

IMPRESA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA  
COIMBRA UNIVERSITY PRESS

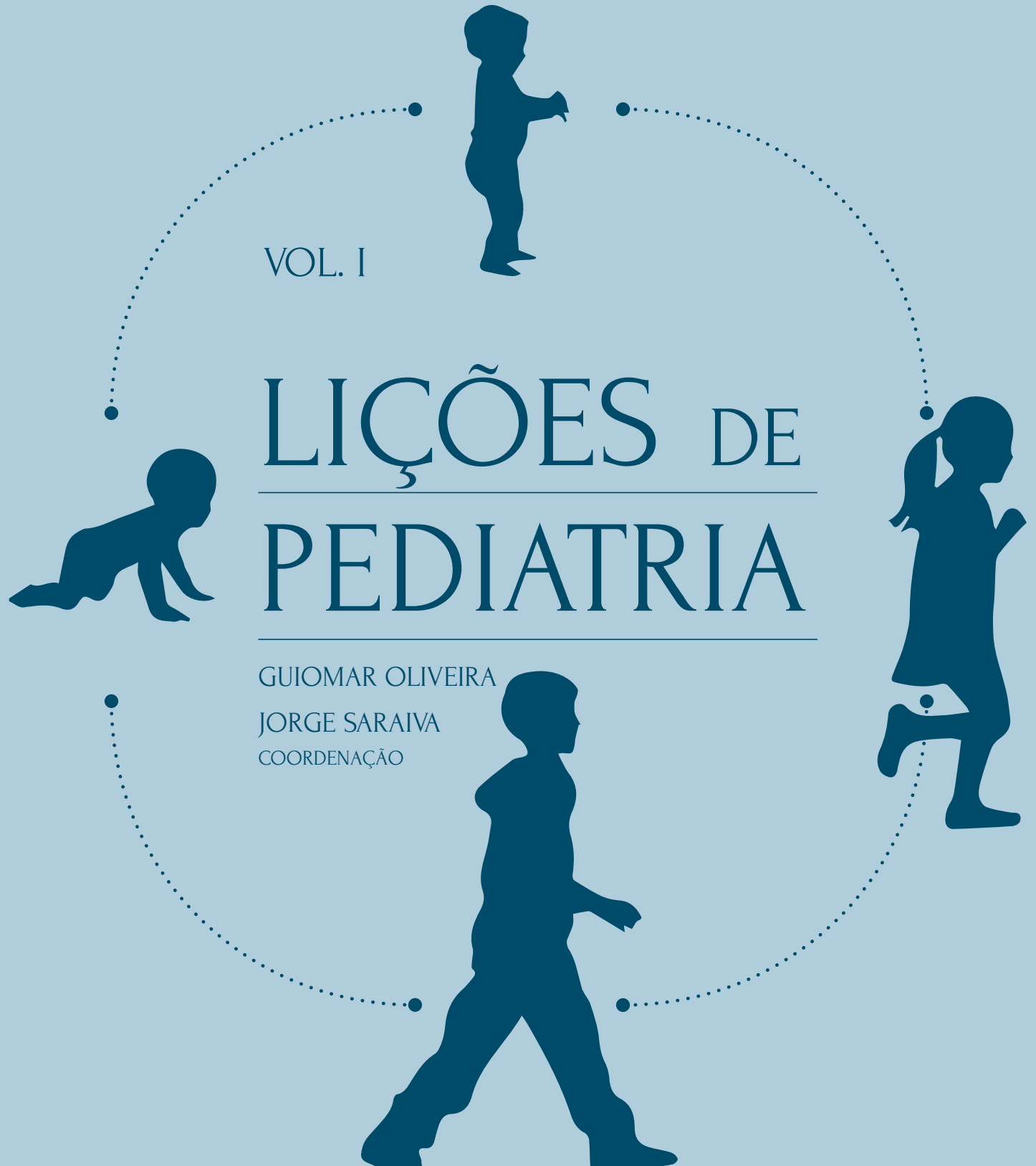
VOL. I

# LIÇÕES DE PEDIATRIA

GUIOMAR OLIVEIRA

JORGE SARAIVA

COORDENAÇÃO



**Capítulo 7.  
Meios complementares  
de diagnóstico em Pediatria**

# 7

**Cândida Cancelinha**

DOI: [https://doi.org/10.14195/978-989-26-1300-0\\_7](https://doi.org/10.14195/978-989-26-1300-0_7)

## 7. 1 CONTEXTO

Um laboratório tem por objetivo apoiar os serviços clínicos de modo a possibilitar, mediante a realização de exames complementares, o apoio ao diagnóstico e ao tratamento dos doentes.

De forma a otimizar a abordagem do doente, torna-se fundamental o diálogo entre o laboratório e os clínicos na seleção do tipo de exames com base nas hipóteses de diagnóstico e, sempre que necessário, no apoio à interpretação dos resultados.

Nos estudos analíticos da população pediátrica é da maior importância a colheita correta das amostras e o seu processamento atempado, assim como a seleção de equipamentos e de métodos que requeiram pequenos volumes de amostra. Além disso, o clínico deve ter conhecimento dos valores de referência adotados por grupo etário e sexo.

Este capítulo visa descrever os principais exames laboratoriais de produtos biológicos solicitados num serviço de urgência ou de ambulatório.

## 7. 2 DESCRIÇÃO DO TEMA

### 7. 2.1 Hematologia

#### Hemograma

O hemograma é um dos exames complementares de diagnóstico mais frequentemente requisitados e permite uma quantificação dos elementos celulares do sangue assim como o estudo da sua morfologia.

