

## LISTAS DE EXAMES



### **LABORMED - Laboratório de Análises e Pesquisas Clínicas**

**Rua Machado de Assis, 137 - Centro**

**Uberlândia, MG**

**CEP: 38.400-112**

**(34) 2102-3600 / (34) 3239-3600 / (34) 3239-3628 (FAX)**

### 3-Alfa Androstanediol Glicuronídeo

O 3-alfa-androstanediol glicuronídeo é um metabólito da di-hidrotestosterona produzida nos tecidos responsivos aos androgênios. É um marcador da formação e ação androgênica periférica por refletir a atividade periférica da enzima 5-alfa redutase. Encontra-se aumentado nas mulheres com hirsutismo idiopático e nas portadoras de Síndrome dos Ovários Policísticos. Encontra-se reduzido no sexo masculino na deficiência da 5-alfa-redutase. A mais importante aplicação desse ensaio é nos estados de hirsutismo. É também considerado um marcador para o tratamento desses estados e da hiperplasia adrenal congênita.

### 5 nucleotidase

A dosagem desta enzima é usada no diagnóstico de doenças hepatobiliares. Encontra-se elevada (4 a 6 vezes) na obstrução biliar, colestase intra-hepática e cirrose biliar. Aumentos discretos ou níveis normais são encontrados nas doenças parenquimatosas hepáticas. Níveis elevados podem ser observados durante o uso de anticonvulsivantes.

### 11-Desoxicorticosterona

A 11-desoxicorticosterona (DOC) é um mineralocorticoide fraco derivado da 21-hidroilação da progesterona no córtex adrenal, sendo um precursor da corticosterona e da aldosterona.

Sua dosagem é utilizada no diagnóstico diferencial da hiperplasia adrenal congênita (HAC), quando a elevação da 17-hidroxiprogesterona é apenas modesta, sugerindo possível deficiência da 11-beta-hidroxilase, a segunda principal causa de HAC. A elevação de DOC pode ser causa de hipertensão, sendo importante na avaliação do hiperaldosteronismo responsivo ao glicocorticoide, assim como em pacientes com tumor produtor de DOC.

Testes adicionais nessas avaliações incluem 17-hidroxiprogesterona, 11-desoxicortisol (Composto S), corticosterona, 18-hidroxicorticosterona, cortisol, atividade plasmática de renina e aldosterona.

### 17-Cetosteroides — 17-KS

São derivados dos andrógenos, principalmente do SDHEA, mas também de DHEA e androsterona. Já os andrógenos mais potentes, testosterona e di-hidrotestosterona, não são medidos como cetosteroides. No homem, cerca de 75% dos 17-KS provêm da adrenal, tendo o restante origem testicular. Nas mulheres, originam-se principalmente na adrenal.

A importância clínica desse teste foi superada pelas demais determinações da função adrenal. Valores elevados são encontrados na hiperplasia adrenal congênita, síndrome dos ovários policísticos, tumores de testículo, adrenal ou ovário, síndrome de Cushing, uso de corticosteroides e gravidez. Encontram-se reduzidos na adrenalectomia, Doença de Addison, hipocortisolismo secundário, insuficiência testicular, síndrome nefrótica e hipotireoidismo.

### 17-Hidroxiesteroides Cetogênicos

Fornece uma estimativa da produção do cortisol. Os principais derivados 17-hidroxilados urinários são cortisol, cortisona, 11-desoxicortisol e metabólitos hidrogenados sob a

forma de glicuronídeos. Algumas drogas podem interferir no resultado: espironolactona, clordiazepóxido, clorpromazina, reserpina, fenobarbital, fenitoína e carbamazepina. É utilizado como teste de triagem de hipercortisolismo. Pode ser realizado após supressão com dexametasona, a critério médico.

Níveis urinários elevados ocorrem na hiperfunção adrenocortical, hiperplasia adrenal por deficiência de 11-hidroxilase, hipertireoidismo, obesidade e pancreatite.

Algumas situações clínicas (hipotireoidismo, jejum prolongado, hiperplasia adrenal por deficiência de 21-hidroxilase, insuficiência renal, hepática, hipofisária ou adrenal) podem acarretar concentrações urinárias baixas.

Sua dosagem não é reprodutível em recém-nascidos com hiperplasia adrenal congênita devido à interferência por esteroides e seus metabólitos que usualmente não estão presentes na urina, mas que são excretados em grandes quantidades nestes pacientes.

## 17-Hidroxipregnenolona

Indicada na investigação da hiperplasia adrenal congênita (HAC), para diagnóstico da deficiência da  $3\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase ( $3\beta$ -HSD), forma extremamente rara de HAC (1:300.000, menos de 1% das HAC). A  $3\beta$ -HSD permite a formação da 17-hidroxiprogesterona a partir da 17-hidroxipregnenolona e da progesterona a partir da pregnenolona. A deficiência da  $3\beta$ -HSD impede a formação de toda a linhagem mineralocorticoide e glicocorticoide, e direciona à produção de andrógenos de atividade biológica limitada, levando à ambiguidade sexual. Nestes casos, o cortisol e mineralocorticoides são diminuídos, 17-hidroxipregnenolona e pregnenolona encontram-se elevadas e 17-hidroxiprogesterona e progesterona estão também reduzidas. Manifestações mais discretas (deficiências enzimáticas parciais), geralmente de aparecimento mais tardio, têm sido descritas com grande frequência.

A deficiência da 17-alfa-hidroxilase, uma forma mais rara ainda de HAC, também pode ser investigada utilizando as dosagens de pregnenolona, progesterona, 17-hidroxipregnenolona e 17-hidroxiprogesterona. Na deficiência da 17-alfa-hidroxilase, os dois primeiros hormônios encontram-se elevados e os dois últimos em níveis baixos.

## 17-OH-Progesterona

A 17-OH-Progesterona (17OHP), é um esteroide intermediário na biossíntese dos glicocorticoides, andrógenos e estrógenos, produzido pelas gônadas e supra-renais. Sintetizada a partir da progesterona, é metabolizada em androstenediona e 11-desoxicortisol.

É o principal marcador da deficiência da 21-hidroxilase, causadora da forma mais comum de hiperplasia adrenal congênita. Este defeito resulta em deficiência na síntese do cortisol e aldosterona, com excesso dos hormônios androgênicos. As manifestações clínicas dependem do grau de deficiência e podem ocorrer ao nascimento ou apenas tardiamente, na puberdade ou vida adulta.

Ao nascimento, os valores de 17OHP normalmente encontram-se elevados, normalizando-se rapidamente na primeira semana de vida. Contudo, em ensaios isentos da etapa de extração em solvente orgânico, crianças de baixa idade, particularmente até 6 meses, podem apresentar valores elevados de 17OHP sem correlação com o quadro clínico, devido a interferências analíticas por outros esteroides circulantes.

A deficiência parcial de 17OHP pode ser confirmada através de sua dosagem após estímulo com ACTH sintético (cortrosina). A 17OHP encontra-se elevada, também, na deficiência da 11-beta-hidroxilase, porém em menor intensidade.

## 25-Hidroxivitamina D

O termo vitamina D representa a vitamina D2 (ergocalciferol) e D3 (colecalfiferol). A vitamina D é obtida através da dieta, ergocalciferol (vitamina D2) e colecalfiferol (vitamina D3), ou sintetizada na pele exposta à radiação ultravioleta (vitamina D3) através da conversão do 7-deidrocolesterol na epiderme. Para exercer suas diversas funções fisiológicas, a vitamina D (D2 e D3) deve ser convertida em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D2 e 25(OH)D3, respectivamente], que ocorre no fígado, e então, na sua forma ativa, 1,25-diidroxivitamina D2 e D3 [1,25(OH)2D], principalmente nos rins.

A 25-hidroxivitamina D (25OHD) representa a principal forma de transporte e reserva corporal da vitamina D, sendo estocada no tecido adiposo. O melhor marcador para avaliar a suficiência de vitamina D no indivíduo é a dosagem da 25OHD. Apesar de não ser o hormônio ativo, é o metabólito mais estável da vitamina D, tem uma meia-vida aproximada de três semanas e sua concentração depende exclusivamente da concentração de seu substrato, a vitamina D. Além disso, tem concentrações mil vezes maiores que a 1,25(OH)2D, sendo seu precursor imediato. Esta última tem a meia-vida curta de 4 a 6 horas e sua conversão enzimática é altamente e finamente regulada pelo PTH, fósforo, cálcio e FGF23. Os níveis de 1,25(OH)2D usualmente encontram-se normais ou até mesmo elevados na insuficiência de vitamina D (como resultado do hiperparatireoidismo secundário) e, portanto, sua utilidade limita-se ao diagnóstico diferencial das síndromes hipercalcêmicas e doenças inatas ou adquiridas do metabolismo da 25OHD.

O intervalo de referência populacional para a 25OHD varia amplamente dependendo da etnia, idade, localização geográfica da população estudada e estação do ano da coleta. Valores diminuídos de 25OHD são associados com insuficiência dietética de vitamina D, doença hepática, má absorção, exposição ao sol inadequada e síndrome nefrótica. Valores aumentados de 25OHD são associados à intoxicação por vitamina D exógena.

## Acetilcolina, Anticorpo Bloqueador do Receptor

São utilizados para o diagnóstico da Miastenia Gravis (MG). Existem três tipos de anticorpos anti-receptor de acetilcolina: ligadores, bloqueadores e moduladores. Os dois primeiros devem ser utilizados na avaliação dos pacientes com suspeita de MG, pois estão presentes em 99,6% dos pacientes que possuem anticorpos anti-receptor de acetilcolina.

## Acetilcolina, Anticorpo Modulador do Receptor

Devem ser solicitados quando há alta probabilidade de miastenia gravis e ausência de anticorpos ligadores e bloqueadores do receptor de acetilcolina.

## Ácido 5-Hidroxi-indolacético — 5-HIAA

O 5-HIAA é o principal metabólito da serotonina, sendo excretado na urina e utilizado no diagnóstico e monitorização de tumores carcinóides (tumores neuroendócrinos que se originam principalmente nos tratos respiratórios e gastrintestinais). Normalmente, 1% a 3% do triptofano da dieta é metabolizado em serotonina. Entretanto, em pacientes com tumores carcinóides intestinais, essa conversão chega até a 60%.

Alimentos ricos em serotonina devem ser evitados antes e durante a coleta, tais como abacate, ameixa, banana, abacaxi, kiwi, melão, tâmara, beringela, picles, nozes e tomate. Alguns medicamentos também podem interferir no resultado do exame e são método-dependentes: levodopa, imipramina, ácido di-hidrofenoilacético, metildopa,

antidepressivo IMAO, morfina, acetaminofeno, ácido acético, salicilatos, formaldeído, isoniazida, fenotiazinas, reserpina, xaropes com glicerilguaicolato e naproxeno.

As concentrações do 5-HIAA podem estar normais em pacientes com tumores carcinoides não metastáticos ou com síndrome carcinoide particularmente sem a presença de diarreia. Alguns pacientes com síndrome carcinoide excretam ácidos indólicos não hidroxilados que não são medidos pelo teste do 5-HIAA. Pacientes com doença renal podem ter níveis falsamente baixos de 5-HIAA.

O 5-HIAA encontra-se aumentado nos pacientes com má-absorção que possuem níveis aumentados de metabólitos urinários do triptofano (doença celíaca, espru tropical, Doença de Whipple, fibrose cística, etc.), em pacientes com obstrução crônica do trato intestinal e alguns pacientes com tumores de ilhota não carcinoides.

Seus níveis exibem uma correlação ruim com a gravidade da doença. Níveis aumentados são observados, também, na gravidez, ovulação e estresse.

## Ácidos Biliares

A quantificação de ácidos biliares no sangue é utilizada para a avaliação da função hepática, antes do aparecimento dos sinais clínicos de doença avançada como icterícia. É um indicador da melhora histológica hepática em pacientes com hepatite crônica C, que estão respondendo ao tratamento com interferon. Marcador de colestase intra-hepática na gravidez.

## Ácido Cítrico, Dosagem

Importante na avaliação da calculose urinária. O citrato inibe a formação de cálculos urinários por formar complexos solúveis com cálcio. Baixas concentrações de citrato urinário são consideradas fator de risco para a formação da calculose.

Alguns distúrbios metabólicos, com reduções do pH intracelular (ex. acidose metabólica, aumento da ingestão de ácidos, hipocalemia ou hipomagnesemia) e lesões tubulares renais, estão associados às baixas concentrações. O consumo excessivo de proteína e dieta rica em sódio também são causas de hipocitratúria.

A hipocitratúria pode ocorrer de forma isolada ou associada à hipercalcúria, hiperuricosúria, hiperossalúria e distúrbios intestinais. O citrato administrado via oral, leva a um aumento na reabsorção tubular renal de cálcio, promovendo hipocalciúria. A elevação do pH urinário, que acompanha a administração de citrato, aumenta a solubilização do ácido úrico. A suplementação de citrato reduz a taxa de formação de novos cálculos e o crescimento dos cálculos já existentes.

## Ácido Fólico

O ácido fólico atua na maturação das hemácias e participa do processo de síntese das purinas e pirimidinas, componentes dos ácidos nucleicos. Aproximadamente 20% do ácido fólico absorvido diariamente são provenientes de fontes dietéticas, o restante é sintetizado por microrganismos intestinais.

Seus níveis séricos caem poucos dias após redução de sua ingestão alimentar e podem ser baixos mesmo com estoques teciduais normais. Os níveis de ácido fólico nas hemácias são menos sujeitos a mudanças dietéticas recentes.

A deficiência do ácido fólico é quase sempre consequência de ingestão insuficiente e está presente em cerca de um terço das mulheres grávidas, na maioria dos alcoólatras crônicos, nas pessoas que cumprem dietas pobres em frutas e vegetais e nas pessoas com distúrbios absorptivos do intestino delgado. Outras causas de baixas concentrações de folato sérico são doenças hepáticas, anemias hemolíticas, neoplasias e alguns erros

inatos do metabolismo. Sua concentração pode estar reduzida com o uso de contraceptivo oral. O folato deteriora-se quando exposto à luz e pode estar falsamente elevado em casos de hemólise. Flutuações significantes ocorrem com a dieta e pode resultar num folato sérico normal em um paciente deficiente. Deficiência grave de ferro pode mascarar a deficiência do folato. A determinação de níveis baixos de ácido fólico nas hemácias indica ou uma deficiência verdadeira de ácido fólico, ou uma deficiência de vitamina B12, que é necessária para a penetração tecidual do folato.

A concentração de ácido fólico nas hemácias é considerada o indicador mais seguro do status do folato, pois ele é muito mais concentrado nas hemácias do que no soro. Podem-se encontrar valores elevados de folato sérico e hemático no hipertireoidismo.

## Ácidos Graxos Livres – NEFA

Os ácidos graxos elevam-se após uma refeição rica em gordura. A fração não esterificada é denominada livre. Encontra-se elevado na obesidade.

Níveis anormalmente elevados são associados ao diabetes descompensado e com condições que envolvem liberação excessiva de hormônios lipolíticos tais como epinefrina, norepinefrina, glucagon, tirotropina e adrenocorticotropina.

Para sua avaliação é necessário um jejum de 12 a 14 horas. Entretanto, no jejum muito prolongado, os ácidos graxos livres podem elevar-se em até 3 vezes. Para coleta, deve-se abster do álcool por pelo menos 24 horas.

## Ácido homogentísico, Pesquisa na Urina

O ácido homogentísico é um intermediário no metabolismo da tirosina. Na alcaptonúria, há acúmulo desse ácido devido a um defeito na enzima homogentisato dioxidase, que é expressa principalmente no fígado e nos rins. Devido ao fato de o ácido homogentísico ser um agente redutor muito forte, ele pode ser detectado na urina utilizando reações de oxirredução que produzem produtos coloridos. São interferentes nesse exame: uso de medicamentos como aspirina, L-dopa e ácido ascórbico, além de altas concentrações de cetona e creatinina na urina.

## Ácido Homovanílico — HVA

O ácido homovanílico (HVA) é o principal metabólito terminal da dopamina e encontra-se tipicamente elevado em pacientes com tumores secretores de catecolaminas (neuroblastoma, feocromocitoma e outros tumores da crista neural). Sua excreção pode ser intermitente.

Tem utilidade no rastreamento de tumores secretores de catecolaminas - particularmente em crianças, na monitorização terapêutica do neuroblastoma e no rastreamento de pacientes com possíveis erros inatos do metabolismo das catecolaminas, onde o HVA pode estar aumentado ou reduzido dependendo da deficiência enzimática.

Cerca de 95% dos pacientes com neuroblastoma apresentam níveis elevados de HVA e/ou ácido vanilmandélico (VMA), os quais devem ser solicitados em conjunto. Níveis elevados também são encontrados no feocromocitoma, ganglioneuroblastoma, uso de L-Dopa e deficiência da dopamina beta-hidroxilase, como ocorre na Síndrome de Riley-Day. Níveis reduzidos de HVA podem sugerir deficiência da monoamino-oxidase A.

Aproximadamente 20% dos pacientes com elevação do HVA não têm neuroblastoma. Concentrações podem sofrer interferências de alguns alimentos, tabaco, álcool etílico e medicamentos (descongestionantes nasais, broncodilatadores, metildopa, tetraciclina, clorpromazina, quinidina, aspirina, dissulfiram, reserpina, piridoxina e levodopa).

## Ácido Lático — Lactato

Intermediário do metabolismo dos carboidratos, sendo o principal metabólito do glicogênio, em anaerobiose.

Valores elevados são encontrados em situações de hipóxia (choque, hipovolemia, insuficiência respiratória), alterações metabólicas (cetoacidose diabética, erros inatos do metabolismo, doença hepática grave, miopatias, infecções, insuficiência renal e hepática, doenças malignas sistêmicas) e exposição a toxinas e drogas como etanol, metanol, etilenoglicol, nitroprussiato, barbitúricos, biguanidas e salicilatos.

Exercícios extenuantes podem levar a aumentos de sua concentração de 10 a 15 vezes em poucos segundos.

Ocorrem variações de concentração no jejum e no pós-prandial, com elevação após alimentação.

Níveis elevados de ácido lático no líquor são encontrados na meningite bacteriana, ao contrário da meningite viral, onde níveis normais são usualmente encontrados.

## Ácido Oxálico - Oxalato

A determinação do ácido oxálico é útil na avaliação da nefrolitíase, da hiperoxalúria primária e da intoxicação sistêmica pelo oxalato e seus sais. Os cálculos de oxalato são comuns no trato urinário e a excreção urinária deste analito é um preditor de nefrolitíase.

A hiperoxalúria é detectável em cerca de 30% dos pacientes com cálculos urinários compostos por oxalato. A dieta e o uso de ácido ascórbico podem alterar os resultados.

Hiperoxalúria pode decorrer de má absorção intestinal, doenças inflamatórias intestinais, pós-operatórios de bypass intestinal, intoxicação por etilenoglicol e ingestão insuficiente de cálcio. A amostra de urina para dosagem do oxalato não deve ser coletada durante o período de cólica renal.

O oxalato sérico é normalmente derivado do ácido oxálico da dieta e do metabolismo do ácido ascórbico e da glicina. No entanto, ácido oxálico e seus sais estão presentes também em produtos de limpeza e de clareamento. A intoxicação sistêmica é caracterizada por efeitos corrosivos, lesão renal e diminuição dos níveis de cálcio, com choque e convulsões. O oxalato sérico também pode estar aumentado na hiperoxalúria primária, uma alteração genética que resulta em aumento dos níveis sérico e urinário de ácido oxálico.

## Ácido Úrico, Dosagem

Sangue

O ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas. A hiperuricemia, definida como concentração de ácido úrico acima de 7,0 mg/dL em homens e 6,0 mg/dL em mulheres, é um fator de risco para o desenvolvimento de gota. Pode ser causada ou pelo aumento da síntese ou pela redução da excreção renal de ácido úrico. As causas primárias associadas com hiperprodução podem ser idiopáticas ou vinculadas a erros inatos do metabolismo. As causas secundárias devem-se ao aumento da ingestão de alimentos ricos em purina, situações com elevado turnover de ácidos nucleicos (leucemia, mieloma, quimioterapia), psoríase, etilismo, etc. Redução da excreção de ácido úrico pode ser idiopática ou secundária à insuficiência renal crônica, aumento da reabsorção renal, salicilatos e diuréticos tiazídicos. Somente 10% dos pacientes com hiperuricemia desenvolverão gota.

Hipouricemia, definida como concentração de ácido úrico inferior a 2 mg/dL, pode ser

encontrada na dieta pobre em purinas e proteínas, tubulopatias renais, porfiria intermitente aguda, uso de medicamentos (tetraciclina, alopurinol, altas doses de aspirina, corticoide, indometacina, metotrexato, metildopa, verapamil), doses maciças de vitamina C, intoxicação por metais pesados, dentre outras.

Urina

Cerca de 75% é eliminado pelos rins e 25% pelo intestino. Usualmente realiza-se avaliação da excreção na urina de 24 horas, mantendo-se a dieta habitual. Esta dosagem é útil em pacientes com cálculos urinários para identificação daqueles com excreção urinária de urato aumentada. Álcool causa diminuição do urato urinário, portanto deve-se restringir sua ingestão na avaliação. Aspirina e outros anti-inflamatórios, vitamina C, diuréticos e varfarina podem interferir no resultado.

Líquido sinovial

Deve ser feito em paralelo com a dosagem no sangue. Valores mais baixos que o do sangue, em coleta concomitante à do líquido sinovial, indicam doença inflamatória não gotosa.

## Ácido Vanilmandélico

O ácido vanilmandélico (VMA) é o principal metabólito da epinefrina e norepinefrina.

Encontra-se elevado em situações com elevada produção de catecolaminas como no feocromocitoma, ganglioneuroblastoma, neuroblastoma e ganglioneuroma, sendo útil para rastreamento e monitorização. O VMA urinário está aumentado em 90% ou mais dos pacientes com neuroblastoma, mas concentrações normais não excluem seu diagnóstico. Apresenta sensibilidade e especificidade inferior à dosagem de metanefrinas ou catecolaminas na investigação do feocromocitoma. A exatidão diagnóstica é melhor quando duas ou três determinações são realizadas.

Vários medicamentos e alimentos podem interferir na sua determinação. Os inibidores da monoamino oxidase diminuem a excreção de VMA. São, também, causas de falso-negativo o uso de clofibrato, metildopa, dissulfiram. Resultados falso-positivos podem decorrer da ingestão de clorpromazina, levodopa, broncodilatadores, ácido nalidíxico. Aspirina, piridoxina, amoxicilina, carbidopa, reserpina, propranolol são exemplos de outros medicamentos que podem interferir na dosagem do VMA.

A análise de amostra de urina de 24 horas é o exame preferencial, devido à variação circadiana, com pico pela manhã e diminui à noite. A creatinina deve ser determinada para assegurar a adequada coleta.

## ACTH

O ACTH (hormônio adrenocorticotrófico ou corticotropina), o principal estimulador da produção de cortisol adrenal, é sintetizado pela hipófise em resposta ao CRH (hormônio liberador da corticotropina) liberado pelo hipotálamo. Os níveis de cortisol e ACTH plasmático exibem picos (6 a 8 horas da manhã) e vales (21 a 23 horas). Gravidez, ciclo menstrual e estresse aumentam a secreção de ACTH.

Sua dosagem tem importância na avaliação de desordens do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Encontra-se elevado na Doença de Cushing (origem hipofisária), Doença de Addison, hiperplasia adrenal congênita, Síndrome de Secreção Ectópica do ACTH e Síndrome de Nelson. Para distinguir algumas destas causas de elevação do ACTH, testes funcionais podem ser úteis.

O ACTH basal pode estar diminuído nos casos de adenoma e carcinoma adrenais, além de insuficiência adrenal secundária e panhipopituitarismo. Uma única determinação pode estar dentro dos limites da normalidade em pacientes com produção excessiva (Doença de Cushing) ou deficiência limítrofe. Raramente, em casos de síndrome ectópica



do ACTH, o mesmo pode ser biologicamente ativo, mas não detectado pelo ensaio. Pacientes em uso de glicocorticoide exógeno podem ter níveis suprimidos de ACTH com cortisol aparentemente elevado, devido à reação cruzada com o imunoensaio do cortisol. O ACTH é instável no sangue e o tratamento adequado da amostra é importante para sua correta quantificação.

## Adenosina Deaminase (ADA)

ADA é uma enzima que catalisa a conversão da adenosina à inosina, participando do processo de diferenciação e proliferação de linfócitos. Níveis elevados de ADA são indicadores indiretos de tuberculose meníngea, pericárdica e peritoneal. No líquido pleural, tem sensibilidade de 99% para diagnóstico de tuberculose. No líquido pericárdico, tem sensibilidade de 99% e especificidade de 83%. No líquido ascítico, tem sensibilidade de 95% e especificidade de 96%. A dosagem da ADA no soro não tem valor diagnóstico. Resultados falso-negativos podem ocorrer em pacientes com AIDS. Níveis elevados também podem ser encontrados em infecções bacterianas, criptocócicas e neoplasias. Esta dosagem não substitui a biópsia no diagnóstico de tuberculose.

## Adiponectina

A adiponectina é um hormônio peptídico, produzido pelos adipócitos, que parece atuar como um potencializador da insulina no tecido adiposo, com importância no controle da glicemia. Evidências mostram que expressão reduzida de adiponectina tem sido associada à resistência à insulina. Seus níveis séricos são inversamente proporcionais ao Índice de Massa Corporal (IMC), estando diminuídos em obesos e aumentados com a perda de peso.

## Adrenal, Anticorpo

A insuficiência adrenal primária crônica (Doença de Addison) é causada, principalmente, por uma destruição autoimune do córtex da adrenal e é caracterizada pela presença de autoanticorpos no soro. Ocorre esporadicamente ou em associação com outras doenças endócrinas autoimunes que, juntas, compreendem a Síndrome Poliglandular Autoimune tipo I ou tipo II.

A 21-hidroxilase é o principal autoantígeno reconhecido pela imunofluorescência e tem sido considerado o mais importante associado à doença autoimune da glândula suprarrenal.

## Aldolase

A determinação sérica da enzima aldolase pode ser útil na avaliação diagnóstica das doenças musculares primárias. Níveis elevados são encontrados nas atrofia neuromusculares e miopatias inflamatórias idiopáticas. Eventualmente pode ser a única enzima muscular a se elevar na polimiosite/dermatomiosite. As doenças hepáticas, a pancreatite, o infarto do miocárdio e as neoplasias também podem cursar com aumento dos níveis séricos de aldolase.

## Aldosterona

A aldosterona é o principal mineralocorticoide e é produzida pelo córtex da glândula

adrenal. Estimula o transporte de sódio através da membrana celular, particularmente no túbulo renal distal onde o sódio é trocado por hidrogênio e potássio. Secundariamente, a aldosterona é importante na manutenção da pressão e volume sanguíneos. A sua produção é regulada primariamente pelo sistema renina-angiotensina. Do mesmo modo, concentrações elevadas de potássio no plasma também estimulam sua síntese. Sob condições fisiológicas, o ACTH não é um fator importante na regulação de sua secreção.

Sua dosagem, particularmente associada à dosagem simultânea de atividade plasmática de renina (APR), é utilizada na investigação do hiperaldosteronismo primário (adenoma ou carcinoma adrenal, hiperplasia adrenal cortical) e secundário (doença renovascular, depleção de sal, sobrecarga de potássio, insuficiência cardíaca, cirrose com ascite, gravidez, síndrome de Bartter). A razão aldosterona (ng/dL)/APR (ng/mL/hora) elevada é um teste de rastreamento positivo que indica testes adicionais diagnósticos.

Elevações da aldosterona ocorrem no hiperaldosteronismo primário e secundário, dieta pobre em sódio, gravidez e Síndrome de Bartter.

Reduções são observadas em alguns casos de hiperplasia adrenal congênita, deficiência de síntese, dieta rica em sódio, Doença de Addison, Síndrome de Turner, diabetes mellitus e no hipoaldosteronismo hiporreninêmico.

O sistema renina-angiotensina responde rapidamente a vários estímulos fisiológicos, tornando uma medida randômica de aldosterona, isolada, de pouco valor diagnóstico. Alguns medicamentos interferem na relação aldosterona/APR e devem ser suspensos a critério médico.

## Alfa-1-Antitripsina

A alfa -1 antitripsina (AAT) é uma proteína sintetizada no fígado, da classe das serpinas, cuja principal função é a inibição da enzima proteolítica elastase. A AAT é codificada pelo gene PI, MIM +107400. Mais de 100 variantes alélicas desse gene já foram descritas, das quais a mais comumente associada com deficiência grave de AAT é o alelo Z. A deficiência de AAT é uma condição genética relativamente comum, afetando 1 em cada 2000 a 5000 indivíduos, e que predispõe a enfisema pulmonar de início precoce e doença hepática crônica. Indivíduos com níveis séricos de AAT abaixo de 57 mg/dL são considerados portadores de deficiência grave de AAT, com alto risco de desenvolver enfisema pulmonar. O diagnóstico laboratorial da deficiência grave de AAT é feito pela demonstração de nível sérico diminuído de AAT (abaixo de 50 a 80 mg/dL), associado a alterações genotípicas e fenotípicas características. A deficiência secundária de AAT pode ocorrer nas doenças hepáticas e no contexto das doenças que evoluem com hipoproteinemia, como enteropatia perdedora de proteínas e síndrome nefrótica. Níveis elevados de AAT podem ser encontrados na resposta de fase aguda, na gravidez e na terapia com estrógenos ou corticoides.

## Alfa-1-Antitripsina Fecal

Por ser uma proteína resistente à degradação pelas enzimas digestivas, a alfa-1-antitripsina é utilizada como marcador da presença de proteínas séricas no trato gastrointestinal. Desta forma, é um teste útil para o diagnóstico da enteropatia perdedora de proteínas.

## Alfa-1-Glicoproteína Ácida

A alfa1-glicoproteína ácida (AGP) é uma proteína de fase aguda sintetizada no fígado, sendo o principal constituinte da fração mucoproteínas do plasma. Aumentos de três a

quatro vezes nos níveis séricos da AAGP podem ser observados em processos inflamatórios, infecciosos e neoplásicos, com normalização após a resolução ou remissão da doença subjacente. A AAGP é considerada por alguns autores como o melhor marcador de atividade da retocolite ulcerativa e febre reumática. Níveis diminuídos ocorrem na síndrome nefrótica, gravidez, terapia com estrógenos e enteropatia perdedora de proteínas. A dosagem de AAGP substitui com vantagens a dosagem de mucoproteína por ser mais específica e apresentar maior reprodutibilidade.

## Alfa-2-Macroglobulina

Útil para avaliação de pacientes com síndrome nefrótica e pancreatite. Níveis elevados de alfa-2-macroglobulina são observados na síndrome nefrótica, cirrose hepática e diabetes. Na pancreatite aguda, níveis diminuídos estão relacionados com pior prognóstico.

