 564
- síndrome
- - de Budd-Chiari, 548
- - de Crigler-Najjar (deficiência hereditária de glicuroniltransferase), 546
- - de Lucey-Driscoll (hiperbilirrubinemia transitória neonatal familiar), 547
- - de Rotor, 569
- traumatismo, 547
- vírus da hepatite, 553

Identificação de portador de doença genética, 214

IgG, albumina, razão, LCS, 215

Íleo biliar, 516

Imunoglobulina(s)

- A, 215

- cadeias leves livres, soro, 221
- D, 217
- E, 218
- G, 219
- M, 220

Imunossupressores, 223

Incapacidade intelectual (retardo mental), 487

Índice(s)

- de anisocitose, 224
- de absorção dos carboidratos, 516

Infarto

- medular, 474
- renal, 632

Infecção(ões)

- das vias respiratórias inferiores, 928
- do líquido amniótico, 678
- do líquido ascítico, 503
- do sistema nervoso central, 476
- - abscessos do sistema nervoso central, 476
- - encefalite, 477
- - meningite, 478
- fúngicas, 913
- por clostrídios, considerações gerais, 869

Inibidor do ativador do plasminogênio 1, 224

Inibinas A e B, soro, 225

Insuficiência

- cardíaca. Veja também, Distúrbios cardiovasculares, 923
- congestiva (ICC), 450, 548
- renal, 632
- suprarrenal, 594

Insulina, 226

- peptídeo C, razão, 228
- teste de tolerância à, 227

K

Klebsiella pneumoniae, infecção por, 853

L

Lactato

- desidrogenase, isoenzimas da, 229
- sangue, 231

Lactentes em situação de maior risco, 684

Laringotraqueíte (crupe), 926

Larva *migrans* (cutânea e visceral), 838

Lavado broncoalveolar (LBA) – cultura quantitativa de, 403

Lecitina, esfingomielina, razão, 232

Legionella

- cultura para (exclusão), 405
- pesquisa de antígeno, 404

Leishmaniose, 844

Leptina, 233

Leucemia(s)

- agudas, 716
- comprometimento do sistema nervoso central, 482
- crônicas, 722
- de células pilosas (tricoleucemia), 722
- de plasmócitos (LCP), 753
- eosinofílica crônica (LEC) e síndromes hipereosinofílicas (SHE), 723
- linfoblástica aguda do tipo B (LLA-B), 716
- linfocítica
- - crônica (LLC)/linfoma de pequenos linfócitos (LPL), 724
- - granular de grandes células T (LLG-T), 726
- linfoma linfoblástico agudo de células T (LLA-T), 721
- mielógena crônica (LMC), 730
- mielógenas crônicas, 729
- mielóide aguda (LMA), 718
- mielomonocítica crônica (LMMC), 727
- neutrofílica, 728
- prolinfocítica (LPL) dos subtipos de células B e T, 728

Leucina aminopeptidase, 233

Leucócitos

- contagem total e diferencial, 234
- inclusões e anormalidades morfológicas dos, 235

Leucocitose e leucopenias, 712

Leucodistrofia metacromática, 795

Leucoplaquia da pelve renal, 661

Leveduras patogênicas, 832

Linfocitopenia, 713

Linfocitose, 714

Linfoma(s)

- comprometimento do sistema nervoso central, 483

- de Burkitt (LB), 740
- de células
- - do manto (LCM), 741
- - T cutâneo (LCTC), micose fungoide (MF) e síndrome de Sézary (SS), 742
- de Hodgkin (LH), 742
- de zona marginal (LZM), 747
- difuso de grandes células B, 743
- folicular (LF), 744
- linfoplasmocítico (LLP)/macroglobulinemia de Waldenstrom (MW), 745
- não Hodgkin, 738
- - distúrbio linfoproliferativo pós-transplante (DLPT), 739

Lipase, 236

Líquido(s)

- cerebrospinal (LCS), 113
- - cultura de, 406
- corporais, espaços pleural, pericárdico e peritoneal, 114

Listeria, infecção por, 872

Lúpus eritematoso sistêmico, 811

M

Má absorção, 520

Macroamilasemia, 527

Magnésio, 237

- urina, 239

Malária, 844

Marcador(es)