A análise da amostra pode ser realizada através de métodos manuais ou automáticos.

Os manuais recorrem à observação microscópica da amostra, enquanto que os automáticos se baseiam no uso de técnicas que avaliam as variações de impedância do fluxo elétrico ou da dispersão de luz produzida pelas diferentes células.

Os glóbulos vermelhos (GV) definem-se por três parâmetros quantitativos: o hematócrito (Ht), a concentração de hemoglobina (Hb) e a contagem de GV. Três índices adicionais permitem descrever características qualitativas médias e incluem o Volume Globular Médio (VGM), a Hemoglobina Globular Média (HGM) e a Concentração Média da Hemoglobina Globular (CMHG). O Ht é a proporção do volume da amostra de sangue que é ocupado pelos GV. Expressa-se em % ou em litros por litro (L/L).

Policitemia (ou poliglobulia), é o aumento da percentagem de GV. Pode ser relativa (por perda de volume) ou absoluta (aumento da massa total de GV), primária (policitemia vera) ou secundária a hipoxémia crónica por altitude elevada e de outras causas, e hemoglobinopatias.

Volume Globular Médio (VGM), é o volume médio dos GV e é um índice útil na classificação das anemias. A anemia classifica-se como normocítica, macrocítica ou microcítica, de acordo com a variação do VGM. É geralmente determinado por métodos automáticos, mas pode ser calculado pelo quociente entre o hematócrito e o número de GV. Expressa-se em fentolitros (fl ou  $\times 10^{-15}$ ).

Hemoglobina Globular Média (HGM), é a medida do conteúdo de hemoglobina por GV. Expressa-se em picogramas (pg ou  $\times 10^{-12}$ ).

Concentração Média de Hemoglobina Globular (CMHG), é a concentração média de hemoglobina por GV. Normocromia diz respeito a uma CMHG dentro dos valores de referência;

hipocromia traduz-se pela diminuição da coloração normal dos GV. Note-se que, salvo raras exceções (e.g., esferocitose), não há hiperchromia, porque concentrações superiores a 36% reduzem a solubilidade da hemoglobina, podendo levar à sua cristalização. Expressa-se em g/dl ou %.

O número de reticulócitos é a contagem de GV imaturos no sangue periférico. O seu número encontra-se elevado quando a produção medular de GV aumenta. A sua contagem é útil para distinguir situações hipoproliferativas (e.g. anemia ferropénica) e hiperproliferativas (e.g. hemorragia e hemólise). (Ver lição de anemia)

### **Leucócitos**

O estudo dos leucócitos baseia-se nos seguintes parâmetros: contagem, morfologia, proporções relativas, maturação e modificações na inflamação. A contagem normal de leucócitos varia consoante a faixa etária. A fórmula leucocitária determina a importância de uma infeção, tendo em conta as alterações dos diferentes tipos de glóbulos brancos, e avalia ainda a capacidade de resposta à infeção.

As principais causas de leucocitose são: infeção/inflamação, traumatismo/stresse e leucemia/linfoma. Há algumas situações que são acompanhadas pelo aumento de um tipo específico de leucócito. Frequentemente, as infeções bacterianas acompanham-se de neutrofilia, as víricas de linfocitose e as parasitárias e alérgicas de eosinofilia. Sobretudo em situações neoplásicas, além da contagem dos leucócitos, é fundamental o estudo morfológico e imunológico destas células.

A granulocitopoiese corresponde ao processo de formação dos leucócitos – neutrófilos,

eosinófilos e basófilos. O primeiro elemento diferenciado é o mieloblasto; seguem-se os estádios de promielócito, mielócito e bastonete. Somente os bastonetes e neutrófilos maduros têm capacidade funcional plena de fagocitose, quimiotaxia e destruição bacteriana. Quando se verifica um aumento no número de bastonetes diz-se que há um “desvio à esquerda”, mais comum na patologia infecciosa. Além disso, a relação do número absoluto de neutrófilos imaturos / número absoluto de neutrófilos totais  $\geq 0,2$  é mais sugestiva de infeção bacteriana.

Terapêutica com corticóides, anti-inflamatórios não esteróides e anticonvulsivantes podem dar alterações destes valores.

Valores diminuídos podem indicar depressão medular por diferentes mecanismos, como infeções agudas graves, situações auto-imunes, oncológicas ou imunodeficiências.

### **Plaquetas**

A variação normal da contagem das plaquetas é de 150 a 400 x 10<sup>9</sup>/L. A trombocitose pode ocorrer, por exemplo, em associação com doenças mieloproliferativas (linfomas e leucemias), processos inflamatórios crónicos, infeções crónicas e doença de Kawasaki. As situações de trombocitopenia são mais comumente de etiologia autoimune, infecciosa ou doença hemoproliferativa. Valores inferiores a 50.000/mm<sup>3</sup> estão associados a maior risco de hemorragia espontânea.

### **Esfregaço do sangue periférico (ESP)**

A avaliação do ESP é uma parte importante no estudo de doenças hematológicas, infecciosas e auto-imunes. Embora um diagnóstico específico possa ser sugerido com base em resultados

obtidos por métodos automáticos, muitas doenças têm uma contagem celular normal, mas a morfologia celular é anormal. Situações como anisocitose (variações do tamanho dos GV), poiquilocitose (variações da forma dos GV) ou anisocromia (variações da cor dos GV) só poderão ser avaliadas através da realização de um esfregaço. Outra patologia a destacar é o síndrome hemolítico urémico, cujo ESP revela alterações morfológicas dos GV características (fragmentação, forma de “capacete”) que facilitam o diagnóstico.