## Alfa-Fetoproteína

Importante glicoproteína do plasma fetal, encontrada na região alfa-1 na eletroforese. Produzida em grandes quantidades durante a fase embrionária, tem sua síntese reduzida rapidamente após o nascimento. Níveis muito baixos são normalmente encontrados em adultos (não grávidas).

Está aumentada no carcinoma hepatocelular, tumores testiculares, carcinoma embrionário, teratocarcinoma e coriocarcinoma.

Sua dosagem pode ser utilizada para acompanhamento pós-cirúrgico e avaliação da resposta à quimioterapia, para detecção de recidivas e no diagnóstico diferencial de lesões primárias e secundárias do fígado. É recomendada sua realização a cada 6 a 12 meses, juntamente com ultrassom de fígado, nos portadores de cirrose por hepatite B ou C, devido ao alto risco destes pacientes desenvolverem hepatocarcinoma.

Alfa-fetoproteína elevada no soro materno, colhido entre 16 e 18 semanas, leva ao diagnóstico de defeitos do tubo neural (ex: espinha bífida e anencefalia) em um grande número de acometidos, mas não em todos os casos. Algumas anormalidades cromossômicas, como a trissomia do 21 (Síndrome de Down) e do 18 (Síndrome de Edwards) a sua concentração no soro materno.

A alfa-fetoproteína não é tão sensível para a detecção de espinha bífida no terceiro trimestre. Pode ser coletada da 15ª a 21ª semanas de gestação. O teste triplo para avaliação do risco de Síndrome de Down é composto da alfa-fetoproteína no soro materno, hCG e estriol.

A alfa-fetoproteína no líquido amniótico é realizada após o rastreamento materno positivo, também pode ser feita quando a história materna ou familiar é positiva para defeito no tubo neural. A predição do defeito do tubo neural pode ser aferida mais precisamente com a dosagem da alfa-fetoproteína no líquido amniótico do que no soro.

**Alzheimer, Biomarcadores na Doença**

Consistem na dosagem, no líquido, das proteínas beta amiloide 1-42 (AB 1-42), tau total e tau fosforilada. Úteis para o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer (DA), diagnóstico diferencial entre DA e doença de Creutzfeldt-Jakob e diagnóstico diferencial entre DA e demência frontotemporal, DA e demência por corpúsculos de Lewy e DA e demência vascular. O aumento da proteína tau total e tau fosforilada associado à diminuição de AB 1-42 é sugestivo de DA. A sensibilidade e especificidade da combinação entre níveis diminuídos de AB 1-42 e níveis elevados de tau total é de 86,5% e 83,7%, respectivamente, quando se compara pacientes com DA e pacientes com outras causas de demência. A presença desse padrão de alteração dos biomarcadores em pacientes com deficiência cognitiva leve é considerado um fator de

risco para progressão para DA.

## Amilase

### Sangue

Enzima excretada pelo pâncreas, sensível no diagnóstico de pancreatite aguda. Eleva-se após algumas horas do início da dor abdominal e persiste por 3 a 4 dias. Valores três a cinco vezes acima do nível normal são considerados significativos.

Em alguns casos, deve ser determinada simultaneamente à lipase, que possui meia-vida mais prolongada, maior sensibilidade e especificidade que a amilase plasmática.

A gravidade da pancreatite é independente dos níveis de amilase e lipase à admissão.

Causas de elevação das enzimas pancreáticas incluem: pancreatite crônica; pseudocisto e abscesso pancreático; neoplasias intra e peripancreáticas; trauma abdominal; obstrução ou semi-obstrução do ducto pancreático por cálculo, parasitas e tumores; e edema da papila duodenal. Obstruções temporárias podem causar elevações transitórias da amilase.

Níveis elevados também são encontrados em tumores periampulares, caxumba, úlcera péptica perfurada, obstrução e infarto intestinal, colecistopatias sem pancreatite, cirrose hepática, aneurisma de aorta, apendicite, queimaduras e choque, cetoacidose diabética, carcinoma de esôfago, pulmão e ovário. Elevações moderadas são observadas em gestações normais e elevações significativas na presença de abscessos tubo-ovarianos, gravidez ectópica, e uso de inúmeras drogas como colinérgicos, meperidina, morfina, cimetidina, glicocorticoides, hidroclorotiazida, isoniazida, ácido valproico e outras.

Hipertrigliceridemia pode causar resultados falsamente baixos.

Macroamilase é um complexo formado pela amilase e uma proteína de alto peso molecular. A macroamilasemia é caracterizada por pequeno aumento persistente da amilase plasmática, com amilase urinária normal, sem significado clínico.

O fracionamento das isoenzimas permite distinguir a porção pancreática da salivar.

### Urina

Utilizada juntamente com a dosagem sérica no diagnóstico de pancreatite.

Na macroamilasemia, encontramos amilase ligada a uma proteína de alto peso molecular determinando níveis séricos aumentados e níveis urinários normais, sem significado patológico.

### Clearance de amilase

É utilizado no diagnóstico da macroamilasemia, na qual encontramos clearance de amilase baixo.

### Líquidos ascítico e pleural

Níveis elevados de amilase nos líquidos pleural e ascítico estão associados a pancreatite, ruptura de esôfago e adenocarcinomas de pulmão e ovário.

Níveis no líquido ascítico três vezes maiores que no soro são indicativos de pancreatite.

Em 10% dos casos de pancreatite, os níveis de amilase no soro e líquido ascítico são normais.

## Amiloide A

A amiloide A é uma proteína de fase aguda, com cinética similar, porém mais sensível que a proteína C-reativa. Níveis elevados de amiloide A são úteis para diferenciar entre infecções bacterianas e virais, e são um indicador precoce de rejeição de transplante.

### Aminoácidos, Cromatografia Quantitativa

A cromatografia quantitativa de aminoácidos é um exame útil na investigação dos erros

inatos do metabolismo (EIM), mais especificamente os EIM intermediário (as aminoacidopatias e alguns defeitos do ciclo da ureia) que geralmente cursam com intoxicação aguda e recorrente ou crônica e progressiva. Dentre as indicações desse exame incluem atraso no desenvolvimento neuropsicomotor progressivo, distúrbio de comportamento, retardo no crescimento, hipotonia, microcefalia, vômitos recorrentes, acidose metabólica, hiperamonemia, hepatomegalia, icterícia, odor anormal, torpor e coma, além de monitorização do tratamento de EIM. Na interpretação dos resultados da cromoatografia quantitativa de aminoácidos, devem ser consideradas variações neonatais transitórias (hipertirosinemia, cistinúria, lisinúria transitórias), erro alimentar (dieta hiperproteicas, por exemplo), variações circadianas de até 30% (podem ser encontradas concentrações séricas mais elevadas à tarde e mais baixas pela manhã), além de interferentes no ensaio como ácido ascórbico, aspartame, aspirina, sulfametoxazol/trimetoprima, anticoncepcionais orais, glicose, indometacina, insulina, progesterona, testosterona, valproato, gravidez, infecções agudas e diabetes descompensado.

## Amônia

A amônia (NH<sub>3</sub>) circulante origina-se da ação de enzimas bacterianas nos aminoácidos presentes no conteúdo do intestino delgado e grosso. Metabolismo da NH<sub>3</sub> ocorre no ciclo da ureia.

Excluindo as variáveis pré-analíticas, as principais causas de hiperamonemia são os erros inatos do metabolismo e a insuficiência hepática. Aumentos de amônia plasmática também são encontrados na Síndrome de Reye, tabagismo, terapia de hiperalimentação, nutrição parenteral total, infecção urinária, neonatos normais (transitória), uso de valproato de sódio, sangramento gastrointestinal, choque, hipovolemia, miopatias mitocondriais, asfíxia perinatal, insuficiência cardíaca congestiva e infecção por bactéria urease-positiva.

Usada na avaliação de neonatos com náuseas, vômitos e quadro neurológico sem causa definida.

Redução dos níveis de amônia plasmática é encontrada na hiperornitinemia.

Extremo rigor é necessário na coleta para que não ocorram elevações espúrias. O resultado da amônia deve ser interpretado tendo em vista a possibilidade de alterações decorrentes de variáveis pré-analíticas (coleta, transporte, tabagismo, hemólise).

Fumantes: o paciente deve abster-se do fumo 12 horas antes da coleta.

## AMP Cíclico

O AMP cíclico é um segundo mensageiro intracelular que atua como um efetor na ação de alguns hormônios peptídicos, incluindo o PTH. No hiperparatireoidismo primário observa-se elevação do AMP cíclico, mas seu uso tem sido substituído pelos ensaios atuais de PTH, que são mais específicos. O aumento do AMP cíclico urinário é observado também em portadores de tumores com hipercalcemia da malignidade. A dosagem do AMP cíclico é útil na avaliação do pseudo-hipoparatiroidismo, um grupo de distúrbios caracterizados por níveis elevados ou normais de PTH, resistência à ação do PTH e hipocalcemia.

## ANCA - Neutrófilos, Anticorpos

Os anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) reagem com antígenos presentes nos grânulos do citoplasma dos neutrófilos e monócitos, e são utilizados no auxílio

diagnóstico dos pacientes com suspeita de vasculites necrotizantes sistêmicas de pequenos vasos e suas formas limitadas.

Estes anticorpos são detectados em duas etapas: uma etapa de triagem pela técnica de imunofluorescência indireta utilizando como substrato neutrófilos de doadores saudáveis, e uma etapa confirmatória pela técnica de ELISA para definição da especificidade do autoanticorpo (PR3 ou MPO-ANCA), que são os antígenos de importância nas vasculites sistêmicas de pequenos vasos.

Basicamente, podem ser identificados dois padrões de fluorescência de ANCA:

C-ANCA: caracterizado pela presença de fluorescência citoplasmática granular difusa com acentuação central característica dos neutrófilos fixados pelo etanol. O antígeno em 90% dos casos é a proteinase 3 (PR3) e em 10% dos casos é a mieloperoxidase (MPO). Este padrão está fortemente associado à granulomatose com poliangeíte (GPA, anteriormente denominada Granulomatose de Wegener), podendo ocorrer também na poliangeíte microscópica e granulomatose eosinofílica com poliangeíte (síndrome de Churg- Strauss). Os níveis de ANCA são úteis na monitorização da atividade da doença, sendo positivo em mais de 90% dos indivíduos com GPA ativa e em apenas 30% dos pacientes com doença inativa. Apresenta especificidade de 80% a 100%. Há também um padrão denominado C-ANCA atípico, caracterizado por fluorescência citoplasmática homogênea difusa sem acentuação central, associado a infecções crônicas, doença intestinal inflamatória e outras doenças autoimunes, cujo antígeno é a BPIP-ANCA: apresenta-se como fluorescência citoplasmática perinuclear, com ou sem extensão nuclear. Este padrão é um artefato produzido pela fixação dos neutrófilos pelo etanol, que resulta na migração da mieloperoxidase e outras enzimas dos grânulos citoplasmáticos para a periferia do núcleo da célula. O autoanticorpo é dirigido contra a mieloperoxidase (MPO) e raramente contra a proteinase 3. Amostras com anticorpos anti-MPO, quando avaliadas em lâminas com neutrófilos fixados em formalina, produzem fluorescência citoplasmática semelhante ao C-ANCA, pois a formalina previne a redistribuição do antígeno para o espaço perinuclear. Está relacionado com poliangiíte microscópica, glomerulonefrite necrotizante crescente (pauci-imune) e síndrome de Churg-Strauss. Anticorpos contra outras enzimas citoplasmáticas (elastase, catepsina G, lactoferrina, etc) também podem produzir um padrão similar, sendo encontrados em mais de 80% dos pacientes com retocolite ulcerativa, em 70% dos casos de colangite esclerosante, em 10% a 40% dos pacientes com doença de Crohn, na endocardite bacteriana e fibrose cística. Algumas drogas, como propiltiuracil, podem produzir um padrão semelhante ao P-ANCA, ou resultar num padrão denominado ANCA atípico, que é o resultado da combinação de fluorescência perinuclear e citoplasmática. A fluorescência nuclear ou perinuclear dos neutrófilos pode ocorrer na presença de anticorpos contra DNA, histona e outros constituintes nucleares. Este achado pode ser indistinguível do padrão P-ANCA. Para diferenciar os dois padrões é necessária a realização da pesquisa de FAN/HEp-2, de PR3-ANCA e MPO-ANCA por ELISA.

## Androstenediona

A androstenediona é um hormônio esteroide androgênico produzido predominantemente pela glândula adrenal e sua produção é parcialmente controlada pelo ACTH. É também produzida, independente do ACTH, pelos testículos e ovários. É um corticosteroide intermediário no metabolismo dos andrógenos e estrógenos, produzido a partir da 17-hidroxiprogesterona e dehidroepiandrosterona. É o esteroide produzido em maior quantidade pelas células intersticiais do ovário e, nas mulheres, é a principal fonte precursora da testosterona. Sua produção durante a vida mimetiza a de outros precursores androgênicos.

Suas concentrações aumentam durante o desenvolvimento embrionário com pico,

próximo ao nascimento, em níveis de adultos jovens. Durante o primeiro ano de vida suas concentrações caem rapidamente para valores baixos prepuberais. Com o início da adrenarca, a androstenediona aumenta gradualmente, processo que acelera com o início da puberdade, alcançando níveis de adultos por volta dos 18 anos de idade.

Sua dosagem é utilizada no diagnóstico, diagnóstico diferencial e monitorização terapêutica de hiperandrogenismo (em conjunto com dosagens de outros esteroides sexuais). Encontra-se aumentada nos casos de Síndrome de Cushing, Hiperplasia Adrenal Congênita, Síndrome dos Ovários Policísticos, Hirsutismo Idiopático, tumores ovarianos ou adrenais.

Sua concentração pode estar reduzida na Doença de Addison.

## **Antibiograma, Cultura Automatizados**

O método especifica a suscetibilidade antimicrobiana e determinação da concentração inibitória mínima com ampla variedade de antibióticos. Identifica bactérias gram-negativas fermentadoras e não fermentadoras, cocos gram-positivos, anaeróbios, leveduras e organismos fastidiosos como *Haemophilus* spp e *Neisseria* spp. Detecta cepas produtoras de beta-lactamases e de beta-lactamases de espectro ampliado (ESBL). Determina se há sinergismo entre penicilinas e aminoglicosídeos nas infecções graves pelo *Enterococcus* spp.

## **Anticoagulante Lúpico**

Os Anticoagulantes Lúpicos (AL) são uma classe heterogênea de imunoglobulinas que, quando persistentes, estão associados com o risco aumentado de eventos trombóticos arteriais e venosos, perdas fetais recorrentes e trombocitopenia. O diagnóstico laboratorial dos anticoagulantes lúpicos está baseado no prolongamento de testes fosfolípido-dependentes que não foram corrigidos com o teste de mistura paciente X pool plasma normal. Os testes laboratoriais empregados incluem triagem e confirmatório através de duas metodologias distintas ( dRVVT e sílica), além do teste de mistura.

## **Anticorpo Inibidor da Ligação de TSH Endógeno - TRAb**

O TRAb é um grupo heterogêneo de imunoglobulinas IgG que se ligam à membrana da célula tireoidiana no receptor de TSH ou próximo a este. Seus efeitos na função tireoidiana são variáveis. Alguns podem estimular o receptor de TSH, enquanto outros não têm efeito ou diminuem a secreção tireoidiana por bloquear a ação do TSH.

Existe ensaio laboratorial para detecção específica do anticorpo estimulador do receptor da tireoide (TSI), porém os ensaios habitualmente disponíveis são do tipo TBII (thyroid-binding inhibiting immunoglobulins), que detectam todos os tipos de anticorpos (estimulador, neutro e inibidor), mas não dão informação quanto à função dos mesmos quando presentes.

Estes anticorpos são encontrados frequentemente no soro de pacientes com doença de Graves ou outras doenças autoimunes da tireoide. Estão presentes em 1% a 2% da população geral, em 6% a 60% dos portadores de tireoidite de Hashimoto e em 70% a 100% dos pacientes com doença de Graves.

É útil no diagnóstico de hipertireoidismo e na avaliação de recidiva da Doença de Graves, uma vez que seus níveis diminuem com o uso de drogas antitireoidianas. Assim, a ausência de TRAb após o tratamento para hipertireoidismo sugere menor tendência à recidiva da doença.

Esses anticorpos podem estar presentes, também, em alguns casos de tireoidite de

Hashimoto, tireoidite subaguda, tireoidite silenciosa, e em recém-nascido de mãe portadora de Doença de Graves, devido à transferência feto-placentária destes anticorpos.

## Actina, Anticorpos

Útil no diagnóstico de Hepatite Autoimune (positivo em 80% das hepatites autoimune tipo I). Anticorpo anti-actina é um subgrupo dos anticorpos anti-músculo liso, dirigido contra a F-actina, uma proteína vital e abundante do citoesqueleto celular. Anticorpo antimúsculo liso, com especificidade anti-F-actina é considerado marcador de Hepatite Autoimune.

Antígeno Hepático Solúvel, Anticorpos

São anticorpos altamente específicos para hepatite autoimune, principalmente do tipo 1. Eventualmente, podem ser o único marcador sorológico presente. A presença deste anticorpo tem valor prognóstico, estando associada com necessidade de manutenção de imunossupressão por tempo prolongado e maior frequência de recidivas após suspensão do tratamento.

## Antiestreptolisina O - AEO

Febre reumática aguda (FRA) e glomerulonefrite difusa aguda são as duas complicações não supurativas da infecção pelo estreptococo  $\beta$  hemolítico do grupo A. Geralmente, os sintomas da FRA se desenvolvem no período de 3 a 4 semanas após episódio de amigdalite. A antiestreptolisina O (AEO) elevada indica infecção progressiva por estreptococos beta-hemolíticos. Para o diagnóstico do episódio de febre reumática aguda, é mandatória a confirmação de infecção recente de infecção pelo estreptococo do grupo A. Os valores de referência da AEO podem variar de acordo com a idade, estação do ano, região geográfica e nível sócio econômico da população.

Isoladamente, níveis elevados de AEO não são diagnósticos de febre reumática ou GNDA, indicando apenas infecção estreptocócica precedente. A detecção de aumento progressivo dos valores de AEO em determinações seriadas é mais significativa que em uma única determinação. Nas infecções estreptocócicas, AEO elevada é detectada em 85% das faringites e 30% das piodermites. Na FRA, os níveis de AEO atingem o pico de elevação com 2 semanas após o início do episódio agudo, com declínio gradual até o período compreendido no intervalo de 2 a 4 meses, e normalização após 4 a 6 meses. Na coreia reumática em atividade, os níveis de AEO podem estar dentro do valor de referência. Resultados elevados de AEO podem ocorrer na hipergamaglobulinemia, na presença de fator reumatoide e proteína monoclonal, na artrite idiopática infantil, e nas doenças hepáticas crônicas. Contudo, os valores tendem a ser mais altos na FRA.

## Antidesoxiribonuclease B

Útil para a demonstração de infecção recente por estreptococo  $\beta$  hemolítico do grupo A, em pacientes com suspeita de febre reumática ou glomerulonefrite difusa aguda, particularmente em pacientes com resultados não reagentes de anti-estreptolisina A.

Antígenos Bacterianos, Pesquisa no Líquor

Este método detecta antígenos bacterianos (*Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* grupo A, *Neisseria meningitidis* grupo C, *Neisseria meningitidis* grupo B e *Escherichia coli* k1) no líquido, permitindo diagnóstico rápido de meningites. Entretanto, não substitui o Gram e a cultura. O diagnóstico confirmatório de infecções bacterianas no líquido somente é possível com o



isolamento em cultura. Resultados falso-negativos podem ocorrer, pois a concentração dos antígenos depende do número de bactérias, duração da infecção e presença ou ausência de anticorpos específicos. Resultados negativos também podem ser vistos no início do quadro infeccioso. A sensibilidade dos testes de detecção de antígenos bacterianos varia de 55% a 100%. Ocasionalmente, este método pode ser aplicado a outros líquidos corporais.

## Antioxidantes Totais

Ensaio que mensura todos os antioxidantes presentes no sangue. Os antioxidantes são substâncias químicas que inibem o processo de oxidação de substratos, protegendo os sistemas biológicos de ações potencialmente danosas dos radicais livres.

Antígeno Tumoral da Bexiga - BTA

O teste BTA (Antígeno Tumoral da Bexiga) detecta o fator H do complemento e proteínas relacionadas na urina. Estas proteínas interrompem a cascata do complemento, conferindo vantagens às células tumorais in vivo. Durante o desenvolvimento de tumores uroteliais da bexiga, essas moléculas são liberadas na urina. O teste BTA pode ser semiquantitativo (BTA Stat) ou quantitativo (BTA Trak). Resultados alterados podem ocorrer em casos de litíase urinária, trauma, uso de sonda vesical de demora, processos irritativos da bexiga, infecção do trato urinário e outras doenças gênero-urinárias. Devido à alta taxa de resultados falso-positivos, o teste não é recomendado para triagem ou detecção precoce de câncer de bexiga. Ele pode ser utilizado, juntamente com a cistoscopia, na monitorização dos pacientes acometidos.

## Antitrombina

A Antitrombina é membro da superfamília das serinas inibidoras de proteases, atuando principalmente na inativação da trombina e dos fatores Xa, IXa e XIa. A heparina potencializa a ação da antitrombina em aproximadamente 1000 vezes. O ensaio de atividade da antitrombina baseia-se na medição da atividade residual do fator Xa, num reagente contendo excesso de heparina. A quantidade de Antitrombina é inversamente proporcional à atividade residual de Xa detectada. A deficiência hereditária de antitrombina é uma doença autossômica dominante rara que acomete de 1-2% dos indivíduos com trombose venosa. O diagnóstico da deficiência hereditária de antitrombina requer: a exclusão de causas adquiridas como doenças hepáticas, coagulopatias de consumo, tratamentos com heparina; a reavaliação das dosagens em amostras subsequentes; e estudos familiares.

Anti Xa, Atividade

Exame útil para monitorar e avaliar a concentração de heparina de baixo peso molecular em pacientes em uso deste medicamento.

## Apolipoproteína A-1 e Apolipoproteína B

Anormalidades no metabolismo das lipoproteínas têm importância clínica na aterogênese, obesidade, resistência à insulina e diabetes. As lipoproteínas são partículas que transportam substâncias hidrofóbicas no meio hidrofílico do plasma. As lipoproteínas diferem em seu tamanho, conteúdo lipídico e composição de apolipoproteína. As apolipoproteínas são proteínas multifuncionais que se encontram na superfície das lipoproteínas mantendo sua estrutura e direcionando seu metabolismo através da ligação aos receptores de membrana e regulação da atividade enzimática.

A apolipoproteína A-1 (apo A-I) é o principal componente proteico da partícula HDL.

Participa da remoção do excesso de colesterol dos tecidos, sendo responsável pela ativação da colesterolaciltransferase (LCAT) que esterifica o colesterol plasmático. Sua dosagem é útil para caracterizar baixas concentrações de HDL em indivíduos e famílias. É um fator de proteção contra doenças coronarianas e o acidente vascular cerebral, da mesma forma que o HDL, estando sua concentração baixa em pacientes com doença arterial coronariana. Resultados podem ser baixos, também, em dislipidemias familiares, doenças hepatocelulares, colestase, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica e neoplasias.

A apolipoproteína B (apo B-100) é um grande polipeptídeo, sendo o principal constituinte das partículas VLDL, IDL e LDL, sendo sua concentração um reflexo do número total de partículas aterogênicas na circulação. A maioria da apo B-100 circulante encontra-se na partícula LDL sendo um fator de risco para doença coronariana. Sua dosagem é útil para identificar várias anormalidades lipoproteicas em indivíduos e famílias e pode ser particularmente útil em identificar indivíduos que têm um elevado número de LDL densa, pequena, mas com concentração normal de colesterol LDL. Concentrações podem estar elevadas, também, no diabetes, hipotireoidismo, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, obstrução hepática e síndrome de Cushing.

A concentração plasmática de apo B está positivamente associada, e a de apo A-I inversamente associada, ao risco cardiovascular. Estudos sugerem que as determinações de apo A-I e apo B têm maior poder discriminatório, por apresentarem menores variações analíticas, que HDL e LDL, respectivamente, na definição do risco cardiovascular.

## **Aquaporina 4, Anticorpos IgG**

São anticorpos dirigidos contra a aquaporina 4 (AQP4), que é uma proteína expressa na membrana celular dos astrócitos. Anticorpos anti-AQP4 são marcadores da neuromielite óptica (NMO), doença autoimune inflamatória crônica do sistema nervoso central caracterizada por neurite óptica e mielite transversa, de forma combinada ou isolada. São particularmente úteis no diagnóstico diferencial entre NMO e esclerose múltipla (EM), sendo detectados com frequência de 60 a 90% na NMO (na dependência do método utilizado) e 0% na EM. Apresentam especificidade de 90 a 100%.

## **Aspergillus sp, Anticorpos**

A sorologia é utilizada como método auxiliar no diagnóstico da aspergilose invasiva (pulmonar, meníngea). Teste negativo não exclui a doença. A sorologia é positiva em 90% dos pacientes com aspergilomas e 70% dos casos de aspergilose broncopulmonar alérgica. Pacientes imunocomprometidos, em uso de corticoides e antibióticos tendem a ter títulos mais baixos ou indetectáveis. Reações cruzadas com histoplasmose, blastomicose e paracoccidiodomicose podem ocorrer. Diagnóstico definitivo de aspergilose requer visualização ou isolamento do *Aspergillus*.

## **$\beta$ 2 Glicoproteína-I, Anticorpos**

A  $\beta$ 2GPI é considerada o principal antígeno reconhecido pelos anticorpos anti-fosfolípides. Evidências experimentais sugerem que anticorpos anti- $\beta$ 2GPI induzem uma série de alterações celulares que resultam em um fenótipo inflamatório/pró-coagulante, com conseqüente predisposição à trombose.

Devido à melhor reprodutibilidade e especificidade clínica quando comparados aos anticorpos anti-cardiolipina (aCL), anticorpos anti- $\beta$ 2GPI foram incluídos como um dos

critérios laboratoriais da síndrome do anticorpo anti-fosfolípide (SAF). Vários estudos têm mostrado associação entre a presença de anticorpos anti- $\beta$ 2GPI e trombose. Também existem evidências correlacionando esses anticorpos com morbidade gestacional (eclâmpsia, pré-eclâmpsia e aborto). A concordância observada entre os diferentes kits que dosam anticorpos anti- $\beta$ 2GPI é melhor que a descrita para aCL.

A despeito de serem mais específicos que os anticorpos anticardiolipina, a positividade isolada para anticorpos anti- $\beta$ 2GPI deve ser interpretada com cautela. Os kits atualmente disponíveis detectam todos os anticorpos que reagem com  $\beta$ 2GPI, incluindo anticorpos não patogênicos, anticorpos de baixa afinidade e anticorpos fosfolípide independentes. Resultados positivos de anticorpos anti- $\beta$ 2GPI devem ser confirmados com uma nova dosagem com intervalo mínimo de 3 meses.

A presença de tríplice positividade para os anticorpos anti-fosfolípidos, incluindo aCL, anticorpos anti- $\beta$ 2GPI e anticoagulante lúpico, confere um fenótipo de alto risco para o desenvolvimento das complicações da SAF.

## Baar Auramina

Trata-se de um método de pesquisa de BAAR por fluorescência mais sensível que os métodos tradicionais baseados na carbolfucsina (Ziehl-Neelsen). A auramina (fluorocromo utilizado) liga-se ao ácido micólico da parede celular da micobactéria, resistindo à descoloração do álcool-ácido e emitindo fluorescência amarelo-alaranjada sobre fundo negro.

## Bactérias Anaeróbias, Cultura

O exame auxilia no diagnóstico de infecções em que micro-organismos anaeróbios possam estar envolvidos. As bactérias anaeróbias vivem, na sua maioria, no trato gastrointestinal e provocam abscessos profundos, mas algumas estão presentes em forma de esporos no ambiente (ex.: Clostridium). As amostras que não forem adequadamente protegidas do oxigênio atmosférico não são adequadas.

## Bacterioscopia (Gram)

O exame bacterioscópico ao Gram permite um estudo acurado das características morfológicas das bactérias e outros elementos (fungos, leucócitos, outros tipos celulares, etc). Presta informações importantes e rápidas para o início da terapia, fornecendo informação semiquantitativa em algumas infecções e estabelecendo o diagnóstico em muitos casos.

Bartonella quintana, Anticorpos IgM E IgG

A sorologia é útil no diagnóstico da infecção por Bartonella, especialmente se a doença da arranhadura do gato for suspeita ou se o estudo histopatológico for sugestivo (microabscessos estrelados e/ou coloração de Warthin-Starry positiva).

## Beta-2-Microglobulina

A beta-2-microglobulina (B2M) é uma proteína de baixo peso molecular - a cadeia leve do complexo antígeno leucocitário humano classe I (HLA) - presente na superfície de todas as células nucleadas. Por ser livremente filtrada e totalmente reabsorvida e catabolizada pelos túbulos proximais, a B2M é considerada como um indicador da função tubular renal. Valores elevados são encontrados em um grande número de condições associadas com ativação imune ou aumento da renovação celular,

como doenças autoimunes e inflamatórias crônicas, doenças infecciosas e doenças linfoproliferativas e mieloproliferativas. A dosagem de B2M é utilizada como marcador prognóstico no mieloma múltiplo, devido à associação entre os seus níveis séricos e o volume tumoral.

## Betacaroteno

O betacaroteno é um precursor da vitamina A, encontrado em vegetais, cuja concentração varia com a dieta e nem sempre reflete o status desta vitamina. O betacaroteno é a pró-vitamina A mais comum e representa 25% dos carotenoides séricos.

Ingestão excessiva não é tóxica, mas pode causar hipercarotenemia e carotenodermia em sulco nasogeniano, mãos e pés.

Níveis baixos de betacaroteno, associados à diminuição da vitamina A, sugerem hipovitaminose A. Níveis elevados podem ser encontrados na alimentação rica em carotenoides (cenoura, espinafre), no hipotireoidismo, hiperlipidemia, gravidez e diabetes mellitus. Níveis baixos são encontrados na carência de suprimento, má absorção, tabagismo, etilismo, cirrose e pós-gastrectomia.

### Betahidroxibutirato

O ácido beta-hidroxibutírico é um corpo cetônico. Assim como os outros corpos cetônicos (acetoacetato e acetona), os níveis do ácido beta-hidroxibutírico aumentam durante a cetose. Nos seres humanos, o ácido beta-hidroxibutírico é sintetizado no fígado a partir da acetil-CoA, e pode ser usado pelo cérebro quando o nível de glicose no sangue é baixo.