- de hepatite, 407
- - vírus da hepatite A – anticorpos anti-HAV (IgM e total), 407
- - vírus da hepatite B – anticorpo contra o antígeno central (anti-HBc; total e IgM), 409
- - vírus da hepatite B – anticorpo contra o antígeno de superfície (anti-HBs), 407
- - vírus da hepatite B – antígeno de superfície (HBsAg), 408
- - vírus da hepatite Be – antígeno e anticorpo anti-e (HBeAg e anti-HBe), 409
- - vírus da hepatite C – anticorpo anti-HCV, 410
- - vírus da hepatite C – antígeno, 411
- - vírus da hepatite C (HCV) – genotipagem, 411
- - vírus da hepatite C (HCV) – *immunoblot* recombinante (RIBA) de Chiron, 412
- - vírus da hepatite C (HCV), determinação quantitativa do RNA (carga viral): ensaio molecular, 412
- - vírus da hepatite D (HDV; hepatite delta) – anticorpo anti-HDV, 413
- - vírus da hepatite E (HEV) – anticorpos anti-HEV (IgM e IgG), 413
- tumoral
- - 15-3 (CA 15-3), 241
- - 19-9, 242
- - 27-29 (CA 27-29), 243
- - 125, soro, 240

Massas suprarrenais, 596

Maturidade pulmonar fetal (MPF), pesquisa com luz polarizada, 243

Medicina

- laboratorial, 1-7
- transfusional, 776
- - distúrbios de sobrecarga de ferro (DSF) e hemocromatose hereditária (HH), 776
- - transfusão de hemoderivados, 778

Medula óssea, análise da, 244

Meningite, 478

Metais pesados, 245

Metanefrinas, urina, 246

Métodos moleculares, glossário de terminologia de, 803

Metotrexato, 247

Micobactérias

- cultura para (BAAR, TB), 414
- de crescimento lento, 820
- de crescimento rápido, 821

Microalbumina, urina, 247

Microsporídios – pesquisa de, 416

Microsporidiose, 849

Mielofibrose primária (MFP), 732

Mieloma de plasmócitos, 754

Mieloperoxidase, plasma, 248

Miocardite, 448

Mioglobina, 249

Monitoramento

- farmacológico terapêutico, 938
- obstétrico do feto e da placenta, 682

Monocitose, 714

Mononeuropatia (neurite de um nervo ou plexo), 489

Monóxido de carbono, envenenamento, 950

Morte fetal intrauterina, 679

Mucopolidose III (deficiência de N-acetilglicosaminilfosfotransferase, pseudodistrofia de Hurler), 796

Mucormicose, 831

Mycobacterium tuberculosis – teste de liberação de interferona gama, 417

Mycoplasma pneumoniae e *Ureaplasma urealyticum*, infecção por, 864

N

Necrose tubular aguda, 635

Nefrite

- do lúpus eritematoso sistêmico, 635
- hereditária, 654
- intersticial, 636
- por radiação, 637

Nefropatia

- da membrana basal fina (hematúria familiar benigna), 638
- diabética, 638
- falciforme, 640
- hipercalcêmica, 640
- por ácido úrico, 641
- por IgA, 641

Nefrosclerose, 642

Neisseria gonorrhoeae

- amplificação e detecção de ácidos nucleicos (urina, colo do útero, uretra), 419
- infecção por, 865

Neisseria meningitidis, infecção por, 866

Nematódeos (vermes cilíndricos), 839

Neoplasias, 482

- glomo jugular, 482
- hepáticas, carcinoma hepatocelular (hepatoma), 540
- leucemia, comprometimento do sistema nervoso central, 482
- linfoma, comprometimento do sistema nervoso central, 483
- mieloproliferativas (NMP), 734
- trofoblásticas, 679
- tumor
 - da medula espinal, 484
 - encefálico, 483