#### **Velocidade de sedimentação eritrocitária (VS)**

Este teste mede a velocidade de sedimentação dos GV/eritrócitos suspensos com o agregado anticoagulante, no período de uma hora. A VS não representa o doseamento de uma substância específica. O seu aumento resulta da alteração nas concentrações de várias proteínas de fase aguda, que atrasam a sedimentação dos GV e favorecem a formação de «rouleaux”.

A proteína mais importante neste processo é o fibrinogénio, cuja concentração aumenta até duas a quatro vezes do normal nos processos inflamatórios agudos. As imunoglobulinas são outras proteínas que interferem neste fenómeno, com relevância nos processos inflamatórios crónicos. A VS depende ainda de outros fatores, como o tamanho, o número e a forma dos GV. É, por isso, um indicador muito sensível de doença, embora seja pouco específico.

Outra condicionante são as características das próprias proteínas de fase aguda. O facto de terem uma semivida relativamente longa e poderem ser «consumidas» durante o processo patológico, torna o valor da VS pouco útil para

o acompanhamento de doenças agudas. No entanto, a VS é muito utilizada como indicador de doenças orgânicas e na monitorização de processos inflamatórios mais arrastados (e.g., doença inflamatória intestinal, febre reumática e vasculites). No caso específico do acompanhamento de doenças infecciosas crónicas ou subagudas, como na osteomielite e na tuberculose, é útil para avaliação da resposta à terapêutica.

Valores superiores a 20 mm/na primeira hora são considerados elevados.

#### **Tempos de coagulação**

O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) avalia defeitos da via intrínseca da coagulação, podendo identificar a deficiência dos fatores VIII, IX, XI e XII. É útil também no controle do uso terapêutico de heparina e na avaliação da presença de anticoagulantes circulantes. Pode também apresentar-se alterado quando ocorre comprometimento da via final comum (X, V, II e I).

A toma de anticoagulantes, antibióticos (tetraciclina) e corticóides pode influenciar os resultados da TTPA.

O tempo de protrombina (TP) é útil na avaliação da via extrínseca, podendo estar elevado na deficiência isolada do fator VII, na presença de anticorpos inibidores circulantes e em patologias que afetem o processo de absorção, síntese e metabolização da vitamina K. Pode apresentar-se alterado também, quando ocorre comprometimento da via final comum (X, V, II e I).

As drogas anticoagulantes orais atuam sobre os fatores da coagulação pertencentes ao sistema extrínseco da coagulação. Como teste de referência para o acompanhamento da anticoagulação oral, o TP não fornecia a uniformidade desejada

entre diferentes laboratórios. Por esse motivo, estabeleceu-se a recomendação para a utilização mundial do *International Sensibility Index* (ISI) e a conversão dos seus resultados em *International Normalized Ratio* (INR). O INR é obtido através de um cálculo que divide o TP do doente pelo TP de um conjunto de plasmas normais, elevado ao ISI, tornando-o um valor padronizado.

São alguns os fatores que podem alterar os resultados do INR tais como: medicação com corticóides, anti-inflamatórios, citostáticos, diuréticos, salicilatos e imunossuppressores, de entre outros.

Um valor de TTPA prolongado na presença de TP normal indica possível deficiência dos fatores XII, XI, IX e VIII. Pelo contrário, TTPA normal na presença de TP prolongado indica compromisso do fator VII. Quando ambos estão alterados, indicam alteração da via final comum, ou seja, dos fatores X, V, II e I. Se ambos os tempos forem normais não sugerem qualquer alteração da coagulação com exceção da alteração do fator XIII.

### **Fibrinogénio**

O fibrinogénio (fator I) é uma glicoproteína sintetizada no fígado envolvida na etapa final da cascata da coagulação, convertendo-se em fibrina, sob a ação da trombina. Além do seu papel na coagulação, é uma importante proteína na resposta de fase aguda, podendo estar elevada em diferentes patologias, como processos inflamatórios e infecciosos agudos, traumatismos, neoplasias e situações de pós-operatório.

Pode ocorrer diminuição do fibrinogénio por défice na produção hepática (hepatopatias graves) ou por aumento de consumo, com a sua

conversão excessiva em fibrina, como acontece nos quadros de coagulação intravascular disseminada. Pode também apresentar-se diminuído nos casos de fibrinólise primária e secundária ao uso de agentes fibrinolíticos.

## **7.2.2 Bioquímica**

### **Proteína C-reactiva**

A proteína C-reactiva (pCr) é uma proteína plasmática, sintetizada pelo fígado, sendo um reagente de fase aguda. A sua função fisiológica é a de se ligar à fosfocolina que se expressa na superfície de células mortas ou lesadas (e em alguns tipos de bactérias), para iniciar a sua eliminação ao ativar o sistema de complemento e células que procedem à fagocitose.

É um constituinte normal do soro humano, que em condições normais se mantém em concentrações inferiores a 1 mg/dL.

A elevação da pCr inicia-se entre as quatro e as seis horas após o contacto com o agente infeccioso ou numa situação de lesão tecidual, sendo o valor máximo atingido entre as 24 e as 48 horas. Após este período assiste-se à sua redução que é concomitante com a resolução do processo infeccioso/inflamatório, sendo que na ausência de factores estimulantes a semi-vida desta proteína é de aproximadamente 19 horas.