## Bilirrubinas, Dosagem

Produto de quebra da hemoglobina no sistema retículo-endotelial, conjugada no fígado para, a seguir, ser excretada na bile. O teste é útil para o diagnóstico diferencial de doenças hepatobiliares e outras causas de icterícia. A icterícia torna-se clinicamente manifesta quando a bilirrubina total é maior que pelo menos duas vezes o valor de referência.

Causas de aumento da bilirrubina direta (conjugada): doenças hepáticas hereditárias (Dubin-Johnson, Rotor), lesão de hepatócitos (viral, tóxica, medicamentosa, alcoólica) e obstrução biliar (litíase, neoplasias). Níveis de bilirrubina direta maiores que 50% dos valores totais são sugestivos de causas pós-hepáticas.

Causas de aumento da bilirrubina indireta: anemias hemolíticas, hemólise autoimune, transfusão de sangue, reabsorção de hematomas, eritropoiese ineficaz e doenças hereditárias (Gilbert, Crigler-Najar). Uso de drogas que ativam o sistema microsomal hepático pode reduzir as bilirrubinas.

A dosagem de bilirrubinas é utilizada em neonatos para monitorar a doença hemolítica do recém-nascido (eritroblastose fetal) e a icterícia fisiológica. Icterícia fisiológica caracteriza-se por hiperbilirrubinemia não conjugada, com pico no 3° ao 4° dia nos recém-nascidos a termo, declinando progressivamente. Nos prematuros, o pico acontece do 5° ao 7° dia. Icterícias patológicas geralmente surgem nas primeiras 24 horas de vida e aumentam rapidamente.

Outras causas de icterícia neonatal incluem galactosemia, sepse, hepatites, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus e rubéola.

## Borrelia burgdorferi, Anticorpos

A Doença de Lyme é uma zoonose endêmica na América do Norte, Europa e Ásia causada por agentes coletivamente denominados de *Borrelia burgdorferi* (lato sensu), que inclui a *B. burgdorferi* (stricto sensu), *B. garinii*, *B. afzelii* e, provavelmente, *B. valaisiana*. A borreliose Lyme-Simile registrada no Brasil ainda não possui seu agente definitivamente caracterizado. Este teste é um imunoensaio enzimático (EIA) confeccionado para detecção de anticorpos para *B. burgdorferi* (lato sensu). A resposta imunológica à doença é habitualmente lenta e a antibioticoterapia precoce pode impedir a soroconversão. Em áreas endêmicas, a presença do eritema migrans ou outras apresentações precoces permite o diagnóstico exclusivamente clínico ou confirmado apenas pelo EIA. Em áreas não endêmicas, o estudo sorológico sequenciado pelo EIA e o Western Blot (WB) é sempre necessário. Com a resolução da infecção, 10% dos indivíduos podem apresentar IgM ou IgG residuais por longos períodos, não permitindo o diagnóstico exclusivamente sorológico de infecção ativa. A ausência de anticorpos específicos constitui forte evidência contra a forma crônica da doença, embora não exclua sua possibilidade. Cerca de 5% da população de áreas endêmicas possui sorologia positiva para a doença, sem histórico para a mesma. O EIA IgM é menos específico que o IgG, mas a positividade para qualquer deles indica a confirmação pelo WB. Alguns estudos mostram reatividade cruzada entre *B. burgdorferi* e o agente da Lyme-Simile brasileira. No entanto, a principal Lyme-like norte-americana (STARI), apresenta resultados habitualmente indeterminados ou reatores fracos no EIA, sem a positividade do conjunto de bandas definidoras para a Lyme clássica, no WB.

## **Borrelia burgdorferi - LYME, Anticorpos IGG**

A Doença de Lyme é uma zoonose endêmica na América do Norte, Europa e Ásia causada por agentes coletivamente denominados de *Borrelia burgdorferi* (lato sensu), que inclui a *B. burgdorferi* (stricto sensu), *B. garinii*, *B. afzelii* e, provavelmente, *B. valaisiana*. A Borreliose Lyme-Simile registrada no Brasil ainda não possui seu agente definitivamente caracterizado. Este teste é um imunoensaio enzimático (EIA) confeccionado para detecção de anticorpos para *B. burgdorferi* (lato sensu). A resposta imunológica à doença é habitualmente lenta e a antibioticoterapia precoce pode impedir a soroconversão. Em áreas endêmicas, a presença do Eritema Migrans ou outras apresentações precoces permite o diagnóstico exclusivamente clínico ou confirmado apenas pelo EIA. Em áreas não endêmicas, o estudo sorológico sequenciado pelo EIA e o Western Blot (WB) é sempre necessário. Com a resolução da infecção, 10% dos indivíduos podem apresentar IgM ou IgG residuais por longos períodos, não permitindo o diagnóstico exclusivamente sorológico de infecção ativa. A ausência de anticorpos específicos constitui forte evidência contra a forma crônica da doença, embora não exclua sua possibilidade. Cerca de 5% da população de áreas endêmicas possui sorologia positiva para a doença, sem histórico para a mesma. O EIA IgM é menos específico que o IgG, mas a positividade para qualquer deles indica a confirmação pelo WB. Alguns estudos mostram reatividade cruzada entre *B. burgdorferi* e o agente da Lyme-Simile brasileira. No entanto, a principal Lyme-like norte-americana (STARI), apresenta resultados habitualmente indeterminados ou reatores fracos no EIA, sem a positividade do conjunto de bandas definidoras para a Lyme clássica, no WB.

## **Brucelose**

Brucelose é uma zoonose causada por cocobacilos Gram-negativos intracelulares. O

diagnóstico sorológico pode ser obtido pela soroaglutinação ou por imunoensaio:

Imunoensaio enzimático

Permite detecção de anticorpos IgM e IgG, na brucelose, podendo ser usado para diagnóstico e seguimento do paciente. Apresenta sensibilidade e reprodutibilidade superior à soroaglutinação. A IgG persiste por anos após a infecção. Aumento de IgG, em amostras pareadas, em pacientes sintomáticos sugere infecção recente. A IgM pode ser encontrada em 30% dos pacientes crônicos.

## C1 Esterase, Inibidor

A dosagem do inibidor de C1 esterase (C1-i) é utilizada na avaliação dos pacientes com suspeita de angioedema, uma condição clínica caracterizada por episódios recorrentes de edema, que afeta predominantemente a pele e a mucosa das vias aéreas superiores e trato gastrointestinal. A deficiência de C1-i pode ser hereditária ou adquirida. A deficiência congênita de C1-i (angioedema hereditário) frequentemente se manifesta na segunda década de vida. Duas formas de angioedema hereditário (AE) são descritas: Tipo I, a forma mais comum (85% dos casos), caracterizada por baixa concentração sérica de C1-i, e Tipo II (15% dos casos), caracterizada pela produção de quantidades normais de uma molécula disfuncional de C1-i. Para o diagnóstico do AE do tipo I, testes quantitativos (antigênicos) para a dosagem de C1-i são suficientes. Para o diagnóstico do AE do tipo II, um ensaio funcional (qualitativo) deve ser empregado, uma vez que nessa forma os níveis de C1-i são normais ou elevados. Qualquer que seja o ensaio utilizado, resultados quantitativos ou qualitativos de C1-i abaixo do limite inferior do intervalo de referência devem ser confirmados em uma segunda dosagem. As formas adquiridas de AE, muitas vezes associadas a doenças linfoproliferativas e autoimunes, manifestam-se em adultos a partir da quarta década de vida. Ao contrário do AE hereditário, o AE adquirido está associado com concentrações séricas reduzidas de C1q.

## C1q, Imunocomplexos Circulantes IgG

Complexos circulantes constituídos por imunoglobulinas-antígenos são denominados imunocomplexos. Podem estar presentes durante a fase ativa de várias doenças autoimunes e infecciosas. Sua pesquisa pode ser utilizada na avaliação diagnóstica das doenças associadas à deposição tecidual de imunocomplexos, particularmente nas vasculites sistêmicas e glomerulonefrites.

## C3a

A anafilotoxina C3a é um dos produtos de ativação do componente C3 do complemento. Níveis elevados são descritos na sepse por bactérias Gram negativas, trauma, isquemia miocárdica, síndrome pós-diálise e doenças autoimunes.

## CA 15-3

Marcador tumoral usado no acompanhamento de pacientes com câncer de mama. O "alvo" detectado nos ensaios de CA 15-3 é uma glicoproteína, produto do gene MUC1. Normalmente, pode ser encontrada na maioria das células epiteliais glandulares e no soro, estando elevada em muitas neoplasias, incluindo adenocarcinomas e carcinomas escamosos.

Inúmeros estudos têm confirmado que o CA15-3 é o melhor marcador tumoral disponível para a avaliação do câncer de mama. Entretanto, seu uso é limitado pela sua

baixa sensibilidade nas fases iniciais da doença (15% a 35%). Nas fases mais avançadas, a sensibilidade atinge 50 a 75%.

Existem outros marcadores mucinosos destinados à detecção do câncer de mama, como o CA27-29, com características similares de sensibilidade e especificidade, mas que não fornecem informações adicionais e são menos utilizados.

É consenso que o CA 15-3 não deve ser usado para triagem ou diagnóstico do câncer de mama. Desta forma, seu uso fica restrito à monitorização do tratamento e detecção de recidivas. Não são recomendadas mudanças terapêuticas com base apenas nos títulos de CA 15-3 de forma isolada.

Detecção de recidiva e recorrência: Medidas seriadas do CEA e CA 15-3 são úteis no diagnóstico precoce de recorrência, em pacientes com câncer de mama sem evidência de doença e após tratamento radical. A capacidade de detecção, em assintomáticos, chega a aproximadamente 70%, observado antes de qualquer evidência clínica ou radiológica. Entretanto, ainda não está bem definido o real impacto do (re)início da terapia na sobrevida e qualidade de vida destes pacientes. Por isso ainda há controvérsias na sua indicação nestes casos.

Monitorização da resposta ao tratamento: a dosagem deve ser realizada em conjunto com exame clínico e de imagem. Recomenda-se que o CA 15-3 seja avaliado antes de cada ciclo quimioterápico (QT) e pelo menos a cada 3 meses nos pacientes recebendo hormonioterapia. Dois aumentos sucessivos, maiores que 30% do nível basal, são sugestivos de doença progressiva.

Após o início da QT, aumentos transitórios podem ocorrer, havendo o retorno ao basal após 6 a 12 semanas.

Elevações nos títulos acima do valor de corte podem ocorrer em doenças benignas da mama, hepatopatias benignas, portadores de câncer de pulmão e ovário. É importante lembrar que 5% dos indivíduos saudáveis podem apresentar níveis elevados de CA 15-3, usualmente, de forma transitória.

O CEA continua sendo recomendado na propedêutica da doença metastática mamária, mas como coadjuvante ao CA 15-3.

Valores obtidos de ensaios diferentes não são comparáveis devido a variações metodológicas e da especificidade dos reagentes. Portanto, a fidelidade ao ensaio é imprescindível. Se, no decorrer do acompanhamento de um paciente, o ensaio usado pelo laboratório for modificado, será necessário realinhamento com testes sequenciais. Todo laboratório clínico tem que descrever em seu laudo o ensaio utilizado.

## CA 19-9

Normalmente, é sintetizado pelo epitélio fetal e adulto do pâncreas, estômago, trato biliar, gastrintestinal e endométrio. Não é expresso em pessoas com fenótipo Lewis-negativo (cerca de 10% da população).

Eleva-se em pacientes com certas neoplasias, como pancreática, hepatobiliar, gástrica, hepatocelular, colorretal e mamária. É considerado o marcador tumoral mais importante no câncer pancreático, com sensibilidade e especificidade que variam de 69% a 93% e de 46% a 98%, respectivamente. Está intimamente relacionado ao estágio tumoral.

Encontra-se elevado também em várias afecções benignas pancreato-hepática-biliares, como pancreatite aguda e crônica, colangite, hepatites, cirrose e insuficiência hepática e em casos de endometriose, Síndrome de Sjögren, fibrose pulmonar, cistos esplênicos, cistadenoma de ducto hepático e na colecistite xantogranulomatosa.

Atualmente, reconhecem-se quatro indicações para o uso deste marcador no tumor pancreático:

1. Seleção de pacientes para ressecção tumoral.

Altas concentrações de CA 19-9 no pré-operatório correlacionam-se inversamente com a

sobrevida pós-operatória. Em pacientes com potencial doença ressecável, a magnitude do CA 19-9 pode ajudar a prever metástases ocultas radiologicamente. Deve-se atentar à possibilidade de elevações devido a obstrução biliar.

#### 2. Avaliação prognóstica.

Em pacientes com doença em estágio avançado, a dosagem basal do CA 19-9 correlaciona-se independentemente com a sobrevida.

3. Marcador de resposta ao tratamento, como adjuvante a avaliação por tomografia computadorizada, devido a possíveis falhas na análise da imagem.

Devem ser realizadas dosagens seriadas, a cada 1 a 3 meses, em pacientes pós-ressecção cirúrgica curativa e em quimioterapia. As elevações do CA 19-9 podem preceder o surgimento de imagens radiológicas em alguns meses.

4. Auxílio no diagnóstico diferencial entre os tumores mucinosos pré-malignos e lesões benignas.

Realiza-se a sua dosagem em líquido pancreático, obtido a partir de aspiração de lesões císticas por ecoendoscopia.

O CA 19-9 não é recomendado rotineiramente como marcador de outros cânceres. No câncer gástrico, tem potencial valor na avaliação de prognóstico, monitorização de resposta a tratamento e detecção precoce de recorrência após cirurgia.

Valores obtidos de ensaios diferentes não são comparáveis devido a variações metodológicas e da especificidade dos reagentes. Portanto, a fidelidade ao ensaio é imprescindível. Se, no decorrer do acompanhamento de um paciente, o ensaio usado pelo laboratório for modificado, será necessário realinhamento com testes sequenciais. Todo laboratório clínico tem que descrever em seu laudo o ensaio utilizado.

### CA 27.29

CA 27.29 é um marcador tumoral usado no acompanhamento de pacientes com câncer de mama. O ensaio permite a detecção da glicoproteína codificada pelo gene MUC-1, produzida pelas células epiteliais glandulares, assim como o CA 15-3, porém ligando-se a um sítio diferente da molécula. Esse teste pode ser utilizado na detecção de recorrências e na monitorização do tratamento de pacientes com neoplasia de mama metastática, juntamente com exames de imagem e dados clínicos. Deve-se ressaltar que elevações espúrias podem ocorrer nas primeiras 4 a 6 semanas de tratamento. Alguns estudos demonstraram que CA 27.29 também pode apresentar valor prognóstico. Assim como o CA 15-3, o CA 27.29 não apresenta bom desempenho no rastreamento e diagnóstico das neoplasias de mama. A sensibilidade de apenas cerca de 30% nas lesões precoces desencoraja sua utilização com esses propósitos. CA 27.29 também está elevado em doenças benignas da mama, fígado, rins e ovários.

### CA 50

CA 50 é uma glicoproteína expressa pela maioria dos carcinomas epiteliais. Oitenta a 97% dos pacientes com câncer pancreático apresentam níveis elevados de CA 50. Nos estádios mais avançados do câncer colorretal, também são observados valores aumentados. Sua sensibilidade é semelhante à do CA 19.9. O CA 50 também pode ser expresso em doenças hepáticas e biliares benignas e na pancreatite.

### CA 72-4

Esta glicoproteína é um marcador tumoral utilizado no acompanhamento de pacientes com câncer gástrico e, menos comumente, nos cânceres de ovário e cólon. Não



apresenta sensibilidade e especificidade suficientes para ser utilizado como método de triagem ou diagnóstico de qualquer neoplasia. No câncer de estômago, 50% dos pacientes apresentam elevações de CA 72-4, sendo o marcador mais indicado para este câncer. Sua sensibilidade eleva-se para 70% quando combinado com o CA 19-9.

Na avaliação da recorrência do tumor gástrico, apresenta sensibilidade em torno de 50%, antecedendo, em média, por 5 meses o diagnóstico cirúrgico. Não se recomenda tomada de condutas baseada em uma única dosagem de CA 72-4.

Níveis elevados de CA 72-4 podem ser encontrados no câncer de cólon (32%) e carcinoma de pâncreas (22%).

A taxa de resultados falso-positivos de CA 72-4 é de cerca de 2%. Níveis elevados são descritos em pacientes com doenças gastrointestinais benignas (adenomas, pólipos, diverticulite, colite ulcerativa, doença clórico-péptica, pancreatite, cirrose hepática), pneumopatias, doenças reumáticas, cistos ovarianos e doenças benignas de mama.

## CA 125

É o marcador tumoral mais utilizado no câncer ovariano epitelial, não sendo exclusivo desta neoplasia.

Elevações podem ocorrer em condições fisiológicas e doenças benignas (gravidez, endometriose, cistos ovarianos, doenças inflamatórias pélvicas, peritonites, cirrose, hepatites, pericardites), e em outros tipos de cânceres, tais como tuba uterina, cérvix, endométrio, pâncreas, pulmão, mama, próstata e trato gastrointestinal. Variações podem ser encontradas no ciclo menstrual, com aumento durante a fase folicular. Seu valor tende a declinar com a menopausa e o envelhecimento.

A determinação isolada do CA 125, em mulheres assintomáticas, não é recomendada como triagem para o câncer ovariano, devido ao baixo valor preditivo positivo e à baixa sensibilidade e especificidade.

Utilizado como auxiliar na distinção entre massa pélvica benigna e maligna em mulheres na pós-menopausa.

Dosagens seriadas podem desempenhar um papel importante no monitoramento da resposta à quimioterapia. A persistência de valores aumentados pode estar associada a falha na resposta terapêutica ou progressão da doença. No entanto, esta pode ocorrer sem um aumento do CA 125.

Está recomendado no acompanhamento pós-operatório para avaliação da eficácia do procedimento e de possível recorrência. A detecção de concentrações elevadas do marcador tumoral após a cirurgia pode indicar remoção incompleta do tumor, presença de metástase ou recorrência. No entanto, esta pode ocorrer sem um aumento do CA 125.

Valores obtidos de ensaios diferentes não são comparáveis devido a variações metodológicas e da especificidade dos reagentes. Portanto, a fidelidade ao ensaio é imprescindível. Se, no decorrer do acompanhamento de um paciente, o ensaio usado pelo laboratório for modificado, será necessário realinhamento com testes sequenciais. Todo laboratório clínico tem que descrever em seu laudo o ensaio utilizado.

## CA 125 Fluidos Biológicos

Embora os marcadores tumorais sejam dosados geralmente em amostras de soro, as análises também podem ser realizadas em líquidos biológicos, como líquido pleural e ascítico. Enquanto alguns autores consideram a dosagem de marcadores tumorais no líquido peritoneal uma ferramenta útil no diagnóstico diferencial das ascites, outros não recomendam seu uso com essa finalidade. Isto porque os níveis em líquidos biológicos apresentam boa correlação com os níveis séricos, sem vantagem adicional, e altas

concentrações de CA-125 em fluidos biológicos podem ocorrer em doenças benignas, já que células mesoteliais normais também produzem o antígeno. Resultados falso-positivos podem ser encontrados em casos de cirrose hepática. Também há controvérsias com relação à utilização da dosagem de CA-125 em líquido pleural para diferenciação de efusões malignas e benignas. Alguns autores encontraram resultados significativamente mais elevados de CA-125 no líquido pleural de pacientes com adenocarcinomas pulmonares e mesoteliomas, enquanto outros consideram esse marcador insuficiente para a discriminação entre derrames pleurais malignos e não-malignos.

## Cálcio Iônico

O cálcio iônico é a fração biologicamente ativa do cálcio sérico total, representando cerca de 50% deste. Sua concentração é mais baixa à noite e maior pela manhã. A dosagem do cálcio iônico independe da albumina, entretanto varia com o pH, aumentando na acidose e diminuindo na alcalose.

Sua dosagem é útil para avaliar os níveis de cálcio em pacientes com proteínas alteradas (insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, má-absorção intestinal, mieloma múltiplo, cirrose) e nos distúrbios do metabolismo ácido-básico. Indicado para pacientes com sepse, deficiência de magnésio, pancreatite ou submetidos à transfusão sanguínea rápida (por exemplo, pós cirúrgico ou transplantados).

O uso de nomogramas para calcular o cálcio iônico baseado no cálcio total, proteína total e albumina deve ser desencorajado pela baixa reprodutibilidade do cálculo.

Níveis críticos de cálcio iônico são aqueles inferiores a 0,75 mmol/L e superiores a 1,6 mmol/L.

Vide alterações patológicas nos comentários do cálcio total.

## Cálcio Total

O cálcio participa da contratilidade cardíaca e da musculatura esquelética e é essencial para o funcionamento do sistema nervoso. Além disso, ele tem uma importante função na coagulação sanguínea e na mineralização óssea. Cerca de 40% do cálcio encontra-se ligado às proteínas, 10% está na forma de complexo inorgânico e 50% está presente como cálcio iônico (livre).

Os níveis de cálcio total são alterados por mudanças na concentração de proteínas. Uma mudança de 1g/dL na concentração de albumina corresponde a uma mudança paralela de  $\leq 0,8$  mg/dL ( $\leq 0,2$  mmol/L) no cálcio total. Falsas elevações de cálcio sérico são causadas por estase venosa durante coleta ou por estoque prolongado do sangue.

A hipercalcemia é provocada pela maior mobilização de cálcio do sistema esquelético ou aumento da sua absorção intestinal. É encontrada no hiperparatireoidismo, algumas neoplasias com ou sem metástases ósseas, mieloma, desidratação, hipervitaminose D, síndrome de imobilidade, hipertireoidismo, acromegalia, hepatopatias, insuficiência renal, sarcoidose, linfoma, policitemia vera, uso de diuréticos e estrógenos.

Níveis baixos de cálcio são encontrados no hiperparatireoidismo (idiopático, cirúrgico ou congênito), pseudohipoparatireoidismo, deficiência de vitamina D, insuficiência renal crônica, hipomagnesemia, terapia anti-convulsivante prolongada, pancreatite aguda, hiperfosfatemia, hipervo-lemia, doença tubular renal distal e proximal, alcoolismo, cirrose hepática, hipoalbuminemia, prematuridade neonatal e má absorção intestinal.

Níveis críticos de cálcio total são aqueles inferiores a 6 mg/dl e superiores a 13 mg/dl. Na interpretação dos valores normais deve-se levar em conta níveis de albumina. Hemólise pode elevar seus resultados. A dosagem do cálcio iônico evita as distorções causadas

pelas variações dos níveis da albumina.

A dosagem do cálcio urinário é útil na investigação dos efeitos da vitamina D e PTH sobre a reabsorção óssea. Também utilizado na avaliação de nefrolitíase. Sua determinação é preferida na urina de 24h; urina recente pode ser utilizada realizando a razão cálcio/creatinina.

A hipercalcúria é encontrada nas hipercalcemias, na hiperabsorção intestinal de cálcio, distúrbios da reabsorção tubular de cálcio, corticoterapia, osteoporose, acromegalia, hipertireoidismo, feocromocitoma e Síndrome de Cushing. A hipocalcúria pode ser secundária à hipocalcemia, insuficiência renal, osteomalácia, raquitismo, alcalose, uso de diuréticos e estrógenos.

## Calcitonina

A calcitonina é um hormônio peptídico produzido pelas células C parafoliculares da tireoide. Sua função fisiológica é como antagonista do paratormônio, diminuindo a reabsorção óssea osteoclástica e o cálcio sérico.

O valor para indivíduos saudáveis varia na dependência do imunoensaio utilizado.

Clinicamente, o exame é útil como marcador tumoral do carcinoma medular da tireoide (CMT), particularmente no seguimento de portadores da doença e no rastreio de familiares assintomáticos de portadores (forma familiar). Os níveis de calcitonina sérica não conseguem diferenciar entre a hiperplasia de células C e o microcarcinoma medular.

O CMT aparece como componente da Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM) tipo IIA ou IIB em 10% dos casos. Alguns indivíduos podem apresentar calcitonina basal normal ou limítrofe. Nestes casos, agentes provocativos como pentagastrina ou cálcio podem ser usados para estimular a secreção e evidenciar anormalidades.

A dosagem de calcitonina encontra-se elevada nos portadores de CMT e também em alguns pacientes com câncer de pulmão, mama ou pâncreas, nas pancreatites, tireoidites, falência renal, Síndrome de Zollinger-Elison, anemia perniciosa, gestação e recém-natos.

## Cálculo Biliar, Análise Física e Química

A vesícula é a sede predominante dos cálculos biliares. A litíase dos canais biliares resulta, geralmente, da migração a partir da vesícula.

Os cálculos de colesterol representam 70 a 80% dos cálculos e, embora possam ser puros, em sua maioria são do tipo misto. São castanho-claros, polidos ou facetados, únicos ou múltiplos e, após secção têm aspecto lamelar ou cristalino.

Os cálculos pigmentares contêm menos de 25% de colesterol em sua formação e seu principal componente é o bilirrubinato de cálcio. Podem ser negros, mais comuns em pacientes com cirrose ou hemólise crônica, ou castanhos, associados a quadros infecciosos.

A análise física e química fornece informações sobre a etiopatogenia da formação do cálculo biliar. As substâncias mais comumente encontradas são: bilirrubina, biliverdina, colesterol, cálcio, ferro e fosfato.

## Cálculo Renal, Análise Física e Química

O conhecimento dos constituintes dos cálculos é fundamental na avaliação do risco de nefrolitíase, dirigindo a investigação, o tratamento e ajudando a esclarecer sua patogenia. É útil também na avaliação prognóstica, por exemplo, dos cálculos de cálcio: aqueles com fosfato (mesmo quando associado a oxalato) são mais recorrentes que os

de oxalato puro. É recomendável que todo paciente tenha pelo menos um cálculo analisado.

## Calprotectina Fecal

A calprotectina é uma proteína encontrada nos grânulos citoplasmáticos dos neutrófilos. Concentrações elevadas de calprotectina nas fezes são observadas nas doenças inflamatórias intestinais (DII). A quantificação dos níveis de calprotectina nas fezes é um exame útil para diferenciar pacientes com DII de pacientes com síndrome do intestino irritável (SII), com sensibilidade de 93% e especificidade de 96%. Pacientes com DII apresentam concentração significativamente elevadas de calprotectina nas fezes, enquanto pacientes com SII apresentam concentrações normais. Os pacientes com suspeita de DII e resultados elevados de calprotectina devem ser avaliados com métodos invasivos como colonoscopia. É importante salientar que resultados elevados de calprotectina podem ser observados em outras doenças intestinais orgânicas, tais como neoplasias, diarreia bacteriana, colite microscópica, diverticulite, úlcera péptica e enteropatia induzida por anti-inflamatórios.

Em pacientes com DII existe correlação entre as concentrações fecais de calprotectina e a atividade da doença. Nos pacientes que evoluem com remissão clínica e endoscópica, os níveis de calprotectina tendem a se normalizar, enquanto nos pacientes que não respondem ao tratamento, eles permanecem inalterados. A sensibilidade e especificidade do teste para remissão endoscópica é de 84% e 74%, respectivamente. Nos pacientes em remissão, elevações da concentração de calprotectina predizem recidiva da doença em 12 meses com sensibilidade de 78% e especificidade de 73%.

## Calymatobacterium granulomatis, pesquisa de Donovanose

A Donovanose ou granuloma venéreo é uma doença causada pelo Calymatobacterium granulomatis que cursa com lesões granulomatosas genitais. O C. granulomatis é um gram-negativo que se cora com maior intensidade no centro, sendo encontrado em maior quantidade dentro do macrófago, sob a forma de pequenos corpos ovais denominados de corpúsculos de Donovan.

Sua pesquisa é útil no diagnóstico diferencial de outras lesões anogenitais: condiloma acuminado, cancro mole, sífilis e carcinoma espinocelular.

## Campylobacter jejuni, Anticorpos IGG

Campylobacter jejuni é uma das principais causas de diarreia, sendo as aves importante fonte de infecção. Níveis acentuadamente elevados de anticorpos anti-C. jejuni normalmente indicam infecção recente ou curso, mesmo com a coprocultura negativa.

## Campylobacter, Cultura

Os membros do gênero Campylobacter são bastonetes curvos gram-negativos. O isolamento e identificação dos Campylobacter spp são úteis no diagnóstico dos quadros de enterocolite aguda. A maioria das infecções por estas bactérias é adquirida pela ingestão de leite cru, derivados de aves domésticas e água contaminada. Sua infecção manifesta-se com diarreia, febre e dor abdominal. São agentes frequentes de diarreia infecciosa adquirida na comunidade.

## Carboidratos, Cromatografia em Urina

A cromatografia de carboidratos na urina pode ser utilizada para identificar açúcares como xilose, frutose, glicose, galactose, maltose e lactose, que normalmente estão presentes em quantidades indetectáveis na urina. A presença de um desses açúcares na urina pode refletir o consumo dietético de carboidrato e também pode ser indicativo de alguma doença como galactosemia, frutosemia e intolerância congênita à frutose. A cromatografia de carboidratos pode apresentar resultados alterados em pacientes que estão em uso de medicamentos que possam conter substâncias redutoras, como os antibióticos.

**Carcinoma de Células Escamosas, Antígeno**

O Antígeno Carcinoma de Células Escamosas (SCC) é uma proteína estrutural citoplasmática e sua concentração circulante pode estar elevada em Carcinomas de Células Escamosas de diferentes órgãos, como pulmão e colo uterino. Níveis aumentados também são encontrados em doenças dermatológicas, doenças pulmonares inflamatórias, doenças renais e hepáticas. A sensibilidade para o Carcinoma Pulmonar Não-Pequenas Células (NSCLC) varia de 15 a 55%, sendo maior para Carcinoma de Células Escamosas.

## **Cardiolipina, Autoanticorpos IgG, IgM, IgA**

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune caracterizada por trombose vascular e complicações obstétricas (perda fetal, prematuridade e aborto espontâneo) e pela presença de um ou mais anticorpos antifosfolípidos.

A SAF é uma trombofilia adquirida. Pode ocorrer isoladamente ou em associação com outras doenças autoimunes, principalmente lúpus eritematoso sistêmico.

A pesquisa de anticorpos anticardiolipina (aCL) é um teste de difícil padronização. Os vários kits disponíveis no mercado apresentam concordância ruim para a detecção de aCL, como resultado de diferenças relativas à escolha do cutoff, a composição do antígeno e de calibração entre os fabricantes. Coeficientes de variação inter-laboratorial de até 79% tem sido relatados para aCL IgG.

O isotipo e o título do aCL são dois aspectos importantes para a interpretação dos resultados teste. Resultados falsos positivos isolados para aCL da classe IgG e IgM são frequentes, particularmente em baixos títulos. Isso porque aCL em títulos baixos podem surgir transitoriamente no contexto de infecções bacterianas, virais, parasitárias ou uso de determinados medicamentos. Não há correlação entre positividade isolada para aCL IgM ou aCL IgG em baixos títulos e os eventos clínicos da SAF, exceto para aCL IgG e eventos obstétricos. Os estudos demonstram que apenas a presença de aCL IgG em títulos moderados a altos são um fator de risco para trombose arterial, enquanto nenhuma associação com trombose ou perda gestacional foi observada para aCL IgM.