Neuralgia do trigêmeo (*tic douloureux*), 489

Neuropatia

- autônoma, 490
- craniana, 490
- retrobulbar (neurite óptica), 490

Neutrófilos, pesquisa de disfunção, 250

Neutropenia, 715

Nicotina/cotina, 251

Nocardia, infecção por, 822

Norovírus (agente Norwalk), gastroenterite por, 893

O

Obstrução biliar extra-hepática completa, 564

- atresia biliar extra-hepática congênita, 564
- câncer de vesícula biliar e ductos biliares, 564
- cirrose biliar primária (cirrose colangiолítica, cirrose hipertrófica de Hanot, colangite destrutiva não supurativa crônica etc.), 564
- colangite
 - aguda, 566
 - esclerosante primária, 566
- colecistite
 - aguda, 567
 - crônica, 567
- coledocolitíase, 567
- colelitíase, 567
- colestase com obstrução intra-hepática, 568
- doenças da vesícula biliar e da árvore biliar (intra-hepáticas ou extra-hepáticas), 568
- hiperbilirrubinemia conjugada congênita, 569
- síndrome de Rotor, 569

Oftalmoplegia, 491

Opiáceos. *Veja também*, Opioides, 251

Opioides, 251

Osmolalidade, soro e urina, 253

Osteoporose, 587

Ovalocitose hereditária, 702

Oxalose, 661

Oxiúros – pesquisa de, 420

P

Pancreatite, 528

- aguda, 528
- crônica. *Veja também*, Má absorção, 531

Papilomavírus, infecção por, 894

Paracetamol (N-acetil-p-aminofenol; APAP), 255

Paracoccidiodomicose (infecção por *Paracoccidiodies brasiliensis*), 828

Paralisia

- do nervo oculomotor, 491
- facial periférica aguda, 491

Parasitas

- exame macroscópico, 420
- patogênicos, 836
 - amebíase, 847
 - ascaridíase (infecção por, *Ascaris lumbricoides*), 840
 - babesiose, 843

- - cestódeos (tênias), 836
- - cisticercose (tênia do porco; infecção por *Taenia solium*), 837
- - coccidioses, 848
- - enterobíase (oxiuríase; infecção por *Enterobius vermicularis*), 840
- - estrogiloidíase (infecção por *Strongyloides stercoralis*), 841
- - filárias e outros parasitos teciduais, 838
- - giardíase, 849
- - larva *migrans* (cutânea e visceral), 838
- - leishmaniose, 844
- - malária, 844
- - microsporidiose, 849
- - nematódeos (vermes cilíndricos), 839
- - parasitos, sangue e tecidos, 843
- - protozoários intestinais, 847
- - teníase (infecção por *Taenia saginata*), 837
- - toxoplasmose, 846
- - trematódeos sanguíneos, esquistossomose, 841
- - tricomoniase, 838
- - triquinose (triquinelose; infecção por *Trichinella spiralis*), 838
- sangue e tecidos, 843

Paratormônio, 255

Parto pré-termo, 680

Parvovírus B19 (eritema infeccioso, quinta doença da infância, anemia aplásica transitória), 895