Pelo facto de apresentar elevações mais significativas nas infeções bacterianas comparativamente às víricas, este método auxiliar de diagnóstico é útil na prática clínica como complemento à decisão de introduzir ou não antibio-terapia. A literatura demonstra inúmeros estudos da utilidade do doseamento da pCr por métodos quantitativos na distinção etiológica dos quadros

de meningite, pneumonia e artrite, com resultados que confirmam a sua eficácia.

### Procalcitonina (PCT)

Em condições normais, a PCT está presente em concentrações muito baixas na circulação (<0,1 ng/mL), permanecendo no interior das células da tireóide como principal precursor da calcitonina.

Nos processos inflamatórios, há um aumento significativo da sua produção e libertação por tecidos extra-tiroideus. Nestas situações, os níveis séricos aumentam no espaço de três a quatro horas, atingindo um pico em seis horas, e estabilizando às 24, podendo os níveis permanecer elevados até às 48 horas.

Nas infeções bacterianas limitadas a um órgão, em geral não se observa elevação significativa da sua concentração, mas nos processos bacterianos graves, como a sépsis, podem ser encontrados níveis muito elevados de PCT.

Em infeções víricas apresenta pequenas elevações, geralmente até 0,5 ng/ml. No entanto em infeções bacterianas invasivas pode atingir valores superiores a 100 ng/ml.

Vários estudos realizados principalmente em países europeus, têm evidenciado a utilidade deste biomarcador no diagnóstico precoce de sépsis. Além disso, a monitorização dos níveis de PCT tem revelado ser útil na avaliação do prognóstico destes casos. Vários estudos têm demonstrado que a resolução do quadro séptico se correlaciona com a diminuição dos níveis séricos de PCT, por outro lado a persistência de valores elevados está associada a uma evolução clínica desfavorável.

Comparativamente poder-se-á afirmar que a pCr e a PCT são marcadores biológicos com capacidade discriminativa muito semelhante no

diagnóstico de sépsis, e o seu doseamento deve ter em conta o tempo de evolução da doença. No entanto a PCT tem certas vantagens comparativamente à pCr, como seja o facto de alterar pouco nas infeções virais e nas doenças inflamatórias sistémicas, mas por outro lado a PCT pode não sofrer alterações em infeções limitadas a um órgão. A pCr por sua vez é um exame rápido e barato, de fácil interpretação que está disponível em quase todos os laboratórios.

A determinação simultânea destes dois biomarcadores, aumenta a especificidade, embora também incremente os custos associados.

### Glicémia

O objetivo deste doseamento é proceder ao estudo do metabolismo dos hidratos de carbono, ao diagnóstico de diabetes *mellitus* (ver lição poliúria e polidipsia) e à avaliação de situações de hipoglicémia.

A hipoglicémia em idade pediátrica associa-se a uma grande variedade de etiologias relacionadas com problemas metabólicos e hormonais. Surge mais frequentemente no período neonatal, sobretudo nos primeiros dois a três dias após o parto. A incidência é mais elevada em filhos de mães diabéticas, prematuros e em situações de restrição do crescimento intra-uterino. A hipoglicémia é definida independentemente da existência ou não de sintomas: no lactente e na criança com um valor de glicose no sangue total inferior a 50 mg/dL. No RN os valores são diferentes (ver lição de neonatologia).

A hiperglicémia para além da diabetes, pode surgir também na pancreatite, síndrome de *Cushing*, feocromocitoma, stresse agudo e corticoterapia.

Uma forma rápida de avaliação é a determinação da glicemia capilar, sendo que os valores determinados no soro ou plasma são cerca de 10 a 15% mais elevados que no sangue total.

### **Caliémia**

Tem como objetivo o estudo complementar de um quadro clínico que inclua sinais de hiper ou hipocaliémia. O potássio é o principal eletrólito intracelular. Qualquer alteração significativa na concentração extracelular de potássio pode ter sérios efeitos não só na função metabólica, mas também na condução nervosa, com repercussões na musculatura e, principalmente, no ritmo cardíaco.

É útil no estudo de quadros com alterações neurológicas, endócrinas, musculares e arritmias. Utiliza-se para monitorizar doentes sob medicação com potássio ou diuréticos.

Valores aumentados de potássio podem indicar redução da excreção de sódio, insuficiência supra-renal, acidose e hemólise.

Valores diminuídos podem estar presentes na insuficiência renal crónica, diarreia, vômitos, desidratação, hiperaldosteronismo, cetoacidose diabética, terapêutica com diuréticos expoliadores de potássio e antibióticos.

### **Natrémia**

Tem como objetivo avaliar a presença de alterações no equilíbrio hidro-electrolítico e alterações suprarrenais.

Valores aumentados podem indicar desidratação, insuficiência renal, hiperaldosteronismo ou diabetes insípida.

Valores diminuídos podem estar associados a diarreia/vômitos, insuficiência renal crónica, insuficiência supra-renal, queimaduras, terapêutica com

diuréticos ou síndrome de secreção inapropriada de hormona anti-diurética (SIHAD).

Também pode existir uma falsa hiponatremia (pseudohiponatremia) se outras substâncias invadem o plasma e diluem o sódio (por exemplo, hipertrigliceridemia ou hiperglicemia).

### **Calcémia**

A calcémia é a concentração de cálcio ionizado no sangue, no qual o seu teor depende da ação de duas hormonas: calcitonina, que é libertada pelas células C da tiróide em resposta à elevação da calcémia, induzindo a diminuição da absorção de cálcio no intestino; e a paratormona, que é sintetizada nas paratiróides, aumentando a absorção de cálcio pelo intestino.

A sua determinação é útil no estudo do equilíbrio ácido-base, no diagnóstico de alterações e doenças da coagulação, ósseas, endócrinas, arritmias e convulsões/tetania.