Anticorpos aCL IgA têm sido relacionados com as manifestações clínicas da SAF em alguns estudos, particularmente em pacientes soronegativos para os anticorpos AAF tradicionais. Entretanto, eles ainda não foram incorporados como parte dos critérios laboratoriais da SAF.

Veja também Anticoagulante lúpico.

## **Catecolaminas Plasmáticas, Frações**

As catecolaminas são um grupo de compostos similares com ação simpaticomimética. Estes compostos, que consistem em monoaminas ligadas a um anel de benzeno e dois grupos hidroxila (catecol), incluem epinefrina, norepinefrina e dopamina. No sistema nervoso central, dopamina e norepinefrina agem como importantes transmissores de

sinal nervoso, tendo também marcada ação no sistema vascular. Já a epinefrina, é considerada um hormônio da medula adrenal e influencia processos metabólicos, particularmente o metabolismo de carboidratos. Existe uma variação diurna das catecolaminas, sendo observadas maiores concentrações pela manhã e menores à noite. A produção normal de catecolaminas é importante na manutenção da saúde, enquanto seu excesso ou sua deficiência estão associados a um número de doenças. O excesso de catecolaminas pode ser observado na insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, hipotensão ou hipovolemia; baixas concentrações são observadas em indivíduos com parkinsonismo ou neuropatia autonômica, incluindo hipotensão postural idiopática. A dosagem laboratorial das catecolaminas ou seus metabólitos, entretanto, é usada primariamente no diagnóstico de tumores de células neurocromafins secretores de catecolaminas (feocromocitoma, paraganglioma, neuroblastoma). Catecolaminas são compostos lábeis, sendo sua determinação influenciada por uma série de variáveis pré-analíticas.

Rápidas elevações na concentração plasmática podem ser induzidas por estresse, exercício, mudança de postura para ortostatismo, hipoglicemia, exercício, fumo, frio, hipóxia, hipovolemia, dor, ansiedade.

Medicamentos também podem afetar a concentração de catecolaminas pelo próprio mecanismo de ação farmacológica. O paciente deverá permanecer sem ingerir medicamentos interferentes, conforme orientação de seu médico, uma semana antes da coleta.

Em indivíduos com feocromocitoma a liberação de catecolaminas pelo tumor pode ser intermitente ou a captação e degradação de catecolaminas pelo tumor podem ser tão grandes que concentrações normais ou próximas ao normal podem ser mensuradas no sangue e na urina, e apenas ser observada elevação de seus metabólitos urinários. Entretanto, a dosagem de catecolaminas plasmáticas pode ser útil em pacientes cujas dosagens de metanefrinas (plasma e urina) não puderam excluir o diagnóstico de feocromocitoma. Em tais casos, a dosagem de catecolaminas no plasma no momento da crise pode ter uma sensibilidade de até 95%. Resultados normais durante a crise, particularmente se as metanefrinas plasmática e urinária também são normais, fortemente afastam o diagnóstico de feocromocitoma.

As condições da amostra para dosagem das catecolaminas plasmáticas são muito importantes e devem ser criteriosamente padronizadas.

Caxumba, Anticorpos IgM e IgG

Código Tabela TUSS: 40306593 | 40306607

A caxumba é causada por um paramyxovirus. A sorologia permite avaliar a resposta à infecção natural ou à imunização. A presença de anticorpos da classe IgM indica infecção recente, podendo ser detectados nos primeiros dias e mantendo-se por 1 a 3 meses. Em quadros crônicos, pós-vacinais ou de transferência de imunidade (filhos de mães imunes ou uso de gamaglobulina hiperimune), anticorpos IgM estão ausentes. Os anticorpos da classe IgG surgem logo após a IgM e mantêm-se em níveis protetores de forma duradoura. Os recém-nascidos de mães imunizadas, naturalmente ou por vacinação, apresentam níveis protetores de IgG até cerca de 6 meses de idade.

CCP, Anticorpo

Código Tabela TUSS: 40308804

Os anticorpos dirigidos contra proteínas/peptídeos cíclicos citrulinados (anti-CCP) são um grupo de autoanticorpos que reconhecem determinantes antigênicos que contem em sua molécula o aminoácido citrulina, originado a partir de uma modificação pós-traducional do aminoácido arginina.

O fator reumatoide (FR) e o anti-CCP são os principais testes utilizados na avaliação diagnóstica de pacientes com artrite reumatoide (AR), que é a doença reumática autoimune mais comum na população. O anti-CCP possui sensibilidade semelhante (67%)

e maior especificidade (95%) que o FR (sensibilidade de 70% e especificidade de 79%), para o diagnóstico da AR, incluindo as formas precoces da doença. Além do valor diagnóstico, o anti-CCP também tem valor prognóstico, sendo considerado o melhor marcador de progressão radiográfica da doença. Em 2010 os critérios de classificação da AR foram atualizados, com a inclusão do anti-CCP como um dos itens diagnósticos.

Na maioria dos pacientes com AR, FR e anti-CCP coexistem. Em cerca de 10-20% dos pacientes com FR negativo, o anti-CCP pode estar positivo. Não existe associação entre os níveis de anti-CCP e a atividade da AR.

Anti-CCP e FR só devem ser solicitados em pacientes com artrite de pelo menos uma articulação e não explicada por outras causas como trauma, lúpus e gota. Isso porque resultados positivos de anti-CCP podem ocorrer em uma pequena parcela de doentes com lúpus, síndrome de

Sjögren, artrite psoriásica e tuberculose, geralmente em níveis baixos.

Os anti-CCP podem ser detectados por uma variedade de testes disponíveis comercialmente, como anti-CCP de 2º geração (CCP2), anti-CCP de 3º geração (CCP3), anti-vimentina citrulinada (anti-VCM), anti-Sa, etc. Destes, o CCP2 é o mais amplamente estudado, tendo a maior parte das correlações clínicas do teste, incluindo sensibilidade, especificidade e valor prognóstico, sido estabelecida com esse substrato.

CD4/CD8, Subtipagem de Linfócitos

Código Tabela TUSS: 40307433 | 40307441

O CD4 está expresso em 55% a 65% dos linfócitos T periféricos, especialmente no subtipo T helper (auxiliar). O CD8 está expresso em 25% a 35% das células T periféricas, especialmente no subtipo supressor/citotóxico. A contagem de CD4, juntamente com a avaliação clínica e a medida da carga viral são parâmetros a serem considerados na decisão de iniciar ou modificar a terapia antirretroviral na AIDS. A utilização da contagem de CD4/CD8 e a medida da carga viral devem ser avaliadas, idealmente, em duas ocasiões, antes da tomada de decisão clínica quanto à terapêutica a ser adotada. São consideradas significativas as reduções de CD4 maiores que 30% (em valores absolutos) em relação à sua determinação prévia. Discordância entre a carga viral e do CD4 pode ocorrer em até 20% dos pacientes. A contagem de CD4 e CD8 é realizada por citometria de fluxo.

CD 55/CD 59 - HPN

Código Tabela TUSS: 40304710

CD55 e CD59 são proteínas de membrana que participam da regulação da ativação da cascata do complemento. Essa regulação ocorre através da inibição da C3 convertase pelo CD55 e prevenção da etapa final de polimerização do complexo de ataque à membrana pelo CD59. A deficiência na expressão dessas proteínas pode estar associada a uma maior ativação do sistema complemento, incluindo o complexo de ataque à membrana, levando à morte celular. A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma rara forma de anemia hemolítica adquirida, onde há o acometimento de células progenitoras hematopoiéticas. A citometria de fluxo é o método recomendado para a avaliação diagnóstica dos pacientes suspeitos através da investigação da perda da expressão de CD59 e CD55 pelas hemácias.

CEA, Antígeno Carcinoembrionário

Código Tabela TUSS: 40316122

Trata-se de uma glicoproteína que não é órgão específica. Um dos marcadores tumorais mais utilizados mundialmente.

Níveis elevados são encontrados em vários tumores, mas sua maior aplicação é na monitorização do câncer colorretal. Outras neoplasias podem cursar com níveis elevados: mama, pulmão, ovário, estômago, pâncreas, útero, tireoide e tumores de cabeça e pescoço. Níveis elevados também podem ocorrer em fumantes e em portadores de doenças benignas como inflamações, infecções, úlceras pépticas,

pancreatite, doença inflamatória intestinal, cirrose hepática, enfisema pulmonar, polipose retal e doenças mamárias benignas.

Como pode estar elevado em pacientes saudáveis, o CEA não deve ser utilizado como ferramenta para triagem de câncer em pacientes normais. A baixa sensibilidade do teste combinada a baixa prevalência do câncer de cólon na população geral assintomática descredenciam o exame com esta finalidade.

Nas doenças benignas, raramente encontramos valores séricos superiores a 10mg/L. Portanto, pacientes com sintomas de doença intestinal e elevações do CEA cinco vezes acima do valor de referência devem ser cuidadosamente avaliados pela forte possibilidade da presença de doença cancerosa. A sensibilidade em pacientes sintomáticos eleva-se devido à probabilidade maior da doença já se encontrar em estágio avançado.

Em pacientes com diagnóstico de câncer de cólon, a vigília rigorosa com este marcador no pós-operatório apresenta aumento real da sobrevida. Recomenda-se a mensuração a cada 3 meses por, no mínimo, 3 anos. É considerado um aumento significativo a elevação de 30% sobre o valor prévio, devendo-se fazer um exame confirmatório após 1 mês. O mesmo procedimento deve ser realizado na monitorização da efetividade do tratamento nos pacientes com doença avançada.

Concentrações baixas não excluem, definitivamente, a progressão da doença. Pacientes com sintomas clínicos de recorrência devem ser submetidos a exames de imagem e colonoscopia, independentemente da concentração sérica do CEA.

Cirurgia, quimioterapia e radioterapia podem causar aumentos transitórios do CEA.

Valores obtidos de ensaios diferentes não são comparáveis devido a variações metodológicas e da especificidade dos reagentes. Portanto, a fidelidade ao ensaio é imprescindível. Se, no decorrer do acompanhamento de um paciente, o ensaio usado pelo laboratório for modificado, será necessário realinhamento com testes sequenciais. Todo laboratório clínico tem que descrever em seu laudo o ensaio utilizado.

Célula parietal, Autoanticorpo anti

Código Tabela TUSS: 40306429

Anticorpos anti-célula parietal (ACP) são úteis para o diagnóstico da gastrite autoimune e anemia perniciosa. A absorção da vitamina B12 (cobalamina) é mediada pelo fator intrínseco produzido pelas células parietais gástricas. Gastrite autoimune leva à atrofia gástrica, diminuição da produção fator intrínseco pelas células parietais e consequente deficiência de vitamina B12 (anemia perniciosa). A pesquisa de AAP apresenta sensibilidade e especificidade de 90% para o diagnóstico da anemia perniciosa. Nas fases avançadas da gastrite autoimune, a prevalência de ACP pode ser de apenas 55%. Baixos títulos de AAP também podem ser encontrados em 2-5% dos adultos saudáveis, na úlcera gástrica, câncer gástrico, síndrome de Sjögren, tireoidite autoimune e diabetes mellitus do tipo I.

Centrômero, Anticorpo

Código Tabela TUSS: 40306160

Anticorpos anti-centrômero (ACA) são autoanticorpos dirigidos contra uma família de proteínas localizadas no centrômero, que é a região de constrição primária dos cromossomos eucarióticos. Na imunofluorescência indireta em células HEP-2, ACA apresentam um padrão de fluorescência específico (centromérico), que não necessita ser confirmado por outro método analítico. ACA são considerados marcadores diagnósticos e prognósticos da esclerose sistêmica (ES). A prevalência de ACA varia de acordo com a etnia (maior em caucasianos), o gênero (maior no sexo feminino) e a forma da doença. Ocorrem em 20% a 30% dos pacientes com ES, principalmente nas formas limitadas da doença (prevalência de até 65%). Sua presença está associada com maior frequência de calcinose, úlceras digitais isquêmicas e hipertensão pulmonar, menor frequência de doença intersticial pulmonar e maior sobrevida. Em pacientes com fenômeno de



Raynaud isolado, ACA é um fator de risco para a evolução futura para ES. Podem ser encontrados em 10% dos pacientes com Síndrome de Sjögren, 5% dos pacientes com LES e em menos de 0,5% da população saudável.

Ceruloplasmina

Código Tabela TUSS: 40301478

A ceruloplasmina é uma proteína (alfa-2-globulina) produzida no fígado que carrega 70% a 90% do cobre plasmático. Por ser uma proteína de fase aguda, eleva-se em processos inflamatórios e um resultado normal não exclui o diagnóstico da Doença de Wilson. Os estrógenos também elevam a ceruloplasmina. Níveis em neonatos são mais baixos que em adultos. Valores abaixo de 10 mg/dL são evidência fortemente sugestiva da Doença de Wilson. Também encontra-se diminuída na Síndrome de Menkes, deficiência nutricional, síndrome nefrótica e má-absorção. Deve-se lembrar que 28% dos pacientes com Doença de Wilson apresentam ceruloplasmina normal.

No mínimo em duas ocasiões, as variações da ceruloplasmina não são paralelas às do cobre sérico:

1. Na intoxicação aguda por cobre, quando a dosagem for realizada antes do aumento da síntese de ceruloplasmina;
2. Na Doença de Wilson, em que os níveis de ceruloplasmina são usualmente baixos e o cobre sérico pode estar normal.

O cobre desempenha importante função no metabolismo do ferro. A intoxicação pode acontecer com o uso de DIU (contendo cobre), ingestão de soluções e alimentos contaminados e exposição a fungicidas que contenham o metal.

Chlamydia pneumoniae, Anticorpos IgA

Código Tabela TUSS: 40306631

A Chlamydia pneumoniae (conhecida anteriormente como Chlamydia pneumoniae) causa pneumonia em humanos. Trata-se de patógeno primário de humanos, com disseminação direta, sem nenhum hospedeiro animal identificado. A C. pneumoniae é responsável por aproximadamente 10% dos casos de pneumonia.

Chlamydia psittaci, Anticorpos IgA

Chlamydia psittaci é o agente causador da psitacose, uma doença caracterizada por pneumonia, cefaleia e hepatoesplenomegalia. Psitacose é transmitida por via aérea a partir de aves infectadas.

Chlamydia trachomatis, Anticorpos IgM, IgG, IgA

Código Tabela TUSS: 40308367 | 40308359

Testes sorológicos não são usados rotineiramente, de forma isolada, no diagnóstico de infecções genitais pela C. trachomatis em adultos, tendo maior utilidade em neonatos, pacientes com quadros sistêmicos e em inquéritos epidemiológicos. A realização de sorologias pareadas, com demonstração de elevação de 4 vezes nos títulos na fase aguda e convalescença, aumenta o poder diagnóstico da sorologia para C. trachomatis. A sorologia não é útil para controle de cura da infecção.

IgM anti-Chlamydia trachomatis

Não é um marcador fidedigno de infecção aguda, uma vez que frequentemente está ausente, pois pacientes geralmente já tiveram infecções passadas por outras espécies de clamídias. É útil no diagnóstico da pneumonia por C. trachomatis em neonatos, onde está presente em quase 100% dos casos e no linfogranuloma venéreo, por se tratar de doença sistêmica. Mulheres com infecções genitais altas (endometrite, salpingite) tendem a títulos mais elevados de anticorpos. Falso-positivos para fator reumatoide e reações cruzadas com C. pneumoniae são descritos. IgM apresenta sensibilidade de 19% em quadros de infecção urogenital por C. trachomatis.

IgG anti-Chlamydia trachomatis

Está presente em 100% das crianças com pneumonia e conjuntivite de inclusão, podendo significar, entretanto, transmissão materna passiva de IgG. A prevalência do IgG anti-clamídia é alta em mulheres, mesmo naquelas sem infecção aguda, o que diminui sua importância diagnóstica.

IgA anti-Chlamydia trachomatis:

Sua associação com doença ativa é descrita. Em adultos, é mais frequentemente encontrado que o IgM na fase aguda. IgA anti-clamídia apresenta sensibilidade de 63% em quadro de infecção urogenital por *C. trachomatis*.

*Chlamydia trachomatis*, Cultura

Código Tabela TUSS: 40306640

Até recentemente, a cultura era considerada o padrão ouro para detecção da *C. trachomatis* em amostras urogenitais devido à sua elevada especificidade. Detecta somente corpos elementares viáveis, tendo, pois, sensibilidade inferior à amplificação do DNA (PCR). Apresenta como desvantagens a necessidade de meios de transporte, o custo e a demora no resultado. A cultura é realizada com inoculação de amostras em monocamadas de células de McCoy. A *Chlamydia trachomatis* cresce e forma inclusões intracitoplasmáticas que são visualizadas 48h a 72h após a incubação. Sua especificidade é próxima a 100%, com sensibilidade entre 70% e 90%. Em ordem decrescente da quantidade de organismos encontrados citamos: raspado ocular, raspado endocervical, uretra masculina, uretra feminina e pus de bulbo. No Linfogranuloma Venéreo, o organismo é reconhecido em apenas 30% dos casos.

*Chlamydia trachomatis*, Imunofluorescência Direta

Código Tabela TUSS: 40306640

Baseia-se na visualização direta da clamídia por coloração com anticorpos marcados. Anticorpos monoclonais são preparados com proteínas presentes nas membranas externas das 15 variantes sorológicas humanas da *C. trachomatis*. Esses anticorpos reagem contra as duas formas de *C. trachomatis*: corpos elementares (formas infectantes) e corpos reticulados (metabolicamente ativos). O uso de anticorpos monoclonais permite sensibilidade de 80% a 90% com especificidade de 98% a 99%, quando comparado com a cultura. Útil para detecção de infecção em espécimes conjuntival, uretral, retal e endocervical.

*Chlamydia trachomatis*, Pesquisa

Código Tabela TUSS: 40314243

Demonstrações de inclusões intracelulares típicas em esfregaços diretos podem ser utilizadas, particularmente na conjuntivite aguda em neonatos, permitindo a detecção simultânea do gonococo. O método de Giemsa apresenta sensibilidade de 90% em espécimes colhidos em neonatos com conjuntivite. É importante salientar que esse método não é recomendado para diagnóstico de infecções urogenitais em adultos devido à falta de especificidade e sensibilidade. Em infecções oculares de adultos apresenta sensibilidade de 50%. Embora seja classificada como gram-negativa, a realização do método Gram é de pouca utilidade, pois a reação pode ser variável.

*Chlamydia pneumoniae*, Anticorpos IgM e IgG

Código Tabela TUSS: 40306640

A *Chlamydia pneumoniae* é agente causador de faringite, bronquite, sinusite e pneumonia. Cerca de 25% a 60% da população adulta apresenta sorologia positiva, tendo a sorologia valor limitado na identificação de quadros agudos. Em 1988, após epidemia de pneumonia por *C. pneumoniae*, demonstrou-se relação entre esta infecção e o aumento subsequente de casos de infarto agudo do miocárdio e morte por doenças cardiovasculares. A partir destes dados epidemiológicos, estudos posteriores correlacionaram a rotura da placa aterosclerótica com a presença desta bactéria.

Cistatina C

Código Tabela TUSS: 40302962

Proteína de produção constante, livremente filtrada pelos rins, cuja concentração sérica depende quase exclusivamente da capacidade de filtração glomerular. Sua concentração independe da massa muscular, sexo, idade ou dieta. É inversamente proporcional ao ritmo de filtração glomerular. Diversos estudos clínicos atestam a maior sensibilidade e especificidade da cistatina C, em comparação com a creatinina sérica, na detecção de alterações discretas da função glomerular.

Elevações da cistatina C, sem correlação com diminuição da taxa de filtração glomerular, foram descritas em pacientes com mieloma múltiplo, tumores malignos, cirrose hepática e alguns hipertensos e diabéticos com proteinúria.

Cisticercose, Sorologia

Código Tabela TUSS: 40306658

A infestação por ovos de *Taenia solium* leva à formação de cisticercos na musculatura estriada e sistema nervoso central. A pesquisa de anticorpos no soro e líquido pode ser utilizada de forma complementar ao diagnóstico por neuroimagem. Reações cruzadas com *Echinococcus granulosus* e *Hymenolepis nana* são comuns. Anticorpos podem persistir anos após a morte dos parasitas, não devendo o encontro de sorologia positiva em pacientes com lesões calcificadas ser interpretado como presença de parasitas vivos. Falso-negativos podem ser observados na presença de carga parasitária baixa, sendo que apenas 28% dos pacientes com lesão cerebral única têm sorologia positiva.

Cistina, Pesquisa na Urina

Código Tabela TUSS: 40311244

Esse exame pode ser utilizado na investigação de pacientes com calculose renal, um fenótipo clínico em que uma das etiologias é a cistinúria. A cistina, em condições normais, é reabsorvida pelas células tubulares renais. Já na cistinúria, existe um defeito no transportador dos aminoácidos cistina, ornitina, lisina e arginina, o que provoca uma deficiência na reabsorção tubular desses aminoácidos, levando a um aumento na concentração urinária da cistina. A principal implicação clínica da cistinúria é a tendência à formação de cálculos. Essa pesquisa é um exame de triagem e pode ser positiva em outras desordens: hiper-argininemia, aminoacidúria generalizada, síndrome de Fanconi, homocistinúria, deficiência de B12, deficiência de metileno-tetra-hidrofolato redutase, cistationinúria, glutatiónúria, desidratação e cetonúria.

Citomegalovírus, Anticorpos IgM, IgG e IgG Avidéz

Código Tabela TUSS: 40306461

Em adultos saudáveis, o citomegalovírus (CMV) normalmente é assintomático ou pode determinar quadro clínico autolimitado semelhante à mononucleose infecciosa. O citomegalovírus (CMV) é considerado a maior causa de infecção congênita, podendo ainda causar quadros graves em imunodeprimidos. Cerca de 85% da população adulta é soropositiva.

Anti-CMV IgM

A IgM pode surgir até duas semanas após o início do quadro clínico. Assim, caso a amostra seja colhida precocemente, deve-se repeti-la após 15 dias, para afastarmos infecção pelo CMV na presença de quadro clínico suspeito. Geralmente permanecem detectáveis por 3 meses, entretanto, por métodos imunoenzimáticos podem ser encontrados títulos baixos por até 12 meses, não devendo, pois, ser avaliado como um indicador absoluto de infecção recente. Falso-positivos também podem ocorrer em infecções pelo EBV e herpes vírus. Por não ultrapassar a barreira placentária, seu achado no recém-nascido indica infecção congênita.

Anti-CMV IgG

Seu achado pode indicar infecção passada ou recente. Recoleta na convalescença (após 15 dias) pode evidenciar viragem sorológica ou aumento de 4 vezes ou mais na convalescença, em relação ao soro colhido na fase aguda.

Anti-CMV IgG avidéz

No início da infecção primária pelo CMV os anticorpos IgG apresentam como característica baixa avidéz pelo antígeno. Essa avidéz aumenta progressivamente em semanas, sendo que em infecções antigas e reinfecções encontramos alta avidéz. Assim, essa determinação é muito útil para diferenciarmos pacientes que apresentaram infecções primárias pelo CMV nos últimos 3 meses, de infecções passadas e reinfecções, sendo de grande aplicação em grávidas com IgM e IgG positivos. Tem grande poder de predizer recém-nascidos infectados quando utilizado antes de 18 semanas de gestação.

Citomegalovírus, Antigenemia

Código Tabela TUSS: 40323102

A importância da infecção pelo CMV é maior na transmissão vertical do CMV da gestante para o feto e em pacientes imunocomprometidos. Nestes, a disseminação do CMV (grau de viremia) no sangue é fator de risco de progressão à doença invasiva pelo CMV. A detecção da antigenemia permite a detecção rápida do CMV presente no núcleo dos neutrófilos do sangue periférico que fagocitaram o vírus. São utilizados anticorpos monoclonais para a proteína pp65 do CMV, que é um marcador precoce e específico de infecção ativa. A antigenemia também é utilizada para avaliação da resposta ao tratamento antiviral. A antigenemia apresenta sensibilidade superior à cultura e comparável à PCR quantitativa.

Citomegalovírus, Pesquisa de Células de Inclusão

Código Tabela TUSS: 40314022

A infecção pelo citomegalovírus (CMV) pode causar infecção auto-limitada, similar à causada pelo vírus EBV em pacientes imunocompetentes.

A infecção tem maior relevância em imunodeprimidos e na infecção congênita. A pesquisa de células de inclusão em urina permite um diagnóstico rápido da infecção, entretanto, é um método de baixa sensibilidade, sendo necessário o uso de outros métodos diagnósticos mais sensíveis para que se exclua a possibilidade da infecção pelo CMV.

Citometria e Citologia (Líquidos Corporais)

Código Tabela TUSS: 40309037

O estudo dos líquidos corporais é ferramenta indispensável para o diagnóstico, monitorização e prognóstico de processos infecciosos, inflamatórios, hemorrágicos e neoplásicos dessas cavidades. É utilizado para diferenciação dos processos em agudos ou crônicos, locais ou sistêmicos, bacterianos, viróticos ou fúngicos. O aumento de celularidade e suas particularidades, com predomínio das formas polimorfonucleares ou linfomonocitárias, aliados às determinações bioquímicas, exames bacteriológicos e imunológicos define a presença e resposta ao tratamento de meningites, pneumonias, artrites e peritonites.

Veja também Rotina em líquido pleural, líquido ascítico, líquido sinovial e líquido.

Citosol Hepático Tipo 1, Anticorpos Totais

São encontrados em 50,0% dos pacientes com hepatite autoimune do tipo 2, podendo ser o único marcador sorológico em 10,0% dos pacientes. Raramente, podem estar presentes em alguns pacientes com hepatite C crônica.

Cloretos

Código Tabela TUSS: 40301559

Sangue

Representa 66% dos ânions do plasma, sendo um dos principais responsáveis pela manutenção da homeostase osmótica. Sua determinação é útil na avaliação de distúrbios hidroeletrólíticos, ácido-básicos e no cálculo do ânion-gap.

Níveis elevados são encontrados na deficiência de mineralocorticoides, acidose metabólica, infusão salina excessiva, perdas gastrintestinais, acidose tubular renal, fístula pancreática e hiperparatireoidismo.

Níveis baixos ocorrem na hipervolemia, insuficiência cardíaca, secreção inapropriada de

ADH, vômitos, acidose respiratória compensada ou crônica, doença de Addison, nefrite perdedora de sal, queimados, alcalose metabólica, cetoacidose diabética e no uso de diuréticos.

Importante para o diagnóstico diferencial das acidoses metabólicas quando se utiliza o cálculo de ânion-gap ( $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ ).

O cloreto, assim como os outros eletrólitos, deve ser interpretado em conjunto com a clínica do paciente.

Urina

Útil para avaliação de distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básicos, em especial, no diagnóstico da alcalose metabólica responsiva a sal.

Utilizado no cálculo do ânion gap urinário na avaliação da acidose metabólica hiperclorêmica.

Durante estados de depleção de volume extracelular, valores baixos indicam que há reabsorção renal adequada, enquanto valores elevados indicam excreção inadequada (perda renal). A excreção urinária de sódio e cloreto pode estar dissociada durante a alcalose metabólica quando a excreção de sódio na urina está elevada (devido à excreção renal de  $\text{NaHCO}_3$ ), enquanto a excreção de cloreto na urina permanece adequadamente baixa.

Líquor

Reflete os níveis sanguíneos de cloretos. Na meningite tuberculosa, os valores no líquido são em torno de 25% mais baixos que os valores no soro.

*Clostridium difficile* – Pesquisa de Toxinas A e B

Código Tabela TUSS: 40306682

*Clostridium difficile* é um bacilo anaeróbico gram positivo que pode causar colite pseudomembranosa principalmente em pacientes hospitalizados em uso de antibióticos de largo espectro. Nesses casos, há a produção da toxina A que é a responsável pela lesão de mucosa intestinal e pelas manifestações clínicas e Toxina B, citotóxica. A sensibilidade do teste é 50% e a especificidade é de 98%. A detecção da toxina A e B utilizando anticorpo monoclonal permite uma detecção direta e mais rápida em relação aos ensaios ELISA.

Coclea, 68 Kd, Anticorpos

Código Tabela TUSS: 40308448

Teste útil para identificar um subtipo de pacientes com perda auditiva neurossensorial imune mediada, com potencial de responder à terapia imunossupressora.

Coenzima q10

Código Tabela TUSS: 40319067

A coenzima Q10 é um cofator essencial na cadeia respiratória mitocondrial, atuando como carreadora de elétrons e apresentando função antioxidante. Deficiências primárias são raras e cursam com sintomas neurológicos e fraqueza muscular. A coenzima Q10 também tem sido implicada em outras doenças, como Parkinson, Alzheimer e Diabetes. Além disso, ela parece ter um papel no tratamento hipolipemiante com estatinas, sendo que mudanças em suas concentrações podem ser relevantes na mialgia induzida por esses medicamentos.

Cofator II da Heparina, Atividade

Teste utilizado para avaliação de casos de deficiência congênita (rara) de cofator II da heparina. Pacientes com deficiência têm risco aumentado à trombose.

Colesterol Total e Frações

Código Tabela TUSS: 40301605 | 40301591 | 40301583

O colesterol é um lipídeo essencial na produção de hormônios esteroides, ácidos biliares e na constituição das membranas celulares. Os distúrbios no metabolismo do colesterol exercem um papel importante na etiologia da doença vascular aterosclerótica, sendo componente, também, dos cálculos biliares.

Sintetizado em vários tecidos, particularmente no fígado e, também, intestino, córtex adrenal e gônadas. Aproximadamente 25% advêm da dieta e o restante é sintetizado de novo, diariamente, principalmente no fígado. Normalmente, 60% a 80% encontram-se esterificados (armazenados no interior das células ou no interior das lipoproteínas), sendo 50% a 75% transportados pelas lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e 15% a 40% pelas lipoproteínas de alta densidade (HDL). A forma livre do colesterol compõe a estrutura das membranas celulares e a superfície das lipoproteínas.

As lipoproteínas são macromoléculas constituídas de uma fração lipídica (triglicérides, fosfolípidos, colesterol livre e esterificado) e outra proteica (apolipoproteínas). A função das lipoproteínas é transportar os lipídeos obtidos por via exógena e endógena até os tecidos. Diferem quanto à composição química, ao tamanho e à mobilidade eletroforética. Existem quantitativamente quatro maiores classes de lipoproteínas plasmáticas – quilomícron, VLDL, LDL e HDL – e duas menores – IDL e Lp(a). A V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose define o perfil lipídico como o conjunto das determinações de colesterol total (CT), HDL-colesterol (HDL-C), LDL colesterol (LDL-C), triglicérides e colesterol não-HDL. A exatidão na determinação do perfil lipídico depende de variações que podem ser divididas em analíticas, quando relacionadas à metodologia e procedimentos utilizados pelos laboratórios e préanalíticas, quando relacionadas a procedimentos de coleta e preparo da amostra ou a fatores intrínsecos do indivíduo como estilo de vida, uso de medicações, doenças associadas.