Pasteurella multocida, infecção por, 860

Patógenos bacterianos, 850

- *Acinetobacter*, infecção por, 850
- anaplasmose e erliquiose, 873
- *Bacillus anthracis*, infecção por (antraz), 860
- bacilos gram
 - - negativos e bastonetes curvos, não exigentes, 850
 - - negativos, exigentes, 856
 - - positivos, 860
- bactérias espiraladas, 861
- *Bartonella henselae*, infecção por (bartonelose), 856
- *Bordetella pertussis*, infecção por, 857
- *Brucella*, infecção por (brucelose), 857
- *Burkholderia*, infecção por, 851
- *Campylobacter*, gastroenterite por, 852
- *Chlamydia* e *Chlamydophila*, infecção por, 874
- *Clostridium botulinum*, infecção por (botulismo), 869
- *Clostridium difficile*, colite (pseudomembranosa) associada a, 870
- *Clostridium tetani*, infecção por, 871
- cocos gram
 - - negativos, 865
 - - positivos, 867
- difteria, 871
- doença de Lyme, 861
- enterococos, infecção por, 867
- *Escherichia coli*, infecção por, 852
- febre
 - - maculosa das montanhas rochosas, 875
 - - Q (*Coxiella burnetti*), 876
- *Francisella tularensis*, infecção por, 857
- gangrena gasosa, celulite e sepse puerperal por clostrídios, 871
- *Haemophilus*, infecções por, 858
- *Helicobacter pylori*, infecção por, 859
- infecções por clostrídios: considerações gerais, 869
- intracelulares, 873
- *Klebsiella pneumoniae*, infecção por, 853
- *Listeria*, infecção por, 872
- *Mycoplasma pneumoniae* e *Ureaplasma urealyticum*, infecção por, 864
- *Neisseria gonorrhoeae*, infecção por, 865
- *Neisseria meningitidis*, infecção por, 866
- *Pasteurella multocida*, infecção por, 860
- patógenos bacterianos intracelulares, 873
- *Pseudomonas aeruginosa*, infecção por, 853
- *Salmonella* e *Shigella*, infecção por, 854
- sífilis, 863
- *Staphylococcus aureus*, infecção por, 868
- *Stenotrophomonas maltophilia*, infecção por, 854
- *Streptococcus agalactiae* (Grupo B), infecção por, 878
- *Streptococcus pneumoniae*, infecção por, 879
- *Streptococcus pyogenes* (Grupo A), infecção por, 877
- *Streptococcus*, infecção por, 876
- *Vibrio*, infecção por, 854
- *Yersinia*, infecção por, 855

Peptídio

- C, 256
- natriurético cerebral, 257
- relacionado com o paratormônio, 258

Perfuração espontânea do esôfago, 523

Pericardite (aguda) e derrame pericárdico, 449

Peritonite

- aguda, 504
- secundária, 505

Pesquisa

- de anormalidades cromossômicas fetais e defeitos do tubo neural, 264
- de leucócitos nas fezes, 421
- de sangue oculto nas fezes, 264

Pielonefrite aguda, 642

Piropoiquilocitose hereditária, 702

Piruvatoquinase eritrocitária, 265

Plaquetas, 266

- teste de avaliação funcional, *in vitro*, 267

Plasminogênio, 267

Plasmocitoma, 756

Pleura, biopsia com agulha (tórax fechado), 267

Pneumocystis jiroveci (anteriormente *P. carinii*), 832

- detecção microscópica, 421

Pneumonia

- bacteriana, 928
- por aspiração, 929
- por *Pneumocystis*, 930
- viral, 931

Pneumonite química, 924

Pneumopatias fármaco-induzidas, 924

Poliarterite nodosa (PAN), 459, 646

Policitemia vera (PV), 734

Polimialgia reumática, 812

Polimiosite, dermatomiosite e miosite com corpúsculos de inclusão, 813

Polineuropatia (neurite/neuropatia) múltipla, 492

Poliomielite, 881

Polipeptídio intestinal vasoativo (VIP), 268

Potássio, 268

- urina, 271

Pré-albumina, 272

Precisão, 5

Pré-natal

- 1^a trimestre, 274
- 2^a trimestre, 274
- triagem integrada/sequencial no 1^o e no 2^o trimestres, 273

Pressão parcial

- de dióxido de carbono (P_{CO_2}), sangue, 275
- de oxigênio, sangue, 276

Priapismo, 665

Progesterona, 277

Proinsulina, 278

Prolactina, 278

Prostatite, 665

Proteína

- β -traço, 282
- C, 283
- - reativa, alta sensibilidade, 284
- de ligação do fator de crescimento insulino-símile-3 (IGFBP), 285
- líquido cefalorraquiano, 288
- S, 287
- séricas, eletroforese/imunofixação das, 288
- soro (total), 280
- urina
- - eletroforese/imunofixação das, 291
- - total, 281

Protozoários intestinais, 847

Prova(s)

- de afoiçamento (prova de falcização), 292
- de sensibilidade especiais: concentração bactericida mínima (CBM) e testes bactericidas do soro (TBS, teste de Schlichter), 422

Pseudocisto do pâncreas, 532

Pseudogota, 813

Pseudomonas aeruginosa, infecção por, 853

Pseudotrombocitopenia (espúria), 757

Pseudotumor cerebral, 494

Psoríase e artrite psoriática, 814

Púrpura

- de Henoch-Schönlein, 460, 646
- trombocitopênica
- - imune (PTI), 758
- - trombótica/síndrome hemoliticourêmica (PTT/SHU), 772