Valores aumentados podem indicar hiperparatiroidismo, insuficiência supra-renal, doença renal, fracturas múltiplas, doença de *Paget* e imobilização prolongada.

Valores diminuídos podem ocorrer na insuficiência renal crónica, no défice de vitamina D, no défice de absorção de cálcio e na pancreatite aguda.

### **Clorémia**

O cloro é um eletrólito que circula na corrente sanguínea sob a forma de anião, sendo essencial para o equilíbrio ácido-base do organismo. A sua concentração é controlada pelo rim. A sua determinação é útil na avaliação de situações de acidose e alcalose.



Valores aumentados podem indicar desidratação, insuficiência renal aguda/crônica, hiper-natrêmia, hiperaldosteronismo primário, acidose tubular renal ou hiperparatiroidismo.

Valores diminuídos podem surgir em quadros gastrointestinais (vômitos incoercíveis e diarreia), insuficiência renal crônica, nefrite, insuficiência supra-renal e fibrose quística.

### **Fosfatémia**

Os três principais mecanismos que interferem com os níveis de fosfato sérico são: redistribuição do fósforo do espaço extracelular para o intracelular, alteração na absorção de fosfato (intestino) e na excreção de fosfato (rim). O doseamento utiliza-se para avaliação em situações de desequilíbrio eletrolítico, doenças renais e identificação de alterações endócrinas, ósseas e de metabolismo do cálcio (como em situações de suspeita de raquitismo).

Valores aumentados podem indicar alteração do metabolismo do osso, hipoparatiroidismo e insuficiência renal. Frequentemente os níveis de cálcio estão diminuídos pela precipitação do fosfato com o cálcio nos tecidos.

Valores diminuídos ocorrem na acidose tubular renal, hiperparatiroidismo, desnutrição e síndromes de má absorção.

### **Magnesémia**

O magnésio participa como co-fator em mais de 300 reações enzimáticas, contribuindo para a produção de energia e coadjuvando a regulação dos níveis de cálcio, cobre, zinco, potássio e vitamina D. Determina-se para avaliar o balanço eletrolítico e as funções do nervo e do músculo.

Valores aumentados podem indicar insuficiência renal ou supra-renal.

Valores diminuídos surgem na diarreia, má absorção, pancreatite, queimaduras graves, dieta pobre em magnésio ou na terapêutica com diuréticos.

### **Creatinina**

A creatinina é um produto da degradação da fosfocreatina no músculo, e é geralmente produzida numa taxa praticamente constante pelo corpo que é diretamente proporcional à massa muscular do indivíduo. Através da medida da creatinina do sangue, do volume urinário das 24 horas e da creatinina urinária é possível calcular a taxa de filtração glomerular, que é um parâmetro utilizado para avaliar a função renal. Utiliza-se para detecção de disfunção renal, monitorizar o doente com insuficiência renal e para ajuste terapêutico de fármacos potencialmente nefrotóxicos.

O exercício físico ou ingestão excessiva de proteínas podem alterar os resultados, aumentando o nível sérico da creatinina.

### **Ureia**

A ureia forma-se principalmente no fígado, sendo filtrada pelos rins e eliminada na urina ou pelo suor, onde é encontrada abundantemente; constitui o principal produto terminal do metabolismo proteico no ser humano. O seu doseamento é útil para avaliação da função renal e nos quadros de desidratação.

Valores aumentados podem indicar aumento da destruição de proteínas no organismo incluindo queimaduras extensas, doença renal, obstrução urinária ou desidratação.

Valores diminuídos podem indicar insuficiência hepática, desnutrição ou sobrehidratação.

### **Albumina**

Constitui a principal proteína plasmática, sendo sintetizada pelos hepatócitos. A albumina é fundamental para a manutenção da pressão oncótica, necessária para a distribuição adequada dos líquidos corporais entre o compartimento intra e extravascular. A membrana basal do glomérulo renal permite a filtração de uma quantidade mínima de albumina, contudo a maior parte é reabsorvida pelos túbulos contornados proximais.

O seu doseamento pode ser feito no sangue, urina ou líquido cefalo raquídeo (LCR), e tem como objetivo a detecção de perdas excessivas renais (sendo a principal causa o síndrome nefrótico), défices nutricionais crónicos, défices de absorção e insuficiência hepática. A sua elevação no LCR pode ocorrer em doenças auto-imunes, particularmente no síndrome de *Guillain-Barré*, caracterizado pela dissociação entre a albumina e a contagem celular.

### **Transaminase glutâmico oxalacética / transaminase glutâmico pirúvica**

A transaminase glutâmico oxalacética (TGO), também denominada de aspartato aminotransferase (AST), está presente no citoplasma e mitocôndrias de muitas células, sobretudo, do fígado, coração, músculo esquelético, rins, pâncreas e GV. A transaminase glutâmico pirúvica (TGP), ou alanina aminotransferase (ALT) é encontrada quase exclusivamente em células hepáticas, pelo que é mais específica que a TGO nas doenças deste órgão.

Estas enzimas são libertadas no sangue em grandes quantidades quando há lesão da membrana do hepatócito, não sendo contudo necessária a sua necrose. Deste modo a correlação dos níveis de aminotransferases com o grau de lesão hepatocelular é baixa. Assim, a elevação absoluta das aminotransferases tem grande significado diagnóstico, mas não prognóstico, nas hepatopatias agudas.