Pacientes com alterações no perfil lipídico devem ter seus exames confirmados pela repetição de nova amostra. A nova dosagem deverá ser realizada com o intervalo mínimo de uma semana e máximo de dois meses após a coleta da primeira amostra. Esse procedimento visa reduzir a variabilidade entre os ensaios e aumentar a precisão diagnóstica. A variação entre duas dosagens no mesmo indivíduo, ou intra-individual, resulta, portanto, da combinação entre as variações pré-analíticas e analíticas.

A dosagem do colesterol no líquido pleural é útil na diferenciação entre transudatos e exsudatos. Níveis de colesterol maiores de 45 mg/dL predizem exsudatos com sensibilidade de 90% e especificidade de 100%. A associação de colesterol elevado e LDH maior que 200 UI/L tem sensibilidade de 99% no diagnóstico de exsudatos.

A dosagem de colesterol possui papel marginal na propedêutica do líquido ascítico. Embora colesterol > 50 mg/dL possa ser encontrado nas ascites associadas a neoplasias com sensibilidade de 75% e especificidade de 78%, existem controvérsias sobre sua utilidade.

Complemento Sérico C5

Código Tabela TUSS: 40306720

Utilizado para diagnóstico de deficiência de C5. A deficiência de C5 deve ser investigada em pacientes com infecções de repetição por bactérias encapsuladas, manifestações clínicas autoimunes, atividade reduzida ou ausente de CH50/CH100, e níveis normais dos componentes C2, C3 e C4.

Complemento Sérico C8

Útil para a avaliação de pacientes com suspeita de deficiência de C8: infecções invasivas e de repetição por neisseria, e resultados indetectáveis de CH50/CH100.

Complemento Sérico C9

Útil para a avaliação de pacientes com suspeita de deficiência de C9: infecções invasivas e de repetição por neisseria, e resultados indetectáveis de CH50/CH100. É importante salientar que a maioria dos pacientes com deficiência de C9 é assintomática.

Complemento Sérico Total e Frações

Código Tabela TUSS: 40306739 | 4030670 | 40306712

Complemento sérico total - CH 100

Teste de triagem para avaliação da integridade da via clássica do complemento. Para um

valor normal de CH100 é necessária a presença de todos os componentes da via clássica (C1-C9). Resultados baixos de CH 100 são encontrados nas deficiências hereditárias dos componentes da via clássica e nas doenças que evoluem com consumo dos componentes da via clássica, secundário a sua ativação por imunocomplexos, como lúpus eritematoso sistêmico, crioglobulinemia mista e glomerulonefrite aguda difusa. Além de serem utilizados na avaliação diagnóstica destas patologias, os níveis de CH 100 também são utilizados no acompanhamento da resposta terapêutica dos pacientes com doenças por imunocomplexos. Como as proteínas do complemento são extremamente termolábeis, atenção especial deve ser dada às orientações para armazenamento e transporte da amostra.

#### Complemento sérico C1Q

O C1q é uma das subunidades do primeiro componente do complemento C1. A deficiência hereditária de C1q resulta em infecções recorrentes e no desenvolvimento de lúpus eritematoso sistêmico (LES) em 90% dos pacientes. Os níveis séricos de C1q estão diminuídos devido à ativação da via clássica em doenças associadas à formação de imunocomplexos, como LES, crioglobulinemia, vasculite urticariforme hipocomplementêmica e nas formas de angioedema adquirido.

#### Complemento sérico C2

O C2 é o segundo componente da via clássica do complemento. A deficiência de C2 é a mais comum dentre as deficiências hereditárias de componentes do complemento. Cerca de 10 a 30% dos pacientes com deficiência homozigótica desenvolvem LES. Os pacientes com deficiência de C2 também apresentam susceptibilidade a infecções, particularmente por bactérias encapsuladas. A diminuição de C2 também ocorre nas doenças associadas à formação de imunocomplexos, sendo sua dosagem útil na avaliação da ativação da via clássica.

#### Complemento sérico C3

A quantificação de C3 é utilizada na avaliação de indivíduos com suspeita de deficiência congênita deste fator ou portadores de doenças com deposição de imunocomplexos, os quais ativam a via clássica do complemento: LES, glomerulonefrites, crioglobulinemia e outras.

Os pacientes com deficiência congênita de C3 evoluem com infecções bacterianas recorrentes após o nascimento.

Os níveis de C3 podem se elevar em numerosos estados inflamatórios e na resposta de fase aguda.

Pelo fato de o C3 ser um componente comum às três vias do complemento, níveis baixos de C3 também podem ocorrer nas deficiências de fatores ou ativação da via alternativa.

#### Complemento sérico C4

A quantificação de C4 é utilizada para avaliação de indivíduos com suspeita de deficiência congênita deste fator e de patologias que evoluem com ativação da via clássica do complemento. Seus níveis aumentam durante a resposta de fase aguda e em certas neoplasias.

A dosagem de C4 também é utilizada, juntamente com a dosagem do inibidor de C1, na avaliação inicial dos pacientes com suspeita de angioedema, os quais apresentam C4 baixo.

#### Composto S11-desoxicortisol

Código Tabela TUSS: 40316181

O cortisol é formado na glândula adrenal pela ação enzimática da 11-beta-hidroxilase sobre o 11-desoxicortisol. Quando há uma deficiência dessa enzima, há um aumento na secreção do ACTH e os níveis de 11-desoxicortisol aumentam, podendo produzir hipertensão e secreção aumentada de andrógenos. Essa anormalidade representa cerca de 5% dos casos de hiperplasia adrenal congênita. Elevações acentuadas de 21-desoxicortisol (como ocorre nos casos de deficiência da 21-hidroxilase) podem também

aumentar os níveis aparentes do composto S.

Coproporfirinas – Dosagem

Código Tabela TUSS: 40313123

A dosagem de coproporfirinas na urina é útil para definir o tipo de porfiria: concentrações elevadas são encontradas na coproporfiria hereditária, porfiria eritropoiética congênita e porfiria variegata.

Coproporfirinas, Pesquisa na Urina e Fezes

Código Tabela TUSS: 40311074

A coproporfirina é uma porfirina de solubilidade intermediária, sendo excretada nas fezes e urina. É útil na investigação das formas cutâneas bolhosas de porfiria. Porfirinas fecais (coproporfirinas e protoporfirinas) estão usualmente dentro dos limites da normalidade na porfiria intermitente aguda. Na coproporfiria hereditária, ocorrem elevações maciças das coproporfirinas. Entretanto, a coproporfirina é a porfirina mais comumente observada nas porfirias secundárias, não sendo, pois, específica. São causas comuns de coproporfirinúria: hepatopatia, insuficiência renal crônica, neoplasia, exposição ao álcool, arsênico, hidrato de cloral, hexaclorobenzeno, chumbo, morfina e óxido nítrico. Além da pesquisa na urina e fezes, pode-se realizar a dosagem das coproporfirinas na urina.

Corpos Cetônicos - Cetonemia e Cetonúria

Código Tabela TUSS: 40311082

A privação de carboidratos aumenta o catabolismo das gorduras, através da  $\beta$ -oxidação dos ácidos graxos que resulta na formação dos corpos cetônicos, primariamente acetoacetato e beta-hidroxibutirato, que são utilizados pelo metabolismo energético nos tecidos periféricos. Os corpos cetônicos são uma fonte eficiente de energia durante os períodos de inanição ou jejum e em resposta à epinefrina liberada durante o estresse. Encontram-se elevados nos estados metabólicos que levam a lipólise, tais como jejum prolongado e diabetes mellitus descompensado, etilismo, vômitos, diarreia e erros inatos do metabolismo. Outras causas de aumento incluem febre, dieta rica em gordura, após exercícios físicos, gravidez, pós-operatório.

Falso-negativos e falso-positivos podem ocorrer por interferência de drogas, como a levodopa, metildopa e captopril. O ácido beta-hidroxibutírico não é detectado pela reação do nitroprussiato de sódio, podendo a cetonúria ser negativa caso este seja o corpo cetônico predominante.

A quantificação da acetona no sangue pode ser realizada por cromatografia gasosa, apresentando utilidade na monitorização da exposição ocupacional.

Cortisol Livre Salivar

Código Tabela TUSS: 40316190

O cortisol é secretado pelo córtex da adrenal em resposta ao hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). É essencial para o metabolismo, resposta ao estresse e funções imunológicas. A maioria encontra-se ligado às globulinas de ligação do cortisol (CBG) e albumina. O cortisol livre é a forma biologicamente ativa e corresponde somente a < 5% do cortisol total.

O cortisol salivar reflete o cortisol não ligado no sangue. Ele apresenta variações nictemerais semelhantes às do sangue, com valores máximos no início da manhã (7 às 8 horas) e mínimos no final da noite (23 horas). A variação diurna é perdida nos pacientes com síndrome de Cushing, que apresentam níveis elevados do cortisol noturno. A dosagem do cortisol salivar às 23 horas é um teste de rastreamento efetivo e conveniente para a síndrome de Cushing, pois suas concentrações são independentes do fluxo salivar e das flutuações de CBG.

Estresse agudo (hospitalização ou cirurgia), etilismo, depressão, gestação e alguns medicamentos (anticonvulsivantes, glicocorticoides ou estrógenos exógenos) podem alterar a variação diurna normal do cortisol afetando seus níveis mensurados.



A dosagem de cortisol livre salivar não é útil na avaliação da insuficiência adrenal. Alguns cuidados devem ser tomados antes e durante a coleta do cortisol salivar para assegurar a melhor exatidão do teste.

#### Cortisol Livre Urinário

Código Tabela TUSS: 40316190

O cortisol é secretado pelo córtex da adrenal em resposta ao hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). É essencial para o metabolismo, resposta ao estresse e funções imunológicas. A maioria encontra-se ligado às globulinas de ligação do cortisol (CBG) e albumina. O cortisol livre é a forma biologicamente ativa e corresponde somente a < 5% do cortisol total. Após inativação metabólica no fígado, a maioria dos metabólitos é excretada na urina. Somente 1% do cortisol é excretado inalterado na urina, mas esse cortisol livre urinário é uma importante ferramenta diagnóstica na hipercortisolemia. O cortisol livre urinário correlaciona-se bem com o cortisol livre plasmático, sendo representativo da forma biologicamente ativa, responsável pelos sinais e sintomas clínicos do hipercortisolismo.

O diagnóstico da Síndrome de Cushing requer evidência da hipersecreção do cortisol. Enquanto o cortisol sérico flutua de maneira imprevisível e é fortemente dependente dos níveis de CBG, a coleta urinária de 24 horas integra a produção de cortisol por um dia inteiro e não é afetada pela CBG.

Alguns pacientes com cortisol livre urinário elevado não têm síndrome de Cushing e são classificados como síndrome pseudo-Cushing. Estabelecer esse diagnóstico requer testes adicionais. Além disso, valores normais podem ocorrer em pacientes com síndrome de Cushing leve ou hormogênese periódica. Nestes casos, o acompanhamento e a repetição dos testes são necessários para confirmar o diagnóstico.

A dosagem de cortisol livre urinário não é útil na avaliação da insuficiência adrenal.

#### Cortisol Total

Código Tabela TUSS: 40316190

O cortisol é secretado pelo córtex da adrenal em resposta ao hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). É essencial para o metabolismo, resposta ao estresse e funções imunológicas. O cortisol é secretado em um ritmo circadiano, com valores máximos no início da manhã (7 às 8 horas) e mínimos no final da noite (23 horas). A maioria encontra-se ligado às globulinas de ligação do cortisol (CBG) e albumina. O cortisol livre é a forma biologicamente ativa e corresponde somente a < 5% do cortisol total.

O cortisol encontra-se elevado na Síndrome de Cushing e, também, em situações de estresse, gravidez, hipoglicemia, obesidade, depressão, hipertireoidismo ou uso de estrógeno exógeno.

Apresenta-se reduzido na Doença de Addison, nos casos de hipopituitarismo (com produção deficiente de ACTH) e na hiperplasia adrenal congênita. Além disso, reduzida secreção pode ser vista no hipotireoidismo, cirrose hepática e hepatite.

O uso de glicocorticoide exógeno pode afetar as dosagens de cortisol por apresentarem reação cruzada com o ensaio (provocando resultados falso-positivos) ou por suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Portanto, sua dosagem não é útil para o seguimento do uso de corticoides sintéticos.

Determinações randômicas do cortisol, em geral, não são úteis para o diagnóstico de hipo ou hipercortisolismo. Mesmo em pacientes com deficiência ou excesso de cortisol, vários fatores podem resultar em valores que sobrepõem ao intervalo de referência.

Dosagens após supressão por dexametasona possuem utilidade diagnóstica para hipercortisolismo. Para os casos de hipocortisolismo, a reserva adrenal pode ser demonstrada usando testes de estímulo com cortrosina (ACTH sintético) ou insulina.

Corynebacterium diphtheriae, Bacilo Diftérico

Código Tabela TUSS: 40310124 | 40310060

*Corynebacterium diphtheriae* é o agente da difteria. Nos seres humanos o *C. diphtheriae* pode se alojar no trato respiratório superior ou na pele. A difteria apresenta tempo de incubação de dois a quatro dias e manifesta-se com febre, odinofagia, tosse, seguindo-se da formação de pseudomembrana característica e linfonodomegalia cervical. Pode evoluir com complicações, tais como, miocardite e paralisia de nervos cranianos. A pesquisa fornece diagnóstico presuntivo de Difteria.

*Corynebacterium minutissimum*, Pesquisa

Código Tabela TUSS: 40310230

O *Corynebacterium minutissimum* é um bastonete gram-positivo causador do eritrasma. Normalmente é um constituinte da flora normal da pele, mas sob certas condições (pacientes diabéticos, umidade excessiva, oclusão prolongada da pele) pode gerar lesão intertriginosa, particularmente em axilas, região inguinal e interdigitais. A pesquisa é útil no diagnóstico diferencial das dermatofitoses.

*Coxiella burnetti*, Anticorpos IgG

Febre Q, uma infecção por rickettsia causada pela *Coxiella burnetti*, é considerada zoonose de ampla distribuição que pode causar doença esporádica e epidemias. A infecção é disseminada pela inalação de material infectado, principalmente de ovelhas e cabras, que eliminam a bactéria nas fezes, leite, secreções respiratórias, placenta e líquido amniótico. O espectro clínico da doença varia de quadros assintomáticos a casos fatais. Manifestações respiratórias geralmente predominam, mas endocardite e hepatite podem ocorrer. Títulos de anticorpos de fase I maiores ou iguais a títulos de anticorpos de fase II sugerem infecção crônica ou fase convalescente. Títulos de anticorpos de fase II maiores ou iguais a títulos de anticorpos de fase I sugerem infecção aguda ou em atividade. Resultados negativos afastam a possibilidade de infecção por *Coxiella burnetii*. Se a infecção aguda for altamente suspeita, novos exames devem ser realizados cerca de duas semanas após a primeira coleta. Anticorpos da classe IgG surgem precocemente, atingindo pico em fase II na oitava semana e persiste com títulos elevados ao longo de um ano. Títulos de fase I seguem o mesmo padrão, embora em níveis muito menores, e pode ser detectado apenas na convalescência. Títulos de IgM > ou =1:64 são comuns na fase aguda. Anticorpos IgM surgem precocemente, atingindo o máximo de fase II na terceira semana e declinam para níveis mais baixos à partir da 14ª semana. Os títulos de fase I seguem o mesmo padrão, embora em níveis baixos, e pode não ser detectado até a convalescência.

*Coxiella burnetti*, Anticorpos IgM

vide IgG

Creatinina

Código Tabela TUSS: 40301630

É o teste mais utilizado para avaliação da taxa de filtração glomerular. É o produto de degradação da creatina, sendo sua concentração sérica não só dependente da taxa de filtração renal, mas também da massa muscular, idade, sexo, alimentação, concentração de glicose, piruvato, ácido úrico, proteína, bilirrubina e do uso de medicamentos (cefalosporinas, salicilato, trimetoprima, cimetidina, hidantoína, anticoncepcionais e antiinflamatórios).

Indicada para diagnóstico e monitoramento de tratamento da doença renal aguda e crônica, ajuste de dosagem de medicação com excreção renal, monitoramento de transplantados renais e na estimativa do ritmo de filtração glomerular (RFG).

Vários fatores influenciam a creatinina sérica independentemente do RFG, principalmente a massa muscular. Drogas que inibem a secreção tubular causam elevação da creatinina sem decréscimo do RFG (ex. cimetidina e trimetoprima)

Pacientes recebendo catecolaminas (dobutamina, dopamina, epinefrina e norepinefrina) podem apresentar resultados falsamente reduzidos.

Estudos mostraram que o RFG pode ser estimado por equações, como a do estudo

MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study). Este estudo foi realizado com portadores de doença renal crônica de 18 a 70 anos. Os resultados estimados pela equação foram comparados com o clearance de iothalamato e apresentaram excelente correlação, mostrando-se superior a outras equações já testadas. Entretanto, a equação MDRD subestimou o RFG nos pacientes com função renal normal. Não é necessário o uso de peso e altura para o seu cálculo, mas a etnia deve ser definida, pois se utiliza uma constante diferente para afro-descendentes. Na ausência desta informação, devem-se reportar ambos os resultados. Algumas situações clínicas contra-indicam o uso desta equação: menores de 18 anos, gestantes, portadores de comorbidades graves, extremos de peso e massa muscular. A estimativa do RFG não é precisa para valores elevados que devem ser reportados como "maior que 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>" sem definição de um valor exato.

Teste utilizado para avaliação da taxa de filtração glomerular, sendo mais sensível que a determinação sérica isolada. Indicado no seguimento de portadores de lesão renal para acompanhar a progressão da doença, para avaliar acometimento renal nas variações hemodinâmicas, como nos quadros hipovolêmicos e insuficiência cardíaca. Útil para ajuste de doses de medicações que têm excreção renal.

A determinação do clearance é baseada na dosagem da creatinina sérica e urinária e corrigida pela superfície corpórea do paciente. Clearance de creatinina em mL/minuto =  $\{(\text{volume urinário mL/min} \times \text{creatinina urinária mg/dL}) / \text{creatinina sérica mg/dL}\} \times (1,73 / \text{superfície corpórea m}^2)$

Elevações podem ser encontradas após exercícios, na gravidez e no diabetes mellitus.

A variação intraindividual desse teste pode chegar a 15% e sua sensibilidade é baixa para os estágios iniciais de lesão renal.

Uma limitação do teste é a possibilidade de perda de volume urinário durante a coleta que resulta em valores falsamente diminuídos. Algumas equações são propostas para estimar o ritmo de filtração glomerular como a equação MDRD que mostrou maior exatidão, que a própria dosagem direta (ver Creatinina).

Creatinofosfoquinase, CK-Total

Código Tabela TUSS: 40301648

Enzima encontrada principalmente na musculatura estriada, cérebro e coração. É um marcador sensível, mas inespecífico de lesão muscular, inclusive miocárdica. Níveis elevados são encontrados no infarto agudo do miocárdio, miocardite, hipertermia maligna, distrofia muscular, exercício físico, dermatopolimiosite, rbdomiólise, traumas, queimaduras, hipotireoidismo, acidente vascular cerebral, doenças malignas avançadas, picadas de insetos e pós-injeções musculares.

Baixos níveis refletem pouca massa muscular ou sedentarismo, sem repercussão clínica conhecida, embora tenham sido relatados alguns casos de pacientes com doença metastática, em uso de corticoterapia, com doença hepática alcoólica, doença do tecido conjuntivo, gravidez ectópica e artrite reumatoide.

Na lesão miocárdica, elevações são encontradas após 4 a 8 horas, com pico entre 12 e 24 horas e retorno aos níveis normais após 3 a 4 dias. Seu uso tem sido restrito devido à maior especificidade dos imunoenaios de Troponina T e I na triagem das lesões coronarianas.

Nas distrofias musculares, os níveis séricos são muito elevados, podendo ser encontrados valores até 50 vezes acima do valor de referência nos períodos de maior atividade da doença. Nas distrofias progressivas, as elevações enzimáticas precedem as manifestações clínicas e podem estar alteradas a partir de 7 a 10 anos de idade.

Creatinofosfoquinase – Isoenzimas

Código Tabela TUSS: 40301648

A dosagem das isoenzimas de CK tem como principal finalidade detectar e caracterizar os tipos de macro-CK: macro CK tipo I, que migra entre CK-MM e CK-MB, e macro CK tipo

II, que migra em posição catódica à CK-MM.

Creatinofosfoquinase MB — CK-MB

Código Tabela TUSS: 40301664

Uma das três isoenzimas da creatinoquinase. Sua principal fonte é o miocárdio, mas pode ser encontrada também na musculatura esquelética.

Representa 20% do total da creatinoquinase presente no miocárdio e 3% da creatinoquinase presente na musculatura esquelética, podendo-se encontrar níveis elevados em pacientes com doenças e traumas da musculatura esquelética.

Seu uso tem sido cada vez mais restrito, devido ao desenvolvimento de marcadores de lesão miocárdica mais específicos. Sua indicação atual é principalmente na avaliação do reinfarto e na detecção de lesão após angioplastia coronariana.

Sua quantificação deve ser seriada após início do episódio de dor torácica. É detectável em 4-6 horas após a lesão miocárdica, ocorrendo pico em 12-24 horas e retorno a níveis normais em 2 a 3 dias.

Dosagem única de CK-MB tem sensibilidade de 50% à entrada do paciente no Pronto Atendimento, sendo que medidas seriadas aumentam sua sensibilidade para 90% no diagnóstico.

A presença de macro-CK MB (complexo de imunoglobulinas e CK-MB) causa elevações de CK-MB acima dos valores da CK Total, sem significado patológico.

Elevações também podem ser observadas em outras situações, como miocardite, cardiomiopatias, extensa rabdomiólise, distrofia muscular de Duchenne, hipertermia maligna, polmiosites, dermatomiosites, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome de Reye, hipotireoidismo e raramente na artrite reumatoide.

A presença de anticorpos heterofílicos pode causar elevações espúrias.

Em algumas situações, há elevação da CK total sem aumento da CKMB, como no exercício físico moderado, injeções intramusculares, acidente vascular cerebral, pericardite, pneumonias e outras doenças pulmonares.

Crioaglutininas, Pesquisa

Código Tabela TUSS: 40306755

Crioaglutininas são anticorpos da classe IgM dirigidos contra o antígeno I, presente na superfície das hemácias. A presença de crioaglutininas em título superior a 1:32, ou a demonstração de um aumento de quatro vezes dos títulos entre duas amostras colhidas com intervalo mínimo

de cinco dias, pode ser um subsídio para o diagnóstico da infecção por *Mycoplasma pneumoniae* (pneumonia atípica). Cerca de 50% dos pacientes com pneumonia atípica por micoplasma podem apresentar crioaglutininas, detectadas no período de 8 a 30 dias após o início da infecção. Resultados positivos podem ocorrer na mononucleose, rubéola, infecção respiratória por adenovírus e nas doenças reumáticas autoimunes. Reações falso-negativas podem ocorrer em amostras refrigeradas antes da centrifugação ou com o uso prévio de antibióticos.

Criofibrinogênio, Pesquisa

Código Tabela TUSS: 40306763

Criofibrinogênio consiste em um complexo constituído por fibrinogênio/fibrina/fibronectina/produtos de degradação da fibrina. A presença de criofibrinogênio é detectada como um precipitado que se forma no plasma quando refrigerado a 4°C, desaparecendo quando o mesmo é reaquecido a 37°C. Ao contrário das crioglobulinas, que precipitam tanto no plasma quanto no soro, o criofibrinogênio precipita apenas no plasma. A criofibrinogenemia consiste na presença de púrpura, úlceras cutâneas, isquemia e necrose de áreas expostas ao frio, como extremidades, nariz e orelhas, secundárias à deposição intravascular de criofibrinogênio nas artérias de pequeno e médio calibre. A criofibrinogenemia pode ser uma condição primária ou estar associada a outras doenças como hiperfibrinogenemia/ disfibrinogenemia, doenças malignas,

processos infecciosos e autoimunes e uso de contraceptivos orais.

Crioglobulinas, Pesquisa

Código Tabela TUSS: 40306763

Crioglobulinas são imunoglobulinas que sofrem precipitação quando o soro ou plasma são resfriados a temperaturas abaixo da temperatura corporal.

As crioglobulinas são classificadas de acordo com a sua composição imunoquímica em simples, que são aquelas compostas por um único tipo de imunoglobulina, e mistas, que são imunocomplexos formados por dois tipos diferentes de imunoglobulinas, geralmente uma IgM com atividade de fator reumatoide (o anticorpo) e IgG policlonal (o antígeno).

As crioglobulinas simples, ou tipo I, geralmente são formadas por IgM monoclonal e menos frequentemente IgG monoclonal, e sofrem precipitação com 24 horas de refrigeração. Elas representam 10% do total de crioglobulinas e estão associadas com mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldenström, produzindo sintomas de hiperviscosidade e oclusão vascular. As crioglobulinas mistas são subdivididas em tipo II, formadas por IgM monoclonal, e tipo III, formadas por IgM policlonal. Compreendem 90% de todas as crioglobulinas. As tipo II têm íntima relação com a presença de hepatite C e respondem por 80% de todas as crioglobulinas. Além da infecção pelo vírus da hepatite C, as crioglobulinas mistas estão associadas com leucemia linfocítica crônica, linfoma não-Hodgkin, infecções crônicas e doenças autoimunes como lúpus, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, doença intestinal inflamatória, altos títulos de fator reumatoide na ausência de doença reumática autoimune e níveis muito baixos de C4. A manifestação clínica mais frequente da crioglobulinemia mista é púrpura cutânea recorrente, seguida por artralguas, fenômeno de Raynaud, neuropatia periférica e glomerulonefrite. As crioglobulinas tipo III estão presentes em concentrações muito baixas e podem demorar até 7 dias para precipitar e serem detectadas.

Para a correta detecção das crioglobulinas a coleta do soro deve ser realizada de forma apropriada. Erros de coleta podem levar a perda das crioglobulinas devido a falha na separação do soro do sangue total, perda do crioprecipitado por refrigeração da amostra antes da centrifugação e volume de amostra inadequado para a detecção de crioglobulinas presentes em baixa concentração.

Cristais com Luz Polarizada, Pesquisa na Urina

A identificação dos cristais na urina é utilizada na tipificação de distúrbios do trato urinário e do metabolismo, sendo útil no diagnóstico e orientação terapêutica. A urina normal recém-eliminada pode conter cristais formados nos túbulos ou, em menor frequência, na bexiga. O objetivo da identificação dos cristais urinários é detectar alguns tipos anormais que podem refletir doenças hepáticas, erros inatos do metabolismo ou lesão renal causada por cristalização de metabólitos de drogas nos túbulos. Guardam relação com o tipo de alimentação e o processo patológico.

Cristais com Luz Polarizada, Pesquisa no Líquido Sinovial

Código Tabela TUSS: 40309909

A pesquisa de cristais no líquido sinovial é útil na determinação da etiologia das monoartrites e oligoartrites. Os microcristais podem ser encontrados no interior das células ou livres no líquido articular. Cristais intracelulares de monourato de sódio são encontrados em 90% dos pacientes durante o ataque agudo de gota e em 75% dos pacientes no período intercrítico. Cristais de pirofosfato de cálcio são encontrados principalmente dentro de leucócitos e macrófagos na pseudogota.

Veja também Líquido sinovial rotina.

Cromogranina A

Código Tabela TUSS: 40316718

A Cromogranina A (CGA) se constitui num grupo de proteínas presentes em vários tecidos neuroendócrinos. Pode ser um marcador tumoral para o diagnóstico e

monitorização terapêutica do tumor carcinoide, assim como adjunto na investigação diagnóstica de algumas outras neoplasias endócrinas, tais como feocromocitoma, neuroblastoma, carcinoma medular da tireoide, alguns tumores hipofisários, carcinoma de células das ilhotas do pâncreas e neoplasia endócrina múltipla.

Os tumores carcinoides, particularmente, quase sempre secretam cromogranina A com outras aminas modificadas, principalmente a serotonina. A CGA está elevada em até 90% dos pacientes com tumor carcinoide sintomático ou avançado. A CGA e o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) são considerados os principais marcadores bioquímicos dos tumores carcinoides. A avaliação destes inclui a dosagem de CGA, serotonina sérica e urinária, 5-HIAA urinário e exames de imagem.

As concentrações de CGA, assim como de 5-HIAA, aumentam proporcionalmente ao tamanho do tumor carcinoide, sendo também um marcador prognóstico da doença.

Resultados falso-positivos podem ser encontrados em usuários de inibidores de bomba de prótons (esses devem ser descontinuados 15 dias antes da dosagem de CGA), gastrite atrófica e anemia perniciosa, insuficiência renal ou insuficiência hepática fulminante.

Cryptococcus neoformans, Aglutinação

Código Tabela TUSS: 40309053

Teste útil no diagnóstico e prognóstico da infecção criptocócica. Altos títulos de antígeno geralmente correlacionam-se com gravidade e, da mesma maneira, diminuição do título de antígeno corresponde a bom prognóstico. Reações falso-positivas podem ocorrer na presença de fator reumatoide, doenças causadas por Trichosporon beigellii e bacilos Gram-negativos.

Cryptococcus neoformans, Pesquisa Direta

Código Tabela TUSS: 40310230

A doença criptococose atinge primariamente os pacientes com imunodeficiências das células T, em especial, portadores de aids e neoplasias. O Cryptococcus é uma levedura encapsulada. Sua infecção inicia-se com infecção pulmonar, sendo assintomática e totalmente resolvida em imunocompetentes. Em imunodeprimidos, a infecção espalha-se pelos pulmões, ossos, rins, fígado, pele, e em especial no sistema nervoso central. O exame microscópico direto permite diagnóstico rápido do criptococos no líquido (meningites) e outros materiais (escarro, lavado brônquico, lavado broncoalveolar, etc.).

Cryptosporidium, Pesquisa

Código Tabela TUSS: 40310116

A infecção pelo Cryptosporidium em humanos é causa de diarreia em imunocompetentes e imunodeprimidos. Entretanto, a infecção é mais grave e prolongada em pessoas com transtorno de imunidade. Pode ainda, ser um dos causadores de colangiopatia em pacientes com aids, que se manifesta com febre, dor no hipocôndrio direito e colestase.