R

Razão

- de ligação do hormônio tireóideo (THBR), 293
- de verossimilhança (RV), 5

Reações leucemoides, 716

Resfriado, 935

Resistência à proteína C ativada (RPCA), 294

Reticulócitos, 294

Retração do coágulo, 295

Rim(ns)

- do mieloma, 647

- em ferradura, 654

Rinite alérgica, 936

Rotavírus – detecção do antígeno nas fezes, 423

Rubéola, 896

- pesquisa de anticorpos (IgG e IgM), 424

Ruptura das membranas amnióticas, 680

S

Salicilatos (ácido acetilsalicílico), 295

- intoxicação, 951

Salmonella e Shigella, infecção por, 854

Sarampo, 896

- pesquisa de anticorpos (IgG e IgM), 424

Sedativo-hipnóticos. *Veja também*, Alcoóis (voláteis, solventes), Benzodiazepínicos, 296

Sensibilidade, 5

Serotonina, sangue, 298

Sífilis, 863

- provas sorológicas, 425

Síndrome

- de α -talassemia, 709

- de Budd-Chiari, 548

- de Churg-Strauss (granulomatose e angiite alérgicas), 460

- de Crigler-Najjar (deficiência hereditária de glicuroniltransferase), 546

- de Cushing, 599

- de Evans, 699

- de Felty, 814

- de Guillain-Barré, 470

- de Hunter (mucopolissacaridose II), 796

- de Hurler (mucopolissacaridose IH), 797

- de Kawasaki (ganglionar mucocutânea), 461

- de Klinefelter, 797

- de Lesch-Nyhan, 798

- de Lucey-Driscoll (hiperbilirrubinemia transitória neonatal familiar), 547

- de Mallory-Weiss, 523

- de Maroteaux-Lamy (mucopolissacaridose VI), 798

- de Menkes, 799

- de Morquio (mucopolissacaridose IV), 799

- de Plummer-Vinson, 523

- de Reye, 494

- de Rotor, 569

- de Sanfilippo (mucopolissacaridose III, deficiência de heparana sulfatase), 800

- de Sjögren, 815

- de Takayasu (arterite), 461

- de tosse das vias respiratórias superiores, 927

- de Turner (cariótipo 45,X e variantes), 800

- do anticorpo antifosfolípido, 462

- do X frágil (retardo mental/distúrbios relacionados com o gene FMR1), 801

- hepatorenal, 647

- metabólica (X), 463

- mielodisplásica (SMD), 735

- nefrítica, 648

- nefrótica, 648

Sistemas

- respiratório e metabólico na regulação acidobásica, 910

- tampão, 910

Sódio (Na), 299

- urina, 299

Staphylococcus aureus

- infecção por, 868

- resistente à meticilina (exclusão) – cultura, 427

Stenotrophomonas maltophilia, infecção por, 854

Streptococcus

- beta-hemolíticos do grupo B (*Streptococcus agalactiae*) (exclusão) – cultura, 427

- do grupo A – detecção direta (antígeno, ácido nucleico), 429

- infecção por, 876

Streptococcus agalactiae (Grupo B), infecção por, 878

Streptococcus pneumoniae, infecção por, 879

Streptococcus pyogenes (Grupo A), infecção por, 877

Substância(s)

- de inibição mülleriana, 300

- e venenos, 946

- - alumínio, envenenamento, 946

- - chumbo, envenenamento, 946

- - cianeto, envenenamento, 948

- - ferro, envenenamento, 949

- - hipervitaminose A, envenenamento, 949

- - monóxido de carbono, envenenamento, 950

- - salicilato, intoxicação, 951

T

T₃ reversa (rT₃), tri-iodotironina, reversa, 301

Talassemias, 707

Tempo

- de coagulação ativado, 302
- de protrombina e Razão Normalizada Internacional (IRN), 302
- de reptilase, 303
- de sangramento, 304
- de trombina, 305
- de tromboplastina parcial (TTP, TTPa), 305