TGP e TGO são indicadores sensíveis de lesão hepática em diferentes tipos de doenças. Mas deve ser enfatizado que ter níveis mais altos que o normal dessas enzimas não indica, necessariamente uma doença hepática estabelecida. A interpretação dos níveis elevados destes biomarcadores requer a integração com a clínica e restante avaliação laboratorial.

Valores aumentados podem indicar hepatite aguda ou crónica, lesão hepática induzida por fármacos, esteatose hepática, lesão do músculo cardíaco, pancreatite, cirurgia recente, tromboembolismo pulmonar, miopatia e traumatismo muscular, de entre outras possibilidades.

### **Gama-glutamil transferase**

A gama glutamil transferase (GGT) é uma enzima envolvida na síntese proteica, na regulação dos níveis teciduais de glutatião e transporte de aminoácidos entre membranas. A quase totalidade da GGT é encontrada no fígado mas também existe nos rins, cérebro, e pâncreas. No fígado, esta enzima está localizada nos canalículos dos hepatócitos e, particularmente, nas células epiteliais dos ductos biliares. Devido a esta localização característica, a enzima surge elevada em quase todas as alterações hepatobiliares, sendo um dos testes mais sensíveis no diagnóstico destas

condições. Nas células do parênquima hepático, a enzima localiza-se tipicamente no retículo endoplasmático liso, estando sujeita a indução microsomal hepática, o que faz dela um marcador sensível a agressões hepáticas induzidas por medicamentos e pelo álcool.

São de esperar valores aumentados nas doenças hepáticas em geral, nas pancreatites, no enfarte agudo do miocárdio, hipertiroidismo, estados pós-operatórios e no uso de medicamentos hepatotóxicos ou capazes de ativar a indução enzimática (barbitúricos, fenitoína, antidepressivos tricíclicos, paracetamol).

#### **Fosfatase alcalina**

É uma enzima produzida em diversos órgãos, incluindo o osso, fígado (canalículos biliares) e intestino, pelo que poderá estar elevada sempre que aumenta a atividade de células ósseas (como nos períodos de maior crescimento na infância, fracturas, neoplasias, raquitismo), nas alterações hepáticas colestáticas/obstrutivas (colangite, obstrução biliar, fibrose), sépsis e na doença inflamatória intestinal, entre outras.

As isoenzimas produzidas no fígado e no osso podem ser separadas por electroforese para distinguir a origem da sua elevação. Contudo um aumento simultâneo da GGT e das transaminases é mais a favor de doença hepática, enquanto alterações nos níveis do metabolismo do cálcio, fósforo e vitamina D apontam para distúrbios ósseos.

#### **Bilirrubina**

A bilirrubina forma-se a partir da destruição dos GV (bilirrubina indireta - lipossolúvel), ligando-se depois à albumina e sendo transportada para o fígado. Aqui é conjugada com o ácido glucorónico

(bilirrubina conjugada ou direta), para se tornar hidrossolúvel e ser eliminada pelos canais biliares através do aparelho digestivo.

O seu doseamento visa a avaliação da conjugação e eliminação hepática e do grau de destruição eritrocitária. É útil no diagnóstico e evolução dos quadros de icterícia, anemia e obstrução biliar e para determinação da indicação de fototerapia no recém-nascido (os limites variam com a idade gestacional e dias de vida) – ver lição de neonatologia. A presença de bilirrubinúria sugere a presença de situações clínicas que cursem com colestase.

#### **Amilase e lipase**

Valores séricos aumentados da amilase e da lipase são os biomarcadores mais característicos da pancreatite. A amilase eleva-se logo nas primeiras horas de doença e assim se mantém por quatro a cinco dias. A lipase, embora também aumente nas primeiras horas, mas como tem reabsorção glomerular, mantém-se elevada mais tempo, por oito a catorze dias. Após as primeiras 24 horas de doença a lipase tem maior acuidade diagnóstica que a amilase. No entanto, ambas são importantes - há registo de aumento isolado da amilase em cerca de 10% dos casos de pancreatite aguda.

No entanto, estas enzimas podem elevar-se noutras patologias intra e extra-abdominais. O aumento da amilase associa-se a patologia biliar, isquémia intestinal, úlcera péptica, apendicite aguda, neoplasia pancreática, insuficiência renal, enfarte agudo do miocárdio, pneumonia e cetoacidose diabética de entre outras e a lipase a neoplasia pancreática, hipertrigliceridémia, colecistite aguda, esofagite e insuficiência renal.

### **Creatinafosfoquinase (CPK)**

É uma enzima presente em vários tecidos e tipos de células. Um aumento da atividade sérica é um índice de lesão celular. O seu estudo está particularmente indicado na avaliação de patologia muscular (miopatias, distrofias musculares, queimaduras, situações de rabdomiólise e lesão cardíaca).

### **7.2.3 Urina**

#### **Análise sumária de urina**

É um teste laboratorial fácil e rápido, sendo muito útil na abordagem de patologia nefrológica, urológica e sistémica. O exame completo envolve o exame macroscópico, bioquímico e microscópico ou sedimento urinário.

A colheita de urina pode ser feita, por saco coletor, sonda vesical, punção vesical ou através de jato médio dependendo da idade da criança e da situação clínica. A urina deve ser processada no período máximo de duas horas após colheita; caso contrário, deve ser refrigerada.

No exame macroscópico, deve ser avaliada a cor, que pode depender da presença de sangue, hemoglobina, bilirrubina, corantes alimentares ou alguns medicamentos, e o aspeto (urina turva pode indicar leucocitúria, hematúria e precipitação de fosfatos). Estes parâmetros têm baixa sensibilidade e especificidade.