C-Telopeptídeo, CTX

Código Tabela TUSS: 40317340

O osso humano é continuamente remodelado através de um processo de formação e reabsorção óssea. Aproximadamente 90% da matriz orgânica do osso é constituída de colágeno tipo I, uma proteína helicoidal que é interligada nas porções carboxi (C) e amino (N) terminais (telopeptídeos) da molécula pela piridinolina e deoxipiridinolina. Durante a reabsorção óssea, os osteoclastos degradam as fibrilas de colágeno em fragmentos moleculares de diferentes tamanhos. Os produtos de degradação são liberados na circulação sanguínea e variam desde aminoácidos livres até fragmentos carboxi e amino-terminais contendo interligadores (C e N-telopeptídeos).

O turnover ósseo está fisiologicamente aumentado durante a infância, crescimento ou cicatrização de fratura óssea. As elevações nos marcadores de reabsorção e formação óssea estão tipicamente balanceadas nestas circunstâncias e não têm valor diagnóstico. Contudo, os marcadores de turnover ósseo são úteis quando o processo de remodelação

se encontra desbalanceado, tais como hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, osteomalácia e raquitismo, hipercalcemia da malignidade, osteopenia e osteoporose, Doença de Paget, mieloma múltiplo, metástase óssea, osteodistrofia renal, uso crônico de corticoide, assim como várias doenças congênitas da formação e remodelação óssea. Essas anormalidades podem normalizar em resposta a efetivas intervenções terapêuticas, que podem ser monitoradas por dosagens séricas ou urinárias dos marcadores de reabsorção óssea.

Curva de Fragilidade Osmótica

Código Tabela TUSS: 40304540

Exame útil na investigação das anemias hemolíticas e no diagnóstico de esferocitose hereditária. Os esferócitos são osmoticamente mais frágeis do que as hemácias normais, quando colocados em solução hipotônica, devido à sua baixa relação superfície:volume. Após a incubação, há uma acentuação na hemólise, nos casos de pacientes com esferocitose hereditária.

Cyfra 21.1, Antígeno

Cyfra 21.1 é um fragmento da citoqueratina 19, uma proteína encontrada no citoplasma de células epiteliais tumorais e liberada no soro sob a forma de fragmentos solúveis. Cyfra 21.1 está associado a carcinomas de células epiteliais, dentre eles o Carcinoma Pulmonar Não-Pequenas Células (NSCLC), principalmente com histologia de Carcinoma de Células

Escamosas. A sensibilidade deste marcador para NSCLC varia de 23 a 70% e ele parece estar relacionado à resposta terapêutica e ao prognóstico dos pacientes, podendo ser utilizado em conjunto com outros testes para estes fins. Segundo alguns autores, é um marcador útil na detecção de recidiva da doença. O antígeno Cyfra 21.1 também pode estar elevado no Carcinoma Pulmonar Pequenas Células (SCLC), câncer de bexiga, de cérvix e de cabeça e pescoço, e em algumas patologias benignas pulmonares, gastrintestinais, ginecológicas, urológicas e mamárias.

Deidroepiandrosterona - DHEA

Código Tabela TUSS: 40316211

O DHEA (de-idroepiandrosterona) é um esteroide produzido pelo córtex adrenal e gônadas, cuja secreção é parcialmente regulada pelo ACTH.

Sua dosagem é muito utilizada no diagnóstico diferencial do hiperandrogenismo em conjunto com outros esteroides sexuais.

O DHEA é periféricamente convertido em seu sulfato e vice-versa. A excessiva produção do DHEA leva a hirsutismo e virilização via conversão a andrógenos mais potentes: testosterona e androstenediona.

Elevações ocorrem em tumores adrenais, síndrome de ovários policísticos, doença de Cushing, hiperplasia adrenal e adrenarca precoce. Seus níveis diminuem com o envelhecimento e na gravidez e baixas concentrações ocorrem na Doença de Addison.

Deidroepiandrosterona, Sulfato - SDHEA

Código Tabela TUSS: 40316220

O SDHEA (sulfato de deidroepiandrosterona) é sintetizado quase exclusivamente pelas adrenais e, embora possa haver produção testicular, não é produzido pelos ovários. O DHEA

(deidroepiandrosterona) é periféricamente convertido em seu sulfato e vice-versa.

O SDHEA é o esteroide C19 mais abundante e a maior fonte dos 17-cetosteroides urinários.

É um marcador da função adrenal cortical, fracamente androgênico, mas metabolizado nos tecidos periféricos em testosterona e diidrotestosterona.

Encontra-se aumentado nos casos de hiperplasia adrenal congênita, carcinoma adrenal, tumores virilizantes das adrenais e na Síndrome de Cushing.

Valores baixos são encontrados na Doença de Addison. Seus níveis declinam com a idade

no homem e na mulher.

Dengue, Sorologia

Código Tabela TUSS: 40306798

São conhecidos quatro sorotipos do vírus do dengue: Den 1, Den 2, Den 3 e Den 4. O vírus do dengue é da família flavivírus que contém 70 espécies, entre elas o vírus da febre amarela. Todos os flavivírus têm epítomos em comum no envelope proteico, o que possibilita reações cruzadas em testes sorológicos.

Imunoensaio enzimático IgM

Baseia-se na detecção de anticorpos IgM específicos para os quatro sorotipos. Detecta anticorpos anti-IgM em 80% dos pacientes com 5 dias de doença, 93% dos pacientes com 6 a 10 dias de doença e 99% entre 10 e 20 dias. IgM é detectado na infecção primária e na infecção secundária, com títulos mais altos na primeira. Uma pequena porcentagem de pacientes com infecção secundária não tem IgM detectável. Na infecção terciária os títulos são mais baixos ou ausentes. Em alguns casos de infecção primária, IgM pode persistir por mais de 90 dias, mas na maioria é indetectável após 60 dias do início do quadro clínico. Apresenta índice de falso-positivo de 1,7%. Deve-se lembrar que causa comum de falso-negativo é a coleta prematura da amostra (antes do 5º dia). Reações cruzadas com outras flavivirose são citadas para ELISA IgM.

Imunoensaio enzimático IgG

Anticorpos IgG na dengue são menos específicos que o IgM, havendo possibilidade de reações cruzadas entre as flavivirose, o que acarreta em altas taxas de falso-positivos. Deve-se lembrar da possibilidade de transferência vertical de IgG materna a crianças, e da ocorrência de IgG positivo em pacientes vacinados contra febre amarela.

Ressalta-se que a combinação de ELISA IgM e IgG é importante para o diagnóstico do dengue em pacientes em áreas endêmicas, pois parte dos pacientes reinfectedados podem não apresentar elevações de IgM.

Dengue, Teste Rápido

Na dengue, muitas vezes o diagnóstico sorológico não é capaz de confirmar casos suspeitos com evolução grave, já que a febre hemorrágica pode ocorrer na janela imunológica, quando as pesquisas de IgM e IgG são negativas. Nesses casos, a pesquisa do antígeno NS1 apresenta sua melhor utilidade, permitindo o diagnóstico nos primeiros cinco dias de doença. Como há um período de sobreposição de positividade do antígeno NS1 e IgM, a pesquisa de ambos os marcadores simultaneamente aumenta a sensibilidade do teste, compensando a baixa positividade na pesquisa de anticorpos isoladamente nos primeiros dias de infecção.

Depuração da Água Livre

Código Tabela TUSS: 40302270

Indicador sensível da capacidade de concentração renal. Permite estimativa da função renal de reabsorção tubular através da relação entre os componentes osmoticamente ativos da urina e a água livre, correlacionados ao fluxo urinário. Trata-se de uma das últimas funções renais a serem perdidas na insuficiência renal. Está aumentada na necrose tubular aguda (NTA) e na insuficiência renal crônica, sendo útil na diferenciação entre a uremia pré-renal, renal e pós-renal.

Valores positivos indicam que a urina se encontra diluída quando comparada ao soro. Valores negativos indicam que a urina se encontra mais concentrada que o soro.

Para diluir a urina ao máximo, a porção ascendente da alça de Henle deve funcionar adequadamente e a liberação de ADH deve ser inibida. Diuréticos que bloqueiam o bombeamento de cloreto na porção ascendente da alça de Henle, como a furosemida, inibem a capacidade dos néfrons de concentrar a urina. O uso de diuréticos geralmente dá origem a um clearance de água livre positivo.

Desidrogenase Láctica, LDH

Código Tabela TUSS: 40301729



## Sangue

A enzima desidrogenase láctica (LDH) está presente no citoplasma de todas as células do corpo, sendo os níveis mais altos de atividade encontrados nas hemácias, no rim, no coração, no músculo, no pulmão e fígado. O aumento da atividade de LDH ocorre quando há algum dano celular que resulte em liberação da enzima do citoplasma, como infarto do miocárdio e pulmonar, anemia hemolítica, hepatite, leucemia, inflamação muscular, pancreatite aguda, entre outros. A determinação da LDH é útil no diagnóstico da anemia hemolítica. É utilizada como marcador tumoral no disgerminoma ovariano, tumor testicular de células germinativas e linfoma não-Hodgkin.

## Líquido pleural

É um critério para diferenciação entre exsudato e transudato. Relação LDH pleural/sérica > 0,6 e LDH pleural > 200 U/L indicam exsudato, com sensibilidade de 98% e especificidade entre 70 e 98%. Níveis de LDH acima de 1.000 U/L são encontrados em neoplasias e empiema. Sua determinação deve ser feita em paralelo com a dosagem sérica.

## Líquido ascítico

Os níveis de LDH no líquido ascítico correspondem normalmente a 50% dos valores séricos. Níveis elevados são observados nas peritonites (espontâneas e secundárias), tuberculose peritoneal e carcinomatoses. Sua determinação deve ser feita em paralelo com a dosagem sérica. Razão LDH no líquido ascítico/sérica maior que 0,6 e LDH > 400 U/L sugerem exsudato.

## Líquor

Os níveis de LDH no líquido correspondem normalmente a 10% dos valores séricos. Níveis elevados são encontrados no acidente vascular cerebral, tumores do sistema nervoso central e meningites. Sua determinação deve ser feita em paralelo com a dosagem sérica.

## Dialdeído Malônico, MDA

Código Tabela TUSS: 40313131

O dialdeído malônico (MDA) é um produto final da peroxidação lipídica. Contribui para a reação inflamatória por ativação de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\beta$  e a IL-8.

## Di-hidrotestosterona, DHT

Código Tabela TUSS: 40316220

A di-hidrotestosterona é derivada da conversão tecidual periférica da testosterona pela enzima 5-alfa-redutase. É o principal androgênio prostático e o principal metabólito ativo da testosterona responsável pelo crescimento dos pelos, sendo considerado um marcador da produção androgênica periférica. Contudo, pela curta meia-vida e elevada afinidade à SHBG, o DHT não reflete a ação androgênica periférica, sendo esta melhor determinada por seu metabólito distal, 3-alfa-androstanediol-glucuronide.

A dosagem de DHT é utilizada na monitorização de pacientes que utilizam medicamentos que inibem a 5-alfa-redutase e na avaliação de pacientes com possível deficiência da enzima 5-alfa-redutase, onde, em ambos, observam-se valores reduzidos de DHT.

Em crianças do sexo masculino, seus níveis reduzem rapidamente nas primeiras semanas após o parto, tendo um incremento entre 30 e 60 dias de vida, quando gradualmente reduzem até os 7 meses de vida. Já nas crianças do sexo feminino, seus níveis reduzem a valores pré-puberais durante o primeiro mês de vida. Em ambos os sexos, os níveis novamente elevam-se na puberdade.

## Dímero D

Código Tabela TUSS: 40304906

Produto da degradação da fibrina pela plasmina. Sua elevação está vinculada a ativação do sistema de coagulação e à subsequente fibrinólise. Muito sensível, mas muito pouco específico.

Recomendado como teste de triagem na suspeita de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP). Testes automatizados de alta sensibilidade negativos podem ser definitivos na exclusão de quadros trombóticos, mas testes positivos não confirmam o diagnóstico. Testes confirmatórios de imagem devem ser utilizados nestes casos.

Tem sensibilidade superior a 90% na identificação de TEP, confirmada à cintilografia ou angiografia. Pode ser detectado após uma hora da formação do trombo, e permanece elevado em média por 7 dias.

Níveis elevados também são encontrados no infarto agudo do miocárdio, sepse, neoplasias, pós-operatórios (até 1 semana), sangramento ativo ou recente, pós-trauma, coagulação intravascular disseminada, anemia falciforme, insuficiência cardíaca e pneumonias. Associado a gestação, doenças hepáticas, inflamações ou estados de hipercoagulabilidade.

O nível de elevação não se correlaciona com a gravidade da doença associada.

Dismorfismo Eritrocitário, Pesquisa na Urina

Código Tabela TUSS: 40311104

A análise da morfologia das hemácias no sedimento urinário pode indicar se a origem da hematúria é glomerular ou não glomerular. A hematúria não-glomerular caracteriza-se por hemácias urinárias isomórficas, com tamanho uniforme e morfologia semelhante à encontrada na circulação sanguínea. Por outro lado, na hematúria glomerular, as hemácias se apresentam dismórficas, com alterações de forma, cor, volume e conteúdo de hemoglobina, podendo-se encontrar diversas projeções em suas membranas celulares, bem como heterogeneidade citoplasmática e forma bicôncava ou esférica.

Entre as diversas formas de hemácias observadas na urina, os acantócitos são considerados os mais específicos para lesões glomerulares.

A teoria mecânica é a mais aceita atualmente na literatura, mas é prudente acreditar numa miscelânea de fatores como determinantes das alterações do dismorfismo eritrocitário.

A hematúria microscópica de forma isolada pode ser encontrada em 4% a 13% da população geral. Indivíduos em investigação clínica que não apresentam número significativo de hemácias no sedimento urinário (menos de 5 eritrócitos por campo microscópico) deverão colher nova amostra, até que se obtenha material com número representativo, devido ao caráter, muitas vezes, transitório das hematúrias microscópicas.

A coleta adequada é importante para garantir a representatividade da amostra. A diurese por ingestão de grande quantidade de líquido não é aconselhado, pois as hemácias são facilmente lisadas em urinas diluídas (densidade < 1.006). Embora não seja critério de exclusão, a prática de exercícios físicos intensos prévios à coleta também é desaconselhada. Em casos de trauma do trato urinário ou menstruação, sugere-se aguardar alguns dias para a realização do exame.

Recomenda-se um tempo máximo de 2 a 4 horas entre a coleta e o exame do sedimento, para não ocorrer interferência por alcalinização, proliferação bacteriana ou outros fatores que possam alterar a morfologia das hemácias.

DNA Nativo, Anticorpos

Código Tabela TUSS: 40306062

Autoanticorpos dirigidos contra o DNA de dupla fita (dsDNA) são marcadores diagnósticos específicos do lúpus eritematoso sistêmico (LES) e um de seus critérios de classificação. A pesquisa do anti-dsDNA pode ser feita por vários métodos como ELISA, Farr, quimiluminescência e imunofluorescência indireta em *Crithidia luciliae*, com variável sensibilidade e especificidade. Dependendo do método utilizado, podem estar presentes em 40% a 70% dos pacientes com LES ativo, e também em uma pequena proporção de pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide, hepatite autoimune, hepatite C,

cirrose biliar primária, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica e doença mista do tecido conjuntivo, geralmente em títulos próximos ao valor de corte do teste. Sua presença está relacionada com maior probabilidade de acometimento renal e com a atividade da doença. Níveis crescentes ou altos títulos de anticorpos anti-dsDNA associados a baixos níveis de complemento quase sempre significam exacerbação da doença ou doença em atividade. Entretanto, os títulos de anti-dsDNA podem permanecer elevados, mesmo com a remissão clínica da doença, ou podem ser normais em pacientes com doença ativa.

Echovirus, Anticorpos IgM e IgG

Código Tabela TUSS: 40306801

O diagnóstico de infecção por Echovirus no Sistema Nervoso Central é acompanhada pela presença de anticorpos específicos de produção intratecal. A interpretação pode ser dificultada pelos baixos níveis de anticorpos no líquido, transferência passiva de anticorpos séricos e contaminação na punção. Sugere-se avaliar a razão de anticorpos no líquido e no soro para avaliar a probabilidade de meningoencefalite.

Ectoparasitas, Pesquisa

Código Tabela TUSS: 40310388

O exame é utilizado para o diagnóstico diferencial de lesões cutâneas, quando há suspeita clínica de infestação por ectoparasitas: *Sarcoptes scabiei* (escabiose), *Pediculus humanus* (pediculose), *Phthirus pubis* (ptirose).

Elastase Pancreática Fecal

Código Tabela TUSS: 40303284

A elastase, enzima proteolítica secretada pelo pâncreas exócrino, não sofre degradação durante o trânsito intestinal. Desta forma, a quantificação da elastase nas fezes é um marcador da função exócrina do pâncreas, sendo o exame útil para o diagnóstico ou exclusão da insuficiência pancreática exócrina, cujas etiologias podem ser a pancreatite crônica, fibrose cística, diabetes mellitus, etc. Apresenta sensibilidade e especificidade de 93%.

Eletroforese de Hemoglobina

Código Tabela TUSS: 40304353

O exame é útil no diagnóstico de talassemias, hemoglobinas variantes e na investigação de microcitoses de causa indeterminada. A eletroforese de hemoglobina inclui a quantificação de Hb fetal, A e A2.

Eletroforese de Lipoproteínas

Código Tabela TUSS: 40301788

Os lipídeos circulam no plasma combinados a proteínas conhecidas como lipoproteínas. As lipoproteínas podem ser separadas através de eletroforese.

Em geral, são identificadas quatro frações lipoproteicas principais:

1. Quilomícrons: principalmente triglicerídeos. Permanecem no ponto de origem. Normalmente não são visualizados no soro de pessoas que estiveram em jejum.
2. Lipoproteína beta: existe no soro normal. A maior parte do colesterol sérico está relacionada a esta fração.
3. Lipoproteína pré-beta: consiste principalmente em triglicerídeos endógenos.
4. Lipoproteína alfa: está, normalmente, na zona da globulina alfa-1, quando se compara com a eletroforese de proteínas séricas.

Os padrões de eletroforese de lipoproteínas são úteis na caracterização das dislipidemias secundárias e primárias. Na disbetalipoproteinemia tipo III, partículas de densidade intermediárias (IDL) formam banda larga entre regiões pré-beta e beta.

Eletroforese de Proteínas

Código Tabela TUSS: 40301761

A eletroforese de proteínas é uma técnica que permite separar em frações as proteínas do soro, urina e líquido. Gel de agarose, acetato de celulose ou em capilar de sílica são os

suportes mais utilizados para a separação das proteínas. A principal indicação para a realização da eletroforese de proteínas é a avaliação diagnóstica das gamopatias monoclonais. As gamopatias monoclonais são um grupo de doenças caracterizadas pela proliferação de um único clone de células plasmáticas que produzem uma imunoglobulina monoclonal homogênea (proteína M). Mieloma múltiplo, plasmocitoma, amiloidose primária, gamopatia monoclonal de significado indeterminado e macroglobulinemia de Waldenström são alguns exemplos de gamopatia monoclonal. O algoritmo laboratorial do International Myeloma Working Group para o screening de pacientes com suspeita de gamopatias monoclonais recomenda a realização da eletroforese e imunofixação, tanto no soro quanto na urina.

Soro: no soro normal, usualmente 5 frações são identificadas

(albumina, alfa1, alfa2, beta e gama). O uso de técnicas de alta resolução, como a eletroforese capilar, permite a separação adicional da fração beta2 em dois componentes: transferrina e C3. Essa característica assegura maior sensibilidade na detecção de proteínas monoclonais. As seguintes alterações da curva eletroforética são sugestivas da presença de proteína monoclonal: pico monoclonal em qualquer região desde alfa2 até gama, aumento isolado da concentração das frações beta1 e beta2, alteração do formato da fração gama e diminuição da concentração da fração gama. Como a eletroforese é um teste de triagem, a imunofixação de proteínas sempre deve ser realizada para a certificação de que qualquer das alterações descritas acima é resultado da presença de imunoglobulina monoclonal. Fibrinogênio, hemoglobina, grandes aumentos de concentração da proteína C-reativa e C3, alguns medicamentos e meios de contraste, podem aparecer na eletroforese de proteínas como picos monoclonais.

Veja também Imunofixação, Proteína de Bence-Jones, Cadeias leves kappa e lambda.

Líquor: eletroforese de proteínas do líquido em gel de agarose é utilizada na pesquisa de bandas oligoclonais, definidas como a presença de duas ou mais bandas discretas na região gama que estão ausentes na eletroforese concomitante do soro. Resultados positivos na eletroforese devem ser complementados pela realização de imunofixação no líquido, para confirmar que as bandas oligoclonais são imunoglobulinas. Bandas oligoclonais no líquido têm sido identificadas em 83% a 94% dos pacientes com esclerose múltipla estabelecida, 40% a 60% dos casos prováveis e 20% a 30% dos casos possíveis. Também são observadas em quase todos os casos de panencefalite subaguda esclerosante, em 25% a 50% das infecções virais do sistema nervoso central, nos casos de neuroborreliose, meningite criptocócica, neurosífilis, mielite transversa, carcinomatose meníngea, glioblastoma multiforme, linfoma de Burkitt, polineuropatia recorrente crônica, doença de Behçet, cisticercose e tripanossomíase.

Urina: as funções glomerular e tubular normais resultam em excreção de proteína inferior a 150 mg/dia. A eletroforese de proteínas da urina normalmente contém apenas uma discreta banda de albumina e globulina. Dois terços da proteína filtrada são compostos de albumina, transferrina, proteínas de baixo peso molecular e algumas imunoglobulinas. O restante, como a glicoproteína Tamm-Horsfall, é secretada pelos túbulos do próprio trato urinário. Eletroforese de proteínas na urina separa as proteínas de acordo com sua carga e permite a classificação do tipo de lesão renal. Também é fundamental para a detecção de cadeias leves monoclonais de imunoglobulina, as quais podem estar ausentes na eletroforese do soro e são importantes marcadores diagnósticos de algumas gamopatias monoclonais como amiloidose. Um padrão normal de proteinúria consiste de albumina e ocasionalmente traços de bandas alfa1 e beta. A eletroforese de urina concentrada pode não detectar cadeias leves por falta de sensibilidade, sendo a imunofixação o próximo passo.

Padrões de alterações da eletroforese de proteínas na urina: 1) Proteinúria glomerular (lesão mínima, glomerulonefrite, nefropatia diabética): aumento da albumina e bandas

alfa1 e beta1; 2) Proteinúria tubular (lesão medicamentosa, pielonefrite, doença renal vascular, rejeição à transplante): aumento de albumina, bandas alfa1, alfa2 e beta-globinas;

3) Distúrbio misto glomerular e tubular; 4) Presença de banda monoclonal.

Endomísio, Anticorpos IgM

Código Tabela TUSS: 40306259

Teste útil para o diagnóstico da Doença Celíaca (DC). Endomísio é a camada de tecido conjuntivo, composta por fibras reticulares, que reveste cada fibra muscular. Pacientes com DC produzem anticorpos antiendomísio (anti-EMA) das classes IgA, IgG e IgM. Pacientes com resultados reagentes de anti-EMA devem realizar a biópsia intestinal, que é o exame padrão ouro para diagnóstico de DC.

Endomísio, Anticorpos IgA e IgG

Código Tabela TUSS: 40306259

O exame padrão ouro para o diagnóstico da doença celíaca (DC) é a biópsia intestinal. Devido aos inconvenientes da biópsia intestinal, pacientes com suspeita ou sob risco aumentado de desenvolver DC devem ser avaliados com testes sorológicos de triagem, como anticorpos antiendomísio (anti-EMA), anti-gliadina desaminada (anti-DGP) e anti-transglutaminase tecidual (anti-tTG). Pacientes com resultados positivos nos testes de triagem são, então, encaminhados para biópsia.

Os testes sorológicos também podem ser empregados no monitoramento da adesão do paciente à dieta isenta de glúten. Anti-EMA IgA possuem sensibilidade de 93% e especificidade de 99,7% para o diagnóstico da DC. Quando os pacientes adotam uma dieta sem glúten, reduções significativas nos títulos de anticorpos anti-EMA IgA ocorrem dentro de 3 meses a 12 meses. Pacientes com deficiência seletiva de IgA apresentam teste negativo para anti-EMA IgA. Anti-EMA IgG quase sempre são detectáveis em pacientes celíacos com deficiência de IgA. Os níveis de IgG não desaparecem com a dieta e não podem ser utilizados para monitorizar pacientes com deficiência de IgA. Posteriormente, foi demonstrado que antígeno alvo destes anticorpos é a transglutaminase tecidual.

Veja também Gliadina, Transglutaminase e Reticulina.

Enolase Neuronal Específica

Código Tabela TUSS: 40301796

Enolase Neuronal Específica (NSE) é uma isoenzima glicolítica neuroespecífica da enolase, produzida no sistema nervoso central e periférico e em tumores malignos de origem neuroectodérmica. Sua sensibilidade na detecção de Câncer Pulmonar de Pequenas Células (SCLC) é de até 74% e níveis elevados podem estar relacionados a menor sobrevida. No Carcinoma Pulmonar Não Pequenas Células (NSCLC), altos níveis de NSE estão associados a pior prognóstico. A NSE não é suficientemente sensível e específica para diferenciar SCLC de NSCLC e não substitui a avaliação histológica. A queda dos valores após tratamento primário é indicativo de resposta terapêutica e melhor prognóstico. Outros tumores com expressão frequente de NSE são: tumores carcinoides, tumores de células das ilhotas pancreáticas e neuroblastoma. NSE também é encontrada em uma variedade de células circulantes, como eritrócitos e plaquetas, e pode estar aumentada em caso de hemólise, doenças inflamatórias e desordens neuroendócrinas.

Entamoeba histolytica

Código Tabela TUSS: 40308308 | 40308316

A Infecção pela Entamoeba histolytica pode ser assintomática, causar doença invasiva intestinal ou doença extra-intestinal. A sorologia possui maior sensibilidade para as formas extra-intestinais (90%), sensibilidade moderada para doença intestinal invasiva

(75%) e baixa sensibilidade para formas assintomáticas. O teste é útil na distinção entre abscessos hepáticos amebianos e piogênicos, entretanto, a alta incidência de amebíase em nosso meio diminui o poder discriminatório do teste. Falso-positivos podem ocorrer em pacientes com colite ulcerativa. Títulos de anticorpos podem ser detectáveis por mais de 6 meses após tratamento eficaz.

Veja também *Entamoeba histolytica* nas fezes.

Em virtude de as dosagens do estradiol ainda apresentarem grande variação entre diferentes laboratórios, sugere-se seu controle em um único laboratório.

*Entamoeba histolytica*, Antígeno nas Fezes

Código Tabela TUSS: 40308308 | 40308316

A detecção qualitativa dos antígenos específicos da *Entamoeba histolytica* em amostras de fezes possui sensibilidade e especificidade superiores à microscopia. O imunoenensaio enzimático não diferencia a *Entamoeba* díspar da *Entamoeba histolytica*. Em crianças assintomáticas, cerca de 11% dos infectados com *Entamoeba histolytica* apresentam ELISA positivo nas fezes.

Enzima Conversora da Angiotensina - ECA

Código Tabela TUSS: 40305287

Níveis elevados de ECA, associados a quadro clínico-radiológico compatível, são sugestivos de sarcoidose pulmonar, com sensibilidade diagnóstica entre 30% a 80%. Entretanto, a ECA não é um marcador diagnóstico específico de sarcoidose, pois também pode estar aumentada na Doença de Gaucher, diabetes mellitus, hanseníase, amiloidose, doença hepática alcoólica, cirrose biliar primária, mieloma, hipertireoidismo, asbestose, silicose e psoríase. Níveis baixos podem ser encontrados durante uso de corticoides e anti-hipertensivos inibidores da ECA.

Espermatozoide, Anticorpos

Código Tabela TUSS: 40309304

A dosagem de anticorpos anti-espermatozoides é utilizada na avaliação da infertilidade. Aproximadamente 7 a 14% dos homens inférteis apresentam anticorpos anti-espermatozoides. Eles devem ser pesquisados quando os espermatozoides se aglomeram ou apresentam baixa motilidade. Esses anticorpos podem ser encontrados na circulação, no líquido seminal e/ou ligados à superfície dos espermatozoides.

Epstein-Barr, Anticorpos IgG e IgM

Código Tabela TUSS: 40314260

O vírus Epstein-Barr (EBV) é o principal agente da mononucleose infecciosa (MI). Também tem sido relacionado com desordens mieloproliferativas e linfomas. Dos anticorpos contra antígenos específicos do EBV, os que agregam maior valor diagnóstico são os contra o capsídeo viral (VCA), com sensibilidade de 95% a 100% e especificidade de 86% a 100% nos episódios de mononucleose aguda. Anticorpos anti-VCA IgM e IgG tornam-se rapidamente positivos em 1 a 2 semanas de infecção. A presença de IgM anti-VCA usualmente indica infecção aguda pelo EBV, entretanto, infecção aguda por outros herpesvírus, podem causar produção de IgM anti-VCA por células que apresentam infecção latente pelo EBV. Falso-positivos de IgM anti-VCA também são citados em outras infecções recentes (toxoplasmose, adenovírus) e na presença de autoanticorpos. Nos quadros de reativação, a IgM anti-VCA pode ser negativa. Resultados negativos podem ocorrer devido à natureza transitória do IgM. O IgM anti-VCA persiste por 4 a 8 semanas. Anticorpos IgG anti-VCA surgem na fase aguda, têm pico em 2 a 4 semanas, persistindo por toda a vida.

Epstein bar EBNA, Anticorpos IgG

Para o diagnóstico sorológico da mononucleose, além da pesquisa de anticorpos heterófilos, pode-se avaliar três marcadores: Anti-VCA IgM, Anti-VCA IgG e EBNA. A presença de IgM indica infecção recente por EBV. A presença do IgG indica infecção em algum momento da vida e os anticorpos EBNA são detectados seis a oito semanas após a

infecção e persistem por toda a vida. Mais de 90% dos adultos apresentam anti-VCA IgG e EBNA, portanto a presença desse último marcador afasta a possibilidade de infecção recente por EBV.

Equinococos, Anticorpos Totais

Código Tabela TUSS: 40306810

A detecção de anticorpos é importante para o diagnóstico da hidatidose, uma vez que não há deposição de ovos nas fezes. A presença de anticorpos pode persistir por toda a vida, mesmo após o tratamento. Reação cruzada com cisticercose pode ocorrer.

Erros Inatos do Metabolismo, Triagem Urinária Mínima

Código Tabela TUSS: 40311112

Essa triagem constitui uma das etapas iniciais na investigação dos erros inatos do metabolismo (EIM) mais comuns. A interpretação dos resultados desses testes deve ser realizada considerando a clínica apresentada por cada paciente, pois não são incomuns reações falso-positivas, assim como falso-negativas.