Teníase (infecção por *Taenia saginata*), 837

Teofilina (1,3-dimetilxantina), 307

Teste

- com altas doses, noturno (8 mg), 28
- com altas doses, padrão de 2 dias (8 mg), 28
- com baixas doses, de triagem noturno com 1 mg, 29
- com baixas doses, padrão de 2 dias (2 mg), 29
- com metirapona, 307
- de compatibilidade pré-transfusão, 309
- de Coombs (antiglobulina), 311
- de estimulação com ACTH (cosintropina), 312
- de formação de roseta, 314
- de Kleihauer-Betke, 314
- de privação de água, 315
- do suor quantitativo por iontoforese com pilocarpina, 316
- para identificação microbiana Affirm VPIII BD, 430

Testosterona, total, livre, biodisponível, 317

Tireoglobulina (Tg), 320

Tireoide, captação de iodo radioativo pela (RAIU), 90

Tireotoxicose | Hipertireoidismo, 580

Tiroxina

- livre (FT₄), 322
- total (T₄), 323

Tosse, 925

Toxemia da gravidez, 681

Toxicologia

- e monitoramento farmacológico terapêutico, 938-952
- - alumínio, envenenamento, 946
- - chumbo, envenenamento, 946
- - cianeto, envenenamento, 948
- - ferro, envenenamento, 949
- - hipervitaminose A, envenenamento, 949
- - monitoramento farmacológico terapêutico, 938
- - monóxido de carbono, envenenamento, 950
- - nas emergências, 942
- - salicilato, intoxicação, 951
- - substâncias e venenos, 946
- nas emergências, 942

Toxoplasma gondii – anticorpos IgG e IgM, 431

Toxoplasmose, 846

Transferrina, 326

Transfusão de hemoderivados, 778

Transplante renal, 650

Transtornos do sistema nervoso central, 466-496

- abscessos do sistema nervoso central, 476
- acidente vascular cerebral não traumático, 471
- aneurisma sacular, 472
- coma e torpor, 484
- crises com anormalidades laboratoriais, 485
- distúrbios
- - autoimunes, 467
- - vasculares, 471
- doença de Alzheimer (demência senil), 486
- embolia cerebral, 472
- encefalite, 477
- encefalopatia hipertensiva, 473
- esclerose múltipla, 467
- glomo jugular, 482
- hematoma subdural, 495
- hemianopsia bitemporal, 487
- hemorragia
- - cerebral, 473
- - epidural, 495
- incapacidade intelectual (retardo mental), 487
- infarto medular, 474
- infecções do sistema nervoso central, 476
- insuficiência autônoma autoimune
- - primária, 469
- - secundária, 470
- introdução, 467
- leucemia, comprometimento do sistema nervoso central, 482
- linfoma, comprometimento do sistema nervoso central, 483

- meningite, 478
- mononeuropatia (neurite de um nervo ou plexo), 489
- neoplasias, 482
- neuralgia do trigêmeo (*tic douloureux*), 489
- neuropatia
 - - autônoma, 490
 - - craniana, 490
 - - retrobulbar (neurite óptica), 490
- oftalmoplegia, 491
- paralisia
 - - do nervo oculomotor, 491
 - - facial periférica aguda, 491
- polineuropatia (neurite/neuropatia) múltipla, 492
- pseudotumor cerebral, 494
- síndrome
 - - de Guillain-Barré, 470
 - - de Reye, 494
- traumatismo, 495
 - - do sistema nervoso central, 496
- tromboflebite do seio cavernoso, 474
- trombose, seios e veias cerebrais, 475
- tumor
 - - da medula espinal, 484
 - - encefálico, 483

Transtornos, outros, 484

- coma e torpor, 484
- crises com anormalidades laboratoriais, 485
- doença de Alzheimer (demência senil), 486
- hemianopsia bitemporal, 487
- incapacidade intelectual (retardo mental), 487
- mononeuropatia (neurite de um nervo ou plexo), 489
- neuralgia do trigêmeo (*tic douloureux*), 489
- neuropatia
 - - autônoma, 490
 - - craniana, 490
 - - retrobulbar (neurite óptica), 490
- oftalmoplegia, 491
- paralisia
 - - do nervo oculomotor, 491
 - - facial periférica aguda, 491
- polineuropatia (neurite/neuropatia) múltipla, 492
- pseudotumor cerebral, 494
- síndrome de Reye, 494