No exame químico semiquantitativo avalia-se:

i) densidade: que se correlaciona com a osmolalidade urinária, permitindo inferir o estado de hidratação do doente, e reflete a capacidade de concentração e diluição renal. Os valores normais variam entre 1010 e 1020;

ii) pH: as alterações do pH urinário geralmente refletem as variações do pH sérico. Por regra é ligeiramente ácido (pH de 5.5 a 6.5). A exceção são doentes com patologia tubular renal, nos quais ocorre incapacidade de acidificar a urina (por incapacidade em reabsorver bicarbonato ou secretar prótons). A determinação do pH é ainda útil no diagnóstico e abordagem da litíase renal e de infeções urinárias;

iii) hematúria: corresponde à observação de cinco ou mais GV por campo microscópico de grande ampliação. Trata-se de uma reação colorimétrica que avalia a presença do heme, permitindo inferir indiretamente a presença de eritrócitos, pelo que a presença de mioglobina é identificada pelo mesmo método. A hematúria deve ser confirmada pela análise do sedimento, requerendo depois a distinção entre as etiologias glomerulares e extra-glomerulares;

iv) proteinúria: o reagente, com sensibilidade muito elevada, mede apenas a excreção de albumina. A sua presença requer a análise da relação proteínas/creatinina urinária (valor superior a 200 é considerado uma perda nefrótica e entre 20 a 200 sub-nefrótica) ou uma quantificação da perda proteica em urina de 24 horas;

v) glicosúria: a glicose é livremente filtrada no glomérulo e reabsorvida no tubo contornado proximal em condições normais. A glicosúria ocorre se a quantidade

filtrada ultrapassa a capacidade de reabsorção tubular, situação que ocorre geralmente apenas com glicémias acima de 180 mg/dL (*i.e.* diabetes *mellitus*) ou se existe disfunção do tubo contornado proximal (*e.g.* síndrome de *Fanconi*);

- vi) cetonúria: deteta a presença de acetato e acetona excretados na urina em caso de: cetoacidose diabética, jejum prolongado, vômitos ou exercício extremo;
- vii) nitritos: a presença de nitritos na urina resulta da redução dos nitratos (origem alimentar) a nitritos por ação de enzimas bacterianas. A sua presença numa urina acabada de colher (fresca) é fortemente sugestiva de infeção urinária (elevada especificidade mas baixa sensibilidade);
- viii) esterase leucocitária: é produzida pelos neutrófilos e constitui um sinal de piúria, sendo um exame muito específico. A causa mais frequente de piúria é a infeção urinária;
- ix) bilirrubina e urobilinogénio: a urina em condições normais não contém quantidade mensurável de bilirrubina; a sua presença indica colestase uma vez que se trata de bilirrubina conjugada (hidrossolúvel). O urobilinogénio eleva-se em situações de hemólise e doença hepatocelular.

A avaliação microscópica da urina pode ser feita através de observação ao microscópio ou por citometria de fluxo, permitindo identificar células

(GV, leucócitos, células tubulares), cilindros, bactérias e cristais. A presença de leucocitúria (mais que oito leucócitos /campo) e bactérias em urina fresca colhida de modo assético são indicadores de infeção urinária.

#### Teste rápido de urina (Combur® teste)

O teste rápido à urina destina-se a identificar em poucos segundos componentes anormais na urina, através de um método semiquantitativo. A identificação é efetuada com recurso a uma tira teste que é imersa em urina.

A tira reage e identifica a presença, concentração ou quantidade de alguns componentes tais como: densidade, pH, presença de proteínas, GV, leucócitos, nitritos, glicose, corpos cetónicos, bilirrubina e urobilinogénio.

#### 7.2.4 Líquido cefalorraquideo

A punção lombar (PL) destina-se a colher liquor cefalorraquideo (LCR) para o estudo de meningite, meningoencefalite, patologia auto-imune e/ou desmielinizante do sistema nervoso central, suspeita de *Guillan-Barré* e de pseudotumor *cerebri* (medição da pressão de saída do LCR, através da utilização de um manómetro).

No estudo do LCR procede-se a exame visual, análise química, exame citológico e cultural. Pode considerar-se a necessidade de realizar estudos de identificação de vírus e outros germes por técnicas de biologia molecular; de moléculas específicas de situações desmielinizantes ou autoimunes; e a pesquisa de bandas oligoclonais ou do perfil de imunoglobulinas.

O exame visual do LCR passa pela classificação do aspeto da amostra que deve ser

observada em local com boa iluminação e pode ser então definido como normal (límpido ou água de rocha), ou como levemente turvo, turvo ou turvo-leitoso, de acordo com a presença de células sanguíneas, microrganismos ou taxas elevadas de proteínas ou lípidos. A amostra é considerada xantocrômica quando, após centrifugação, tem tonalidade que varia entre rosa, amarelo ou laranja, o que ocorre pela presença de hemoglobina ou por concentrações elevadas de proteínas ou bilirrubina. No caso de punções traumáticas, o LCR torna-se hemático, o que pode interferir com a contagem de células e o doseamento de proteínas.

O exame citológico permite a contagem de leucócitos, de GV e de células teciduais. A contagem diferencial de leucócitos é uma etapa fundamental da análise laboratorial, auxiliando a estabelecer o diagnóstico etiológico, consoante o predomínio de polimorfonucleares (a favor de bactérias) ou mononucleares (a favor de vírus). Os valores de referência dependem da idade da criança (ver lição de meningite e meningoencefalite).