Reação da dinitrofenilhidralazina

Pode estar positiva na fenilcetonúria, doença do xarope de bordo, tirosinose, histidinemia, má-absorção de metionina, hiperglicinemia, glicogenoses I, III, V e VI, acidose láctica e acidose pirúvica. Reação da p-nitroanilina

Útil na triagem de acidúria metilmalônica.

Reação de Benedict

Detecta substâncias redutoras na urina. Pode estar positivo na galactosemia, intolerância à frutose, alcaptonúria e síndrome de Lowe. Também pode estar positivo no diabetes mellitus, glicosúria renal, doença de Fanconi, deficiência de lactase, pentosúria, ingestão excessiva de vitamina C, uso de sulfonamidas, tetraciclina, cloranfenicol e ácido p-aminosalicílico.

Reação de Erlich

Útil na investigação de casos com suspeita de porfiria.

Reação do azul de toluidina

Útil na triagem das mucopolissacaridoses. Vide comentários do brometo de CTMA.

Reação do brometo de cetil-trimetil-amônio (CTMA)

Útil na triagem das mucopolissacaridoses. Também pode estar positivo na síndrome de Marfan, mastocitose, artrite reumatóide, cretinismo e carcinomatose.

Reação do cianeto-nitroprussiato

Útil para triagem de homocistinúria e cistinúria.

Reação do cloreto férrico

Pode estar positivo em várias doenças como fenilcetonúria, tirosinemia, tirosinose, histidinemia, alcaptonúria, doença do xarope de bordo, hiperglicinemia. Também pode estar positivo em pacientes com feocromocitoma, síndrome carcinoide, cirrose hepática, tirosinemia transitória, excreção de bilirrubina conjugada na urina, excreção de iodo-clorohidroquinona e de metabólitos da L-dopa, acidose pirúvica, excreção de ácido aceto acético, de salicilatos, derivados da fenotiazina, ácido vanílico e má-absorção de metionina, acidose láctica e excreção de isoniazida.

Reação do nitrato de prata

Útil para triagem de homocistinúria e cistinúria.

Reação do nitrosonaftol

Pode estar positivo na tirosinose, tirosinemias hereditárias, tirosinemia transitória, disfunção hepática grave, frutosemia e galactosemia.

Estradiol, 17-Beta

Código Tabela TUSS: 40316246

O 17-Beta Estradiol (E2) é o principal estrogênio ativo na mulher em idade reprodutiva. É produzido primariamente nos ovários e testículos por aromatização da testosterona. Pequenas quantidades são produzidas nas glândulas adrenais e alguns tecidos

periféricos, particularmente o tecido gorduroso.

Sua dosagem tem importância na avaliação da fertilidade e irregularidades menstruais em mulheres adultas. Pode ser utilizado na investigação de ginecomastia e feminização - devido a tumores produtores de estrogênio, e, também, na avaliação do desenvolvimento folicular em protocolos de reprodução assistida.

Na mulher, encontra-se em níveis baixos no hipogonadismo primário e secundário. A dosagem de FSH e LH podem auxiliar no diagnóstico diferencial entre as causas.

Podem-se observar níveis elevados nos tumores ovarianos, tumores feminilizantes adrenais, hiperandrogenemia causada por tumores ou terapia androgênica, reposição estrogênica, puberdade precoce feminina, cirrose hepática e hipertireoidismo.

### Estriol Livre (E3)

Código Tabela TUSS: 40316254

O estriol livre (E3u) é um esteroide de origem feto-placentária. O estriol é o estrógeno mais importante da gravidez, representando mais de 90% do estrógeno nas gestantes.

A concentração de estriol pode estar reduzida na hipertensão induzida pela gravidez, nas gestações de fetos pequenos para a idade gestacional, na gestação molar, nas anormalidades fetais cromossômicas, na perda fetal, na deficiência de sulfatase placentária, na aplasia ou hipoplasia adrenal fetal e em casos de anencefalia. Valores isolados são de difícil interpretação, sendo mais importantes as medidas seriadas.

Outras causas de níveis reduzidos de estriol incluem habitantes de altas altitudes, uso de penicilina, corticoides, diuréticos, estrógenos entre outros.

O estriol pode aumentar no caso de gestação múltipla e/ou uso de ocitocina. Apresenta pouca utilidade na presença de doença renal. A determinação sérica do estriol livre materno em combinação com alfafetoproteína e beta-HCG (teste triplo) durante o segundo trimestre da gestação é útil na triagem para Síndrome de Down.

### Estrona

Código Tabela TUSS: 40316262

A estrona (E1) é o principal estrógeno circulante após a menopausa. É mais potente que o estriol, porém menos potente que o estradiol.

A maior parte da E1 está conjugada sob a forma de sulfato.

A estrona é muito utilizada para avaliação do hipogonadismo, avaliação da puberdade precoce (completa ou parcial), para diagnóstico de tumores feminilizantes e acompanhamento de reposição hormonal na menopausa, em alguns casos.

Níveis de estrona podem se encontrar elevados após uso de estrogênios orais.

### Exame Parasitológico de Fezes

Código Tabela TUSS: 40303110

#### Identificação de Helmintos e Fragmentos

A identificação macroscópica é útil no diagnóstico das diversas infestações parasitárias. Permite a verificação de proglotes de tênias, oxiúros, áscaris e necátor.

#### Método Baermann e Moraes (Mod.)

É específico para o isolamento de larvas de strongiloides e acompanhamento do tratamento.

#### Método Direto a Fresco

O exame direto a fresco é um método indicado principalmente para a pesquisa de trofozoítos de protozoários em fezes diarreicas recém emitidas (no máximo 30 minutos após coleta). Outras formas de parasitas podem ser encontradas.

#### Método HPJ - Hoffman, Pons e Janer (Mod.)

Utilizado para identificação das diversas infestações parasitárias (ovos e larvas de helmintos e cistos de protozoários) e na triagem das infecções intestinais. A intensidade do parasitismo influi no número de formas parasitárias eliminadas. É recomendável o exame de fezes em três amostras colhidas em dias diferentes, pois a ausência de



parasitas em uma amostra de fezes não elimina a possibilidade da presença do mesmo no organismo.

#### Método Kato Katz

Permite identificação e a quantificação por grama de fezes das infestações por alguns helmintos (*Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Schistosoma mansoni*, *Trichuris trichura*, *Taenia sp*, *Enterobios vermiculares* e *Strongyloides stercoralis*). A sua execução pode ser inviável em fezes diarreicas.

#### Método M.I.F.

Usado para isolamento de ovos, cistos e oocistos. As amostras são colhidas e acondicionadas com M.I.F. (mercúrio, iodo e formol) em 3 a 5 dias, consecutivos ou alternados, ou conforme orientação médica.

Até 30 dias em temperatura ambiente.

#### Método Swab Anal – Oxiúros

É a metodologia de escolha para o diagnóstico da enterobiose, pois o *Enterobios vermiculares* (oxiúros) não faz postura dos ovos na luz intestinal, mas sim na região perianal no período da noite.

#### FAN – Pesquisa de Autoanticorpos

Código Tabela TUSS: 40306852

A pesquisa de autoanticorpos contra antígenos celulares é tradicionalmente denominada teste do FAN (Fator antinúcleo). O exame do FAN é um importante auxílio diagnóstico para as doenças reumáticas autoimunes (DRAI), como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica, dermatomiosite/polimiosite e doença mista do tecido conjuntivo. O teste do FAN é realizado em duas etapas: uma etapa de triagem, em que um teste sensível é utilizado para avaliar a presença de autoanticorpos (AA); se o teste de triagem for positivo parte-se para a etapa de confirmação, na qual se empregam testes específicos para determinar qual o anticorpo presente. O teste considerado como o padrão-ouro para a pesquisa do FAN é a imunofluorescência indireta (IFI), utilizando como substrato as células HEp-2 (FAN HEp-2).

Existem várias doenças associadas com FAN HEp-2 positivo. Entretanto, a importância diagnóstica do FAN varia de acordo com a doença, sendo considerado muito útil para o diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico e da esclerose sistêmica, útil para o diagnóstico da síndrome de Sjögren e da dermatomiosite/polimiosite, e condição fundamental para o diagnóstico da doença mista do tecido conjuntivo. Em muitas doenças um FAN positivo não tem utilidade diagnóstica (artrite reumatoide, fibromialgia, doenças da tireoide). Resultados positivos de FAN HEp-2 no título de 1:80 podem ser encontrados em até 13% da população normal e numa proporção ainda maior de parentes de primeiro grau de pacientes com DRAI. Reações positivas podem ocorrer durante o uso de vários medicamentos (hidralazina, carbamazepina, hidantoína, procainamida, isoniazida, metildopa) e em pacientes com neoplasias. Elevações transitórias do FAN podem ocorrer em pacientes com doenças infecciosas. Reações negativas podem ocorrer na presença de anticorpos contra os antígenos SSA/Ro, Jo-1, ribossomal P e durante o uso de corticoide ou outra terapia imunossupressora.

O teste positivo para FAN HEp-2 isolado não é diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES), sendo necessário observar os demais critérios diagnósticos. Não existe relação entre os títulos de FAN e a atividade da doença. Deve-se ressaltar a possibilidade de variações dos títulos do FAN HEp-2 quando realizado em laboratórios ou dias diferentes.

Pelo fato de ser um teste com alta sensibilidade, baixa especificidade e baixo valor preditivo positivo, os resultados positivos devem ser analisados de acordo com o contexto clínico do paciente, o título e o padrão de fluorescência celular. Padrões de fluorescência como nuclear homogêneo, nuclear pontilhado grosso e nuclear pontilhado

centromérico tendem a ocorrer predominantemente em pacientes com DRAI, enquanto o padrão nuclear pontilhado fino denso ocorre predominantemente em indivíduos sem evidência clínica de DRAI. Geralmente, pacientes com DRAI apresentam títulos do FAN HEp-2 de moderados a elevados ( $> 1:320$ ), enquanto os indivíduos saudáveis apresentam títulos baixos ( $< 1:160$ ). Contudo, a importância do título do FAN HEp-2 é relativa, com algumas pessoas saudáveis podendo apresentar altos títulos e alguns doentes títulos baixos. Devido à maior especificidade diagnóstica e relevância clínica, a pesquisa de autoanticorpos específicos como anti-DNA e anti-ENA deve ser realizada em todos os pacientes com FAN HEp-2 positivo. O IV Consenso Brasileiro para pesquisa de auto anticorpos em células HEp-2 fornece orientações importantes quanto à interpretação dos padrões, indicando os auto-anticorpos associados e as principais relevâncias clínicas de cada padrão.

Padrões de FAN HEp-2 e relevância clínica por autoanticorpos

Padrões

nucleares de FAN HEp-2

Nuclear pontilhado centromérico

Anticorpo anticentrômero: esclerose sistêmica forma CREST; cirrose biliar primária; síndrome de Sjögren

Nuclear homogêneo

Anticorpo anti-DNA nativo: lúpus eritematoso sistêmico (LES).

Anticorpo anti-cromatina (DNA/Histona, nucleossomo): lúpus induzido por drogas; LES idiopático. Anticorpo anti-histona: LES; LES induzido por drogas; artrite reumatoide (AR); artrite idiopática juvenil oligoarticular com uveíte; síndrome de Felty; cirrose biliar primária.

Nuclear quasi-homogêneo

É um padrão distinto dos padrões nuclear homogêneo e nuclear pontilhado fino denso, em que não se verifica uma especificidade antigênica única, mas sim uma miscelânea de alvos antigênicos reconhecidos. O perfil clínico associado ao padrão pontilhado fino quasi-homogêneo situa-se de forma intermediária entre o padrão pontilhado fino denso e o padrão nuclear homogêneo. Portanto, a identificação desse padrão sugere a continuidade da investigação do diagnóstico clínico, porque pode estar relacionado a doenças reumáticas autoimunes sistêmicas.

Nuclear tipo membrana nuclear

Anticorpo anti-lâmina e contra antígenos do envelope nuclear (lamínas. LAMPs, nucleoporina, gp 210: hepatites autoimunes; cirrose biliar primária; raramente associado a doenças reumáticas (algumas formas de LES e esclerodermia linear). Quando em baixos títulos, pode não apresentar associação clínica específica.

Nuclear pontilhado pleomórfico/PCNA

Anticorpo contra núcleo de células em proliferação: LES.

Nuclear pontilhado fino denso

Anticorpo anti-proteína p 75 kDa: Um dos padrões mais encontrados na rotina, sem relevância clínica definida até o momento, sendo frequentemente encontrado em indivíduos sem evidência clínica de doença sistêmica. Encontrado raramente em doenças reumáticas autoimunes, processos inflamatórios específicos e inespecíficos.

Nuclear pontilhado tipo pontos isolados com menos de dez pontos

Anticorpo anti-p80 colina não apresenta associação clínica definida.

Nuclear pontilhado tipo pontos isolados com mais de dez pontos

Anticorpo anti-Sp100 (anti-p95): cirrose biliar primária; mas pode ser observado em diversas condições clínicas.

Nuclear pontilhado grosso

Anticorpo anti-Sm: LES.

Anticorpo anti-RNP: LES; esclerose sistêmica (ES); critério obrigatório no diagnóstico da doença mista do tecido conjuntivo (DMTC).

Nuclear pontilhado fino

Anticorpo anti-SSA/Ro: síndrome de Sjögren primária (SS); LES; lúpus neonatal e lúpus cutâneo; esclerose sistêmica e cirrose biliar primária.

Anticorpo anti-SSB/La: lúpus neonatal; LES; SS.

Anticorpo anti-Mi-2: dermatomiosite, embora raramente ocorra na polimiosite do adulto.

Nuclear pontilhado grosso reticulado

Anticorpos contra hnRNPs (ribonucleoproteínas heterogêneas) e componentes da matriz nuclear:

presentes em doença autoimune quando em altos títulos. Frequente em indivíduos sem evidência clínica de doença autoimune.

Misto do tipo nucleolar homogêneo e nuclear pontilhado grosso com placa metafásica decorada em anel (cromossomos negativos)

Anticorpo anti-Ku: superposição Polimiosite e esclerose sistêmica; Podem ocorrer no LES e esclerodermia.

Misto do tipo nuclear e nucleolar pontilhado com placa metafásica positiva

Anticorpo anti-Topoisomerase I (Scl-70): ES forma difusa. Mais raramente pode ocorrer na síndrome CREST e superposição polimiosite/ esclerodermia.

Misto do tipo citoplasmático pontilhado fino denso a

homogêneo e nucleolar

homogêneo

Anticorpo anti-rRNP (antiproteína P-ribossomal): Marcador de LES e mais frequentemente relacionado à quadros psiquiátricos.

Misto do tipo nuclear com positividade da ponte intercelular (CENP-F)

Anticorpo anti-CENP-F ou mitosina: Associado com a presença de neoplasia subjacente.

Padrões citoplasmáticos de FAN HEP-2

Citoplasmático fibrilar linear

Anticorpo anti-actina: hepatite autoimune, cirrose.

Anticorpo anti-miosina: hepatite C, hepatocarcinoma, miastenia gravis. Quando em títulos baixos ou moderados podem não ter relevância clínica definida.

Citoplasmático fibrilar segmentar

Anti-a-actinina, anti-vinculina e anti-tropomiosina: miastenia gravis, doença de Crohn e colite ulcerativa. Quando em títulos baixos ou moderados podem não ter relevância clínica definida.

Citoplasmático pontilhado polar

Anticorpo anti-golginas: Em títulos altos tem sido descrito no LES, SS e outras doenças autoimunes sistêmicas. Relatado na ataxia cerebelar idiopática, Degeneração Cerebelar Paraneoplásica, infecções virais pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Quando em títulos baixos ou moderados podem não ter relevância clínica definida.

Citoplasmático pontilhado fino

Anticorpo anti-Histidil t RNA sintetase (Jo-1): anticorpo marcador de polimiosite no adulto. Descrito raramente na dermatomiosite. Outros anticorpos anti-tRNA sintetases podem gerar o mesmo padrão.

Citoplasmático pontilhado com pontos isolados

Anticorpo anti-EEA1 e anti-fosfatidilserina: Não há associações clínicas bem definidas.

Anticorpo anti-GWB: SS; também encontrado em diversas outras condições clínicas.

Citoplasmático pontilhado reticulado

Anticorpo anti-mitocôndria: marcador da cirrose biliar primária. Raramente encontrado na esclerose sistêmica. Devido ao encontro relativamente comum de padrão assemelhado e não relacionado a anticorpos antimitocôndria, é fundamental a confirmação por teste específico.

Citoplasmático pontilhado fino denso

Anticorpo antiproteína P-ribossomal: específico de LES e pode estar associado a quadros psiquiátricos

Anticorpo anti-PL 7/PL 12: Raramente associado a anticorpos encontrados na polimiosite.

Citoplasmático fibrilar filamentar

Anticorpo anti-vimentina e anti-queratina: anti-queratina tem sido descrito em doença hepática alcoólica. Descritos em várias doenças inflamatórias e infecciosas. Quando em títulos baixos ou moderados podem não ter relevância clínica definida.

Padrões do aparelho mitótico de FAN HEp-2

Aparelho mitótico tipo centríolo

Anticorpo anti-a-enolase: Em baixos títulos não tem associação clínica definida. Em altos títulos é sugestivo de esclerose sistêmica.

Padrões do aparelho mitótico de FAN HEp-2

Aparelho mitótico tipo ponte intercelular

Anticorpo anti-b-tubulina: pode ser encontrado no LES e na DMTC. Outros anticorpos ainda não bem definidos podem gerar o mesmo padrão. Associado a diversas condições autoimunes e não autoimunes com baixa especificidade tendo relevância clínica somente em altos títulos.

Aparelho mitótico tipo NuMA2

Anticorpo anti-HsEg5: Diversas condições autoimunes com baixa especificidade tendo relevância somente em altos títulos..

Padrões nucleolares de FAN HEp-2

Nucleolar aglomerado

Anticorpo anti-fibrilarina (U3-nRNP): esclerose sistêmica (ES), especialmente com comprometimento visceral grave, entre elas a hipertensão pulmonar.

Nucleolar pontilhado

Anticorpo anti-NOR-90: ES; também descrito em outras doenças do tecido conjuntivo, porém sem relevância clínica definida.

Anticorpos anti-RNA polimerase I: ES de forma difusa com tendência para comprometimento visceral mais frequente e grave.

Anticorpo anti-ASE (anti-sense to ERCC-1): Frequentemente encontrado em associação a anticorpos anti-NOR-90. A associação mais frequente parece ser o lúpus eritematoso sistêmico.

Nucleolar homogêneo

Anticorpo anti-PM/Scl, To/Th, nucleolina: síndrome de superposição da polimiosite com esclerose sistêmica. Raramente encontrado em casos de polimiosite ou esclerose sistêmica sem superposição clínica. Outros autoanticorpos mais raros podem apresentar esse padrão.

LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; ES: Esclerose Sistêmica; SS: Síndrome de Sjögren Primária; AR: Artrite Reumatoide;

DMTC: Doença Mista do Tecido Conjuntivo.

Padrões não caracterizados ou com características novas

Padrão citoplasmático com fluorescência em forma de bastões e anéis (rods and rings)

Aparentemente associado à infecção pelo vírus da hepatite C. Sua identidade imunológica não está definida. No caso de identificação sugere-se a descrição do aspecto morfológico que o caracteriza (Presença de fluorescência em bastão).

Nuclear pontilhado

fino denso tendendo a homogêneo

Trata-se de um padrão nuclear pontilhado fino, aproximando-se da textura homogênea, e com placa metafásica corada da mesma forma. Sua associação clínica e identidade imunológica não estão definidas. Esse padrão não é positivo para anticorpos anti-dsDNA o que o caracterizaria como nuclear homogêneo, e não plota a proteína 75Kda o que o caracterizaria como nuclear pontilhado fino denso. Trata-se de um novo padrão com reatividade diferente.

Fator II

Código Tabela TUSS: 40304159

Útil para o diagnóstico da deficiência congênita (rara) do fator, na avaliação de deficiências adquiridas associadas a hepatopatias, deficiência de vitamina K, deficiências induzidas por anticorpos.

Fator V

Código Tabela TUSS: 40304175

A dosagem de fator V é empregada para diagnosticar as deficiências congênitas (raras) do fator. Também pode ser útil na avaliação das deficiências adquiridas associadas a hepatopatias, à presença de inibidores encontra-se inexplicavelmente prolongado. A deficiência não provoca distúrbios de sangramento.

Fator XIII

Código Tabela TUSS: 40304698

Fator estabilizador da fibrina. Teste para avaliação das deficiências (raras) congênitas e adquiridas.

Fator de Necrose Tumoral

O Fator de Necrose Tumoral (TNF) é uma citocina pró-inflamatória produzida principalmente por macrófagos e monócitos. Seus efeitos biológicos incluem efeito citotóxico direto, modulação do crescimento e diferenciação celular.

Fator de Von Willebrand, Antígeno

Código Tabela TUSS: 40304191

O fator de von Willebrand (FvW) é um polímero proteico plasmático com duas importantes funções na hemostasia: promover a adesão plaquetária no sítio da lesão, transportar e estabilizar o fator VIII no plasma. A doença de vW é causada por deficiências hereditárias quantitativas ou qualitativas no FvW. O teste determina os níveis da proteína do fator de von Willebrand.

Fator Intrínseco, Anticorpos

Anemia perniciosa é uma forma de anemia macrocítica causada por deficiência de vitamina B12 secundária à deficiência de fator intrínseco. Anticorpos anticélula parietal (ACP) e anti-fator intrínseco (AFI) são considerados os marcadores sorológicos da anemia perniciosa. ACP apresentam sensibilidade de 80 a 90% e especificidade de 90%, enquanto AFI apresentam sensibilidade de 37 a 50% e especificidade de 100% para anemia perniciosa. Alguns autores sugerem que ambos os testes devam ser solicitados na avaliação diagnóstica da anemia perniciosa, com sensibilidade de 73% e especificidade de 100%.

Fator Reumatoide, Líquido Pleural e Líquor

Código Tabela TUSS: 40306860

A pesquisa de fator reumatoide no líquido pleural e no líquido pode ser útil para a investigação da etiologia da serosite ou para o diagnóstico da vasculite do sistema nervoso central, em pacientes com artrite reumatoide.

Fenilalanina, Sangue

Código Tabela TUSS: 40301818

A dosagem da fenilalanina é útil para o diagnóstico das hiperfenilalaninemias.

Idealmente, a dosagem desse aminoácido é realizada na triagem neonatal (teste do pezinho) para pesquisa de fenilcetonúria (PKU). Para indivíduos não triados no período neonatal (principalmente sintomáticos, com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e/ou microcefalia), pode-se dosar a fenilalanina no plasma. As hiperfenilalaninemias podem ser classificadas em PKU clássica, PKU leve, hiperfenilalaninemia persistente, hiperfenilalaninemia transitória, deficiência de tetraidropterina (BH4) e fenilcetonúria materna. Essa classificação é realizada de acordo com as dosagens de fenilalanina, história clínica e achados do exame físico. A fenilalanina pode estar aumentada em indivíduos com dieta hiperproteica, pode ser um achado transitório em recém nascidos devido à imaturidade enzimática e também pode estar aumentada em pacientes com tirosinemia.

Fenilalanina, Pesquisa na Urina

Código Tabela TUSS: 40311317

A pesquisa da fenilalanina na urina é um exame de triagem para fenilcetonúria, doença autossômica recessiva resultante da deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase. Resultados falso-positivos podem ocorrer com a contaminação da amostra, uso de medicamentos, excreção de ácido aceto acético e colúria (bilirrubina conjugada). Por ser um exame de triagem, são necessários exames confirmatórios para que um diagnóstico seja firmado ou afastado.

Ferro, Cinética

O ferro é um nutriente essencial e desempenha um papel central no metabolismo energético celular. O teor de ferro corporal normal é de 3 a 4 gramas e está distribuído, principalmente, vinculado a hemoglobina (aproximadamente 2 gramas). O restante está ligado a transferrina, citocromos, catalases e estocado na forma de ferritina e hemossiderina.

O quadro evolutivo da deficiência de ferro dependerá do estoque inicial, idade, sexo e balanço entre absorção e perda. Ocorre em situações onde há necessidade aumentada (fatores fisiológicos), diminuição da oferta ou da absorção (fatores nutricionais) ou perdas de ferro (fatores patológicos).

Primeiramente, atinge-se o estoque de ferro e, posteriormente, a síntese de hemoglobina. No primeiro estágio, o estoque é depletado sem ocorrência de anemia. São afetados a ferritina e hemossiderina. No segundo estágio, a série vermelha ainda se encontra normal, mas há diminuição nos níveis de ferro sérico, saturação de transferrina e ferritina, e aumento da capacidade Total de Ligação ou Combinação do Ferro (TIBC ou CTF). Nos estágios posteriores, a anemia instala-se lentamente, apresentando-se como normocítica, com reticulócitos normais e evoluindo no último estágio para microcitose e hipocromia. As manifestações da deficiência de ferro desenvolvem-se em estágios progressivos, relacionadas ao grau de depleção.

Estimativas do estoque de ferro

Ferritina é o melhor indicador do estoque de ferro no corpo e preditor de anemia ferropriva, mas é também um reagente de fase aguda e encontra-se aumentada em casos de infecções, inflamações, doenças hepáticas e doenças malignas. Está elevada também quando há sobrecarga de ferro (hemocromatose). Valores muito baixos não são correlacionados a nenhuma outra situação clínica que não seja deficiência de ferro. Na gravidez, é frequente a elevação da transferrina sem deficiência de ferro. Por isso, a ferritina é o melhor indicador isolado de deficiência de ferro na gestante.

Ferro Sérico, Capacidade de Ligação do Ferro e Transferrina.

A concentração de ferro sérico reflete o  $Fe^{3+}$  ligado a transferrina. A transferrina transporta as moléculas de  $Fe^{3+}$  dos locais de absorção até sua utilização e armazenamento. Ela oferece proteção ao organismo dos efeitos tóxicos do ferro livre. Normalmente, somente 1/3 dos seus sítios de ligação de ferro estão ocupados.

O ferro sérico encontra-se elevado na hemossiderose, nas anemias hemolíticas e

anemias sideroblásticas, na deficiência de vitamina B6, hepatites, hemocromatose, em politransfundidos, na intoxicação por chumbo, nefrites e reposição inadequada de ferro. Está reduzido nas dietas insuficientes em ferro, em casos de sangramento crônico, em infecções agudas e crônicas e no hipotireoidismo não tratado.

A quantidade suplementar de ferro capaz de se ligar a transferrina é chamada de Capacidade Livre de Combinação do Ferro (CLCF) e a capacidade máxima de ferro que pode se ligar à transferrina é a Capacidade Total de Combinação do Ferro (CTCF). Elevada na deficiência de ferro, hepatites agudas, uso oral de contraceptivos e gravidez. Reduzida na hipoproteinemia, hemocromatose, cirrose, talassemia e nos estados inflamatórios.

O Índice de Saturação de Transferrina (IST) é obtido dividindo-se o ferro sérico pela CTCF. Na deficiência de ferro, o IST geralmente encontra-se abaixo de 18%. Estará elevado na hemocromatose, talassemia, deficiência de vitamina B6 e anemia aplástica. Reduzido nas anemias hipocrômicas, câncer de estômago e intestino delgado.

Receptores de Transferrina sérica são proteínas de superfície presentes na maioria das células, sendo que 80% são originados de progenitores de eritrócitos imaturos. Refletem o grau de deficiência de ferro nos precursores na medula. Importante no diagnóstico diferencial com a anemia da doença crônica, pois não estão aumentados nestes casos.

## Evolução da deficiência de ferro

Normal

Balanco negativo

(deficiência de ferro sem anemia)

Deficiência eritropoiese

(deficiência de ferro com anemia leve)

Deficiência de ferro com anemia grave

Ferritina

Normal

□

□□

□□□□□

TIBC

Normal

Normal ou □

□

□□

Ferro sérico

Normal

Normal

□

□□

Saturação transferrina

Normal

Normal ou □

□

□□

Hemoglobina

Normal

Normal

□



Morfologia eritrócitos

Normal

Normal

Normal ou discreta hipocromia

Hipocromia e microcitose

Ferro Urinário

Código Tabela TUSS: 40301842

O ferro é um elemento essencial que atua como cofator enzimático e no transporte de oxigênio. Sua eliminação é primariamente biliar e, secundariamente, renal. Doenças que cursam com sobrecarga de ferro provocam um aumento em sua concentração urinária. A dosagem de ferro urinário pode ser útil em casos de hemocromatose, anemia hemolítica, hemoglobinúria paroxística noturna e quando há alteração da eliminação biliar de ferro.

Fibrinogênio

Código Tabela TUSS: 40304264

O fibrinogênio, também conhecido como fator I, é sintetizado no fígado, apresenta uma meia-vida plasmática de 3 a 5 dias e pode ser transformado pela trombina em fibrina.

A deficiência hereditária isolada é extremamente rara (afibrinogenemia) e consiste numa doença autossômica recessiva. As causas adquiridas de diminuição dos níveis de fibrinogênio são coagulação intravascular disseminada (CIVD), doenças hepáticas avançadas, terapias com agentes fibrinolíticos como estreptoquinase, uroquinase e ativador do plasminogênio tecidual.

Existem ainda as anormalidades funcionais, disfibrinogenemias, que podem ser hereditárias ou adquiridas. Pacientes com disfibrinogenemia são geralmente assintomáticos e, embora não tenham problemas significativos de hemostasia, produzem, in vitro, um tempo de trombina prolongado.

Fibrotest

Trata-se de um teste não invasivo destinado à avaliação da presença e grau de fibrose hepática em pacientes com hepatopatia crônica pelos vírus da hepatite B e C. O exame envolve a dosagem sérica dos parâmetros alfa-2 macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, gama-glutamil transpeptidase, bilirrubina total e ALT, e o cálculo de um score que varia de 0 a 1, o qual é proporcional ao grau de fibrose. Os resultados do FibroTest também são correlacionados e convertidos para o sistema METAVIR (de A0 a A3), que é uma medida do grau de fibrose encontrado à biópsia hepática. Em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B, a sensibilidade e especificidade do FibroTest (score de 0,48) para a detecção de fibrose significativa é de, respectivamente, 61% e 80%. Em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C, a sensibilidade e especificidade do FibroTest (score de 0,60) para a detecção de fibrose significativa é de, respectivamente, 47% e 90%. Resultados falsos positivos podem ser observados na presença de hemólise e Síndrome de Gilbert.

Filagrina/Profilagrina, Anticorpos

Fazem parte de um sistema de anticorpos dirigidos a resíduos citrulinados e podem ser detectados por dois tipos de teste: imunofluorescência em esôfago de rato, e imunofluorescência em células da mucosa oral, também chamado de fator antiperinuclear (APF). Quando pesquisados por imunofluorescência indireta em esôfago de rato, têm sensibilidade de 45% e especificidade próxima a 100% para a detecção da AR. O APF apresenta sensibilidade de 75% e especificidade de 85%.