Traumatismo, 495, 547

- do sistema nervoso central, 496
- hematoma subdural, 495
- hemorragia epidural, 495

Trematódeos sanguíneos, esquistossomose, 841

Tricomoniase, 838

Triglicerídios, 327

Tri-iodotironina (T₃), 328

- captação em resina, 329

Triquinose (triquinelose; infecção por *Trichinella spiralis*), 838

Trissomia

- do 13, 801
- do 18, 802
- do 21 (síndrome de Down), 802

Tromboangiite obliterante (doença de Buerger), 463

Trombocitemia essencial (TE), 738

Trombocitopatias

- adquiridas, 761
- herdadas, 763

Trombocitopenia

- imune fármaco-induzida, 759
- induzida por heparina (TIH), 759
- neonatal, 760

Tromboelastograma, 330

Trombofilia, 775

Tromboflebite

- do seio cavernoso, 474
- séptica, 463

Trombose

- da artéria renal, 651
- da veia renal, 651
- seios e veias cerebrais, 475

Troponinas, troponina I e troponina T (cardioespecíficas), 330

Tuberculose

- infecção por *Mycobacterium*, 822
- pulmonar, 932
- renal, 652

Tumor(es)

- da medula espinal, 484

- de Wilms, 667
- do rim, 666
- - carcinoma de células renais, 666
- - de Wilms, 667
- - produtores de renina, 668
- encefálico, 483
- hipofisários, 615
- produtores de renina, 668

U

Ureia

- creatinina, razão, 333
- sanguínea, 332
- urina, 333

Urina, exame completo, 334

Urinocultura (rotina), 432

V

Vaginose e vaginite (vaginose bacteriana, tricomoníase, candidíase vulvovaginal), 672

Valores preditivos, 5

- negativo, 5
- positivo, 5

Varíola, 897

Vasculite, 464

Velocidade de hemossedimentação, 337

Vibrio (exclusão) – cultura para, 433

- infecção por, 854

Vírus

- da hepatite, 553, 882
- das encefalites, 880
- Epstein-Barr
- - exame sorológico para, 434
- - infecção por, 888
- influenza – detecção direta do por imunoenensaio enzimático (EIA) e imunofluorescência direta (IFD), 437
- outros, 892
- respiratórios, 890
- - ensaio molecular para identificação, 438
- sincicial respiratório (VSR) – detecção direta (EIA e IFD), 439
- varicela-zóster (VZV)
- - anticorpos IgG e IgM, 435
- - cultura (exclusão), 437
- - detecção direta (IFD) de, 436
- - infecções por, 890

Vírus patogênicos, 880

- caxumba, 892
- citomegalovírus, infecção por, 882
- enterovírus, 880
- - vírus Coxsackie e vírus ECHO, 881
- herpes-vírus, 882
- - simples, infecção por, 883
- da hepatite, 882
- das encefalites, 880
- HIV-1 e síndrome de imunodeficiência adquirida, 885
- norovírus (agente Norwalk), gastroenterite por, 893
- outros, 892
- papilomavírus, infecção por, 894
- parvovírus B19 (eritema infeccioso, quinta doença da infância, anemia aplásica transitória), 895
- poliomielite, 881
- respiratórios, 890
- rubéola, 896
- sarampo, 896
- varicela-zóster, infecções por, 890
- varíola, 897

Viscosidade, soro, 338

Vitamina

- A (retinol, caroteno), 338
- A, teste de dose-resposta relativa (RDR), 340
- B₁ (tiamina), 340
- B₁₂ (cianocobalamina, cobalamina), 341
- B₂ (riboflavina), 343
- B₆ (piridoxina), 343
- C (ácido ascórbico), 345
- D, 1,25-di-hidroxi, 345
- D, 25-hidroxi, 346
- E (alfatocoferol), 348

Volume

- corpuscular médio, 349
- plaquetário médio, 350

Y

Yersinia enterocolitica

- cultura (exclusão), 440
- infecção por, 855

Z