Na análise química o doseamento da glicose e das proteínas do LCR são indispensáveis para diagnóstico etiológico das infecções do SNC, devendo, no entanto, ser feita a sua correlação com os valores plasmáticos. No síndrome de *Guillan-Barré* a composição do LCR caracteriza-se pela dissociação albumino-citológica (hiperproteinoráquia com contagem celular normal).

Em fase inicial de doença, a análise citoquímica do LCR pode ser normal, devendo por isso os resultados ser interpretados em conjunto com a clínica e restantes exames complementares.

A análise microbiológica do LCR inclui o exame direto com coloração de Gram e a cultura para

bactérias piogénicas e, na suspeita de meningite tuberculosa, a coloração de *Ziehl-Nielsen* e cultura em meio específico.

### 7.2.5 Microbiologia

O setor da microbiologia está dirigido para o diagnóstico de infeções bacterianas, realizando não só a pesquisa do agente por exame cultural e por pesquisa de antígenos específicos, como também o teste de suscetibilidade aos antimicrobianos (quando aplicável). Para o diagnóstico por exame cultural, é essencial a manutenção da viabilidade da bactéria, pelo que é de particular importância que a colheita seja efetuada antes do início da antibioterapia e que as normas de colheita e transporte sejam cumpridas para que não haja morte ou inibição do crescimento bacteriano. Só a partir do exame cultural podemos realizar o teste de suscetibilidade aos antimicrobianos. A sensibilidade desta metodologia é elevada mas a sua desvantagem é o tempo de resposta que, geralmente, é de 48 horas ou superior.

#### Hemocultura

Tem como objetivo confirmar a presença de bactérias patogénicas na via sistémica e avaliar a sensibilidade de um microrganismo a um painel de antibióticos, através da realização do antibiograma.

Em Pediatria, o volume ideal de sangue a ser processado ainda não está bem definido, mas os dados da literatura demonstram que há uma relação direta positiva entre o volume de sangue obtido e a taxa de positividade das hemoculturas. Estudos anteriores já demonstraram que amostras

de sangue com volume superior ou igual a 1 mL identificaram mais frequentemente bactérias do que volumes inferiores.

Hemoculturas positivas podem confirmar o diagnóstico de bacteriemia, endocardite, choque tóxico, sépsis ou contaminações.

#### Urocultura

Tem como finalidade o diagnóstico de infecção urinária, devendo o resultado ser confirmado em amostra de urina colhida por processo estéril (ver lição de infecção urinária).

### 7.2.6 Estudos serológicos, pesquisa de antígenos e biologia molecular

#### Estudos serológicos

Referem-se ao processo técnico de identificação de anticorpos e antígenos no soro. A pesquisa de antígenos específicos, tem a vantagem de ser um teste rápido e poder ser efetuado mesmo quando o microrganismo já não esteja viável. Reveste-se de particular importância em diagnósticos retrospectivos, quando se verifica seroconversão, que geralmente ocorre em três a quatro semanas.

Uma das situações em que pode utilizar-se este estudo é no diagnóstico de infecções víricas como é o caso do vírus *Epstein-Barr* (EBV). O diagnóstico serológico compreende um número de testes inespecíficos, tais como a detecção de anticorpos heterofílicos, bem como testes específicos de EBV relacionados com a resposta dos anticorpos aos vários antígenos durante o ciclo de vida do vírus. Os testes serológicos mais utilizados no estudo de suspeita de infecção por EBV são anti-VCA IgG e IgM, e anti-EBNA IgG.

#### Testes rápidos de pesquisa de antígenos

O teste rápido para a detecção de *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico do grupo A (*Streptococcus pyogenes*) é muito utilizado na suspeita de amigdalite bacteriana. Tem a vantagem de ser um teste rápido, acessível, com baixo custo e com elevada sensibilidade e especificidade. Consiste na realização de uma zaragatoa no exsudato amigdalino e seu envio em tubo seco para o laboratório.

As secreções respiratórias também podem ser utilizadas para pesquisa de antígenos de vírus respiratórios, através de métodos de imunofluorescência, possibilitando o diagnóstico etiológico.

Nos casos de gastroenterite aguda, a pesquisa de vírus nas fezes também pode ser útil. No laboratório do Hospital Pediátrico de Coimbra está disponível a pesquisa de rotavírus e adenovírus nas fezes, que é feita por método imunoenzimático, após colheita para frasco seco.

De referir que a duração da excreção viral depende do tipo de vírus, dos órgãos envolvidos e do estado imunológico do doente. O diagnóstico laboratorial de infecção viral depende da qualidade dos produtos biológicos colhidos, do seu transporte rápido ao laboratório e do acondicionamento apropriado.

### 7.2.7 Biologia molecular

As técnicas de diagnóstico molecular são mais úteis na identificação de agentes para os quais os exames culturais ou serológicos são morosos ou não estão disponíveis. Nos últimos anos tem sido crescente a utilização destas técnicas, particularmente a amplificação do **ácido desoxirribonucleico** por *polymerase chain reaction* (PCR) na detecção de diversos germens.

Apresenta elevada sensibilidade, especificidade e rapidez de resposta, estando, contudo, disponível num pequeno número de laboratórios, e é uma técnica dispendiosa, que não deve ser utilizada de forma indiscriminada.

### **7.3 FACTOS A RETER**

O pedido de exames complementares deve ter em conta a clínica, semiologia, hipóteses de diagnóstico mais prováveis e a validade dos resultados dos diferentes testes.

É fundamental a colheita e transporte corretos da amostra, de forma a não alterar os resultados, assim como a sua interpretação tendo em conta a idade e o sexo da criança, assim como os valores de referência utilizados pelo laboratório.