Filária, Pesquisa

Código Tabela TUSS: 40304272

A pesquisa em sangue periférico é indicada para o diagnóstico da filariose. A filariose por *W. bancrofti* é causada por um nematodo que vive nos vasos sanguíneos das pessoas



infectadas, apresentando diversas manifestações clínicas, evoluindo nos casos crônicos com elefantíase de membros, mamas e órgãos genitais. Os sintomas iniciam-se um mês após a infecção. As microfilárias aparecem de 6 a 12 meses após a inoculação, tendo periodicidade para circular à noite, entre 22 e 2h e podem persistir por 5 a 10 anos. A pesquisa de microfilárias é dependente da quantidade de sangue utilizado. Microfilárias podem estar ausentes do soro nos estágios iniciais e tardios da doença. O teste que utiliza anticorpo monoclonal específico para a *Wuchereria bancrofti* substitui a pesquisa de microfilárias com melhor sensibilidade, podendo ser usadas amostras coletadas em qualquer horário.

Filariose, Pesquisa do Antígeno

Código Tabela TUSS: 40306879

No Brasil a filariose é causada pela *Wuchereria bancrofti*, tendo como vetor o mosquito *Culex*. A evolução a quadros crônicos pode trazer graves sequelas: hidrocele, elefantíase de membros, mamas e órgãos genitais. A detecção do antígeno da *W. bancrofti* por método imunocromatográfico apresenta sensibilidade de 100%, especificidade de 96,4%, com valor preditivo negativo de 100% e valor preditivo positivo de 71%. Ao contrário da pesquisa de microfilárias, a amostra para pesquisa do antígeno da *W. bancrofti* pode ser colhida a qualquer hora do dia. A pesquisa do antígeno da *W. bancrofti* é superior à determinação de anticorpos por imunofluorescência indireta, pois esta é passível de apresentar reações cruzadas com outras parasitoses.

Fosfatase Ácida

Código Tabela TUSS: 40301877

As fosfatases ácidas são originadas de várias fontes, tais como próstata, ossos, hemácias, leucócitos, plaquetas, pulmões, rins, baço, fígado, pâncreas e vesícula seminal. Em homens, aproximadamente metade da fosfatase ácida total é de origem prostática.

Sua dosagem é utilizada, principalmente, no diagnóstico e seguimento de neoplasias prostáticas, em conjunto com outros parâmetros clínicos e laboratoriais, particularmente na doença metastática e/ou com extensão além da cápsula prostática. A coleta matinal é recomendada, devido à variação diurna (ritmo circadiano) em sua secreção. A enzima pode encontrar-se elevada, também, na prostatite, hiperplasia prostática e retenção urinária. Quando o adenocarcinoma é confinado à próstata, os níveis de fosfatase ácida são usualmente normais.

A fração da fosfatase ácida não-prostática é encontrada em níveis elevados quando existe hipermetabolismo ósseo, como ocorre na doença de Paget, no hiperparatireoidismo e em tumores ou metástases ósseas. Da mesma forma, esses aumentos também podem ser vistos nas doenças de Gaucher e de Niemann-Pick, nas leucemias, trombocitoses, infarto agudo do miocárdio, embolia pulmonar, anemias hemolíticas e mieloma.

Fosfatase Alcalina

Código Tabela TUSS: 40301885

Origina-se nas membranas celulares dos seguintes tecidos: ossos, fígado, intestino, placenta e rim. As isoenzimas hepáticas e ósseas representam 80% da fosfatase alcalina (FA) circulante. Em crianças, a fração óssea predomina.

Sua determinação é importante no diagnóstico das doenças hepatobiliares e nas doenças ósseas em que a atividade osteoblástica está aumentada.

Todas as formas de colestase elevam a FA, particularmente quando há icterícia obstrutiva.

Elevações da FA associadas ao sistema esquelético envolvem a remodelação óssea, como na Doença de Paget, osteomalácia, fraturas e tumores malignos.

Em doenças como a de Paget, em que há intensa atividade osteoblástica, não são incomuns valores 10 a 25 vezes acima do valor de referência. Valores moderadamente elevados são observados na osteomalácia.

Hiperparatireoidismo primário e secundário são responsáveis por elevações leves a moderadas. Devido à produção placentária, podem-se observar elevações na gestante no terceiro trimestre de gestação.

Doença de Hodgkin, insuficiência cardíaca congestiva, colite ulcerativa, enterites regionais e infecções bacterianas intra-abdominais também podem causar elevações da FA.

Medicamentos como anticoncepcionais orais, hipolipemiantes, anticoagulantes e antiepilépticos podem reduzir os níveis da FA total.

Fosfatase Alcalina Isoenzimas

Código Tabela TUSS: 40301893

O teste tem utilidade no diagnóstico diferencial das elevações da fosfatase alcalina, sendo utilizado na investigação de metástases hepáticas ou ósseas e na avaliação do metabolismo ósseo. A fração óssea aumenta nas elevações da atividade osteoblástica; as frações hepáticas, nas doenças parenquimatosas do fígado; e a intestinal, em alguns portadores de doença intestinal.

Fosfatase Alcalina Específica Óssea – Esquelética

Código Tabela TUSS: 40301907

Produzida pelos osteoblastos, é um excelente marcador da formação óssea. A fosfatase alcalina (FA) presente no soro é produzida em diversos órgãos: ossos, fígado, rins, intestino e placenta. A isoforma óssea localiza-se na membrana plasmática dos osteoblastos, estando envolvida no processo de formação e mineralização dos ossos. Apesar da grande semelhança estrutural entre as isoformas, imunoenaios específicos foram desenvolvidos para a isoforma óssea, o que diminui, mas não elimina a reação cruzada com a isoforma hepática.

Níveis aumentados são encontrados na doença de Paget, tumores ósseos primários ou metastáticos, hiperparatireoidismo, neurofibromatose, osteomalácia, raquitismo, fraturas recentes, crescimento ósseo fisiológico da criança, desnutrição, síndrome de má-absorção, doença de Gaucher, doença de Niemann-Pick, hipertireoidismo e hepatopatias.

Os níveis são mais elevados em homens e aumentam com a idade em ambos os sexos. Crianças apresentam níveis mais elevados que adultos.

Níveis diminuídos podem ser encontrados na hipofosfatesemia hereditária, gravidez, deficiência hormônio do crescimento, hipotireoidismo e hipoparatiroidismo.

Sua determinação apresenta vantagens sobre a osteocalcina por ter meia-vida maior (1 a 3 dias), não ser afetada por variações diurnas e ter menos interferentes pré-analíticos. É o melhor marcador de formação em pacientes com insuficiência renal, pois não é influenciada pela filtração glomerular. Marcador de escolha nos casos de doença de Paget, juntamente com FA total.

Fosfatidilserina, Anticorpo IgG, IgM, IgA

Código Tabela TUSS: 40308685

São utilizados para a avaliação de pacientes com manifestações clínicas sugestivas da síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF), como trombose vascular recorrente e complicações obstétricas. Apesar de não fazerem parte dos critérios diagnósticos da SAF, são frequentemente solicitados para pacientes com manifestações obstétricas e resultados negativos dos outros marcadores laboratoriais (anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti-beta 2 GPI).

Fosfatidiletanolamina IgG, IgA E IgM

Código Tabela TUSS: 40324222 | 40324230 | 40324249

Os autoanticorpos antifosfatidiletanolamina pertencem à classe dos anticorpos antifosfolípidos. A pesquisa de anticorpos antifosfatidiletanolamina pode ser positiva em raros casos de pacientes com síndrome do anticorpo antifosfolípide e resultados negativos para os anticorpos anticardiolipina, anti-β2 glicoproteína e anticoagulante

lúpico.

Fósforo

Código Tabela TUSS: 40301931

Menos de 1% do fósforo corporal total encontra-se no plasma. A maior parte está nos ossos e músculos estriados. Importante na fisiologia celular, seu metabolismo é regulado principalmente pelos túbulos renais.

Causas de elevação: exercícios, hipovolemia, acromegalia, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, metástases ósseas, hipervitaminose D, sarcoidose, hepatopatias, embolia pulmonar, insuficiência renal, cetoacidose diabética, menopausa e trombocitose.

Amostras não refrigeradas e com hemólise podem apresentar elevações espúrias.

Hipofosfatemia pode ocorrer no uso de antiácidos, diuréticos, corticoides, glicose endovenosa, hiperalimentação, diálise, sepse, deficiência de vitamina D e desordens tubulares renais.

Algumas drogas podem interferir na determinação do fósforo: acetazolamida, salbutamol, alendronato, azatioprina, isoniazida, lítio, prometazina e anticoncepcionais.

A concentração sérica sofre variação circadiana (mais alta pela manhã) e está sujeita a oscilações rápidas por fatores como dieta, repouso, período menstrual, hormônio do crescimento, insulina e função renal.

Avaliação na urina

Útil na avaliação do equilíbrio entre cálcio e fósforo e no estudo dos cálculos urinários.

Níveis urinários elevados são encontrados no hiperparatiroidismo, deficiência de vitamina D, uso de diuréticos, acidose tubular renal e Síndrome de Fanconi.

Níveis baixos são encontrados na desnutrição, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, uso de antiácidos e intoxicação por vitamina D.

Várias drogas podem interferir na determinação do fósforo urinário: acetazolamida, aspirina, diltiazem, sais de alumínio, bicarbonato, calcitonina, corticoides e diuréticos.

A excreção urinária de fósforo sofre variação diurna e depende da dieta.

Fosfolípides

Código Tabela TUSS: 40301923

Os fosfolípides compreendem cerca de um terço dos lipídios totais, sendo indispensáveis ao metabolismo intermediário das lipoproteínas. Aumento dos seus níveis ocorre nas dislipidemias tipo II e III de Frederickson, hepatites colestáticas, hipotireoidismo e síndrome nefrótica. Valores baixos ocorrem na desnutrição e hipolipemias familiares.

GAD, Anticorpos

Código Tabela TUSS: 40306429

O diabetes mellitus tipo 1 é caracterizado pela infiltração linfocítica das ilhotas pancreáticas e autoanticorpos contra uma variedade de antígenos das células beta. Eles geralmente precedem a hiperglicemia por meses a anos, e um ou mais deles estão presentes em 85 a 90% dos pacientes na ocasião do diagnóstico.

A decarboxilase do ácido glutâmico é uma enzima neuronal envolvida na síntese do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), estando presente em grandes concentrações no cérebro e células beta-pancreáticas. Os anticorpos específicos para a isoforma 65 kDa da decarboxilase do ácido glutâmico (GAD65) são vistos em uma variedade de doenças neurológicas incluindo Stiff-Man síndrome, cerebelite autoimune, neuromielite óptica, miastenia gravis e síndrome de Lambert-Eaton. Nestas, os títulos são mais elevados que os encontrados no diabetes autoimune. Pacientes diabéticos com doenças poliendócrinas também têm, geralmente, títulos mais elevados.

O anti-GAD é também o principal anticorpo das ilhotas pancreáticas sendo um importante marcador sorológico da predisposição ao diabetes tipo 1.

Surge cerca de 10 anos antes do diabetes clínico, sendo observado em 70% a 80% dos pré-diabéticos e diabéticos tipo 1, incluindo os diabéticos com início na vida adulta. A

positividade para o GAD aumenta a probabilidade de desenvolvimento do diabetes tipo 1 quando comparado com os indivíduos negativos.

O anti-GAD também pode ser utilizado como um marcador para outras doenças autoimunes, tais como doenças tireoidianas autoimunes (Doença de Graves, Doença de Hashimoto), anemia perniciosa, Doença de Addison, vitiligo, entre outras.

O anti-GAD pode ser positivo em até 8% dos indivíduos saudáveis.

Gama-glutamilttransferase -GGT

Código Tabela TUSS: 40301990

É um marcador sensível de colestase hepatobiliar e do consumo de álcool. Nos quadros de icterícia obstrutiva, níveis 5 a 50 vezes acima do normal são encontrados. Valores de GGT duas vezes acima do valor de referência com razão TGO/TGP > 2:1 sugerem consumo alcoólico. Nas neoplasias de fígado, valores elevados podem ocorrer. Níveis de GGT podem elevar-se durante o uso de fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, ácido valproico e contraceptivos. Diminuição dos valores pode ocorrer no uso de azatioprina, clofibrato, estrógenos e metronidazol.

Gangliosídeo Asialo GM1, Anticorpos

Os gangliosídios são esfingolípídios que estão presentes em grande quantidade nas membranas de células nervosas. Anticorpos anti-gangliosídios são utilizados como suporte diagnóstico das neuropatias

periféricas autoimunes motoras, especialmente síndrome de Guillain-Barre.

Gardnerella, Cultura

Código Tabela TUSS: 40310124

O gênero Gardnerella é constituído de bacilos ou cocobacilos isolados em mulheres com vaginites inespecíficas. Causam leucorreia abundante, pútrida, acinzentada, acompanhadas por uretrite, vaginite, cervicite e prurido. No homem, raramente pode determinar balanite e uretrite

Gasometria

Código Tabela TUSS: 40302016

Utilizada no manejo clínico de distúrbios respiratórios e metabólicos, avaliação das trocas gasosas, oxigenação e equilíbrio ácido-básico.

O desequilíbrio ácido-base é classificado em quatro categorias: acidose e alcalose metabólica, acidose e alcalose respiratória. Entretanto, em muitos casos o status do paciente não pode ser precisamente definido e encaixado em uma destas quatro categorias. Os resultados dos testes podem levar a uma combinação de dois ou mais tipos de condições e variados quadros compensatórios. Assim, a interpretação dos resultados depende fortemente do julgamento médico. A interpretação dos gases sanguíneos requer avaliação da origem da amostra (arterial ou venosa), conhecimento do estado clínico do paciente e do uso de oxigênio suplementar.

Variáveis pré-analíticas podem interferir no resultado: bolhas de ar e excesso de heparina no tubo de coleta, demora na análise e não refrigeração das amostras.

No diagnóstico diferencial das acidoses metabólicas, utiliza-se o cálculo do Ânion Gap:  $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$ . São estimados os ânions não medidos.

Compensação das distúrbios respiratórios e metabólicos

Distúrbio (exemplos)

Alteração Primária

Compensação

Resultado a curto prazo

Resultado a longo prazo

Acidose respiratória (DPOC; Paralisia muscular respiratória)

□ P PCO<sub>2</sub>

□ HCO<sub>3</sub>

1mmol/L para cada alteração de 10mmHg na PCO<sub>2</sub>.

3-5mmol/L para cada 10mmHg de alteração na P PCO<sub>2</sub>.

Alcalose respiratória (Ansiedade; Hiperventilação)

□ P PCO<sub>2</sub>

□ HCO<sub>3</sub>

2 mmol/L para cada 10mmHg de alteração na P PCO<sub>2</sub>.

3-5mmol/L para cada 10mmHg de alteração na P PCO<sub>2</sub>.

Acidose metabólica (Cetoacidose diabética)

□ HCO<sub>3</sub>

□ P PCO<sub>2</sub>

1 a 1,3mmHg para cada 1mmol/L de alteração no HCO<sub>3</sub>

O mesmo

Alcalose metabólica

(Vômitos;

Fístulas digestivas)

□ HCO<sub>3</sub>

□ P PCO<sub>2</sub>

7 a 8mmHg para cada 10mmol/L de alteração do HCO<sub>3</sub>

O mesmo

ARTERIAL

Valores de referência:

pH

7,35 a 7,45

PCO<sub>2</sub>

35 a 45mmHg

PO<sub>2</sub>

83 a 108mmHg

HCO<sub>3</sub> Atual

21 a 28mmol/L

CO<sub>2</sub> Total

24 a 31mmol/L

B.E.

-3,0 a + 3,0mmol/L

SO<sub>2</sub>

95% a 99%

Recém-nascido P<sub>O2</sub>

60 a 70mmHg

Recém-nascido HCO<sub>3</sub>

16 a 24mmol/L

VENOSA

Valores de referência:

pH

7,32 a 7,43  
PCO2  
38 a 50mmHg  
PO2  
35 a 40mmHg  
HCO3 Atual  
22 a 29mmol/L  
CO2 Total  
23 a 30mmol/L  
B.E.  
-2,0 a + 2,0mmol/L  
SO2  
60% a 75%

### Gastrina

Código Tabela TUSS: 40316297

A Gastrina é um hormônio produzido pelas células G neuroendócrinas, localizadas particularmente no antro gástrico. O pH intraluminal estomacal é o principal fator regulador da produção e secreção da gastrina, sendo o aumento do pH um fator estimulador. Outros fracos fatores que estimulam a secreção de gastrina são distensão gástrica, alimentos ricos em proteínas e elevados níveis de secretina ou cálcio séricos. As concentrações de gastrina acompanham um ritmo circadiano (mais baixas entre 03:00 e 07:00, e mais elevadas durante o dia) ou flutuam fisiologicamente em relação às refeições.

A dosagem de gastrina é fundamental no diagnóstico dos tumores carcinoides secretores de gastrina (Gastrinoma), um tipo de tumor neuroendócrino que ocorre principalmente no pâncreas e no duodeno. O substrato comum para o gastrinoma é a Síndrome de Zollinger-Ellison, caracterizada por doença ulcerosa grave, hipergastrinemia de jejum, com níveis frequentemente acima de 1.000 pg/mL, associadas a uma hiperacidez gástrica (pH<2,5), em um paciente que não tem o antro gástrico retido. Os pacientes que não preenchem os critérios para gastrinoma devem ser submetidos ao teste de estímulo.

Hipergastrinemia também pode ser encontrada em uma variedade de situações que resultam em real ou funcional hipo- ou acloridria, tais como gastrite atrófica com ou sem anemia perniciosa, antro gástrico cirurgicamente excluído, síndrome do dumping gástrico, úlcera gástrica e duodenal, carcinoma gástrico e após vagotomia. A gastrina também se encontra, ocasionalmente, elevada na artrite reumatoide, tirotoxicose, neuropatia autonômica com gastroparesia, feocromocitoma, síndrome paraneoplásica, cirrose e na insuficiência renal crônica. Porém, nestas situações os níveis de gastrina não atingem valores tão elevados quanto na Síndrome de Zollinger-Ellison. Pacientes em uso de inibidores de bomba de prótons também elevam a gastrina sérica devendo, portanto, suspendê-los por pelo menos uma semana antes da avaliação laboratorial.

A dosagem de gastrina pré e pós-cirurgia, em pacientes com úlcera péptica, é um bom indicador da eficiência da terapêutica cirúrgica.

Giardia Lamblia, Antígeno nas Fezes

Código Tabela TUSS: 40306895

Deteção qualitativa de antígenos específicos da giardia em amostras de fezes. A Giardia lamblia é um protozoário intestinal que infecta humanos e animais com transmissão fecal-oral, por água e alimentos contaminados. Trata-se de um imunoensaio enzimático que detecta proteínas específicas da parede do cisto. Apresenta sensibilidade entre 85% e 98% e especificidade superior a 90%.

Gliadina, Anticorpos IgA e IgG

Código Tabela TUSS: 40306305 | 40306313

O diagnóstico da doença celíaca (DC) requer a combinação de testes sorológicos e histopatológicos. Inicialmente, os indivíduos com sinais e sintomas sugestivos ou sob risco aumentado de desenvolver DC devem ser avaliados quanto à presença de anticorpos específicos e, caso algum(ns) destes(s) seja(m) positivo(s), submetidos à biópsia duodenal.

Os anticorpos antiendomísio (anti-EMA) e antitransglutaminase tecidual (anti-TG2) da classe IgA são considerados os exames de escolha para a triagem de pacientes sob suspeita de DC. Nos pacientes com deficiência de IgA, anticorpos da classe IgG devem ser pesquisados. Devido à baixa sensibilidade e especificidade diagnóstica, os testes para detecção de anticorpos antigliadina nativa (anti-AGA) IgA e IgG não devem ser utilizados na avaliação de pacientes com suspeita clínica ou sob risco aumentado de desenvolver doença celíaca.

Recentemente, testes para detecção de anticorpos contra peptídeos deaminados de gliadina, denominados como pesquisa de anticorpos anti-gliadina desaminada (anti-DGP), tornaram-se comercialmente disponíveis.

Uma série de estudos publicados demonstraram que o desempenho diagnóstico dos anticorpos anti-DGP IgA e IgG é superior à dos anticorpos anti-AGA IgA e IgG, tanto em adultos quanto em crianças. Apesar de apresentarem sensibilidade diagnóstica inferior à dos anticorpos anti-EMA e anti-TG2, os anticorpos anti-DGP podem ser úteis em algumas situações clínicas de forma particular.

A primeira delas é nos pacientes com deficiência de IgA. A segunda situação se aplicaria para crianças com menos de 2 anos de idade. A terceira situação diz respeito aos indivíduos com DC soronegativos para anti-TG2. Apesar da alta sensibilidade diagnóstica, existem pacientes com DC que apresentam resultados persistentemente negativos para anticorpos anti-EMA e anti-TG2. Uma proporção significativa destes pacientes (26,3% a 50,0%) possuem apenas anticorpos anti-DGP circulantes.

## Glicose

Código Tabela TUSS: 40302040

A determinação da glicemia de jejum representa a forma mais prática de avaliar o status glicêmico.

Segundo a American Diabetes Association (ADA), a presença de um dos critérios a seguir, confirmado num dia subsequente, indica o diagnóstico de diabetes mellitus:

1. Sintomas de diabetes mellitus com glicemia independente do jejum maior ou igual a 200mg/dL.
2. Glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dL.
3. Glicemia maior que 200mg/dL duas horas após administração oral de 75g de glicose anidra (82,5g de dextrosol) dissolvida em água (teste de tolerância oral à glicose).

Pacientes com glicemia de jejum entre 100mg/dL e 125mg/dL são classificados como portadores de glicemia de jejum alterada.

A glicose pode ser dosada em soro ou plasma e sua concentração é maior em sangue arterial que em amostra venosa. Para dosagem em jejum é recomendado o intervalo de 8 horas após a última refeição. O método enzimático hexoquinase é o método de referência para determinação da glicemia em soro ou plasma.

No preparo da amostra, a separação da parte fluida (soro) dos elementos figurados (hemácias, leucócitos e outras células) deve ser feita de forma imediata, para que não haja consumo deste analito. Outra forma de se evitar este problema é a coleta do plasma em fluoreto.

## Urina

Em circunstâncias normais, quase toda glicose filtrada pelos glomérulos é reabsorvida no túbulo contorcido proximal, por isso a urina contém quantidades mínimas de glicose.

Se a glicemia se eleva, a glicose aparece na urina (glicosúria) sendo o "limiar renal" (nível sanguíneo em que cessa a reabsorção tubular renal de glicose) de 160-180 mg/dL ou superior. Crianças e grávidas podem apresentar glicosúria por diminuição do limiar renal. Nas doenças que afetam a reabsorção tubular, a glicosúria não vem acompanhada por hiperglicemia.

Glicose-6-fosfato-desidrogenase - G6PD, Dosagem

Código Tabela TUSS: 40302059

A anemia hemolítica, dentre outras causas, pode estar associada à deficiência de qualquer uma das várias enzimas eritrocitárias, sendo a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) a mais comumente encontrada. O locus da G6PD está localizado no cromossomo X, sendo a deficiência de G6PD uma doença ligada ao cromossomo X. Os homens afetados (homozigotos) herdam o gene mutado de suas mães que quase sempre são portadoras assintomáticas (heterozigotas). Mais de 300 variantes moleculares da G6PD são conhecidas.

A G6PD é uma enzima que está envolvida na transformação da glicose-fosfato em pentose-fosfato, produzindo NADPH, que, nas hemácias, possui função antioxidante. Essa deficiência está presente em até 7% da população brasileira e é mais prevalente na África, Ásia, Mediterrâneo e Oriente Médio. Pode-se manifestar como icterícia neonatal e/ou anemia hemolítica não-esferocítica. As crises de hemólise podem ser desencadeadas por uso de medicações (como sulfonamidas, ácido nalidíxico, nitrofurantoína e antimaláricos), ingestão de fava e infecções bacterianas ou virais. Níveis elevados de G6PD podem ser encontrados ao nascimento e em outras situações com predomínio de hemácias jovens (como nas anemias hemolíticas) sem significado patológico.

Globulina Ligadora de Tiroxina, TBG

Código Tabela TUSS: 40316319

A Globulina Ligadora de Tiroxina (TBG) é a principal proteína sérica carreadora de T4 e T3.

Aumento ou diminuição das concentrações de TBG terão como consequência aumento ou redução do número de sítios de ligação disponíveis para o T4, com consequente elevação ou queda da fração ligada deste hormônio, à custa de maior ou menor fixação do hormônio livre. Portanto, alterações da TBG refletem-se, paralelamente, na dosagem dos hormônios tireoidianos.

A associação de T4 total e T3 total alterados a T4 livre e T3 livre normais sugere excesso ou deficiência de TBG e sua dosagem é útil no esclarecimento desta apresentação. Existem quadros genéticos de elevação ou diminuição da TBG, sendo a principal indicação de sua dosagem a deficiência hereditária de TBG.

Está elevada na presença de excesso de estrógenos endógenos (gravidez) ou exógenos (anticoncepcionais ou terapia com estrógenos) e também na hepatite infecciosa e na porfiria intermitente aguda. Apresenta-se diminuída nas doenças hepáticas crônicas, na síndrome nefrótica e na doença sistêmica. Além disso, a concentração de TBG se altera por influência de diversas drogas (estrógenos, tamoxifeno, opiáceos, corticoides, andrógenos).

Glucagon

Código Tabela TUSS: 40305368

O glucagon é um hormônio secretado pelas células alfa das ilhotas pancreáticas em resposta à hipoglicemia. A dosagem do glucagon no plasma tem sua principal indicação no diagnóstico e no acompanhamento de portadores de glucagonomas (tumores produtores de glucagon) e na avaliação de distúrbios hipo ou hiperglicêmicos influenciados pelo glucagon.

O glucagon é secretado em resposta à hipoglicemia, com resultante aumento na concentração de glicose por estimular a gliconeogênese e glicogenólise hepáticas (mas



não a muscular).

Secreção excessiva de glucagon pode levar à hiperglicemia ou agravar uma hiperglicemia pré-existente. Resposta reduzida ou ausente do glucagon à hipoglicemia (níveis indetectáveis ou no quartil inferior da normalidade) pode ser vista em pacientes diabéticos tipo 1 e pode contribuir para prolongar e agravar a hipoglicemia.

Níveis elevados de glucagon na ausência de hipoglicemia pode indicar a presença de tumor secretor de glucagon. Com o tratamento, os níveis tendem a normalizar.

Gordura Fecal – Sudam III

Código Tabela TUSS: 40303179

Exame microscópico qualitativo que se baseia na detecção de gordura nas fezes. Útil no estudo dos pacientes com diarreia crônica e suspeita de síndrome de má absorção intestinal. A dosagem quantitativa de gordura nas fezes é o método padrão ouro para a avaliação de má absorção intestinal. Entretanto, por ser um exame de execução simples, o Sudam pode ser utilizado na triagem inicial dos pacientes. Quando executado por profissionais bem treinados e experientes, o exame possui sensibilidade e especificidade adequada, apresentando boa correlação com a dosagem quantitativa de gordura fecal. Resultados falsos positivos podem ocorrer na vigência de ingestão de óleo mineral ou por contaminação das fezes com substâncias oleosas após a coleta.

Haemophilus ducreyi, pesquisa — Cancro Mole

Código Tabela TUSS: 40310060

O Haemophilus ducreyi é um bacilo gram-negativo, transmitido por via sexual. É o agente causador do cancro mole, que é caracterizado por uma ou mais ulcerações purulentas genital e anal, acompanhadas de linfonodomegalia inguinal unilateral ou bilateral. A pesquisa do H. ducreyi deve ser feita na secreção de fundo da úlcera, não se aconselhando a limpeza da lesão prévia, por se tratar de germe piogênico.

Haptoglobina

Código Tabela TUSS: 40302067

Proteína produzida principalmente no fígado que se liga irreversivelmente à hemoglobina formando um complexo. Trata-se de um reagente de fase aguda e sua principal função, provavelmente, é modular reação inflamatória.

Sensível na investigação dos casos menos óbvios de hemólises. Nos casos de hemólises leves, seus níveis estão diminuídos (ex.: hemoglobinopatias, anemias megaloblásticas, anemias hemolíticas induzidas por drogas). Processos inflamatórios agudos podem falsear resultados verdadeiramente baixos. A avaliação simultânea de outros reagentes de fase, como proteína C-reativa e alfa-1-glicoproteína ácida, aguda pode ajudar nestes casos em que há dificuldade interpretativa.

Hepatopatias e uso de estrógeno podem causar níveis diminuídos. Cerca de 1% da população apresenta deficiência genética de haptoglobina.

HBc Total, Anticorpo IgG e IgM

Código Tabela TUSS: 40306950

São anticorpos contra o antígeno do core. O anti-HBc IgM surge ao mesmo tempo que as alterações das transaminases na infecção aguda (1 a 2 semanas após o HBsAg) e rapidamente alcança títulos elevados. Encontra-se positivo na infecção aguda e durante a exacerbação da doença crônica ativa. Juntamente com o HBV DNA, podem ser os únicos marcadores de infecção neonatal ou quando quantidades pequenas de HBsAg são produzidas (hepatite fulminante). Nos 4 a 6 meses subsequentes, anti-HBc IgM predomina com queda moderada e aumento dos títulos de Anti-HBc IgG. Em infecções autolimitadas, o anti-HBc IgM se torna indetectável em poucos meses, embora títulos baixos possam ser encontrados por até dois anos. Em infecções crônicas de baixo grau, anti-HBc IgM também é indetectável ou com títulos baixos, mas usualmente apresenta picos quando a replicação viral se exacerba. Pode ser o único marcador da hepatite na janela entre o desaparecimento do HBsAg e surgimento do anti-HBs. Após um período

de 4 a 6 meses todo o anti-HBc é do tipo IgG e persiste por toda a vida em > 90% dos pacientes. Assim sua presença indica infecção atual ou prévia pelo HBV. Este anticorpo não confere imunidade. Pacientes positivos para anti-HBc IgG mas negativos para HBsAg e anti-HBs podem ocorrer nas seguintes situações: a) falso-positivo (doenças autoimunes, hipergamaglobulinemia, mononucleose); b) anticorpos adquiridos passivamente; c) infecção recente em período de janela imunológica (HBsAg já depurado e anti-HBs ainda negativo); d) infecção crônica, com níveis de HBsAg baixos; e) infecção prévia pelo HBV com anti-HBs indetectável; f) em amostras com HbsAg/anti-HBs imunocomplexados

HBe, Anticorpo

Código Tabela TUSS: 40306976

O anti-HBe surge na recuperação da infecção aguda, após o antígeno HBeAg não mais ser detectado. Pode ser detectado por muitos anos após a recuperação da infecção pelo HBV. Em um portador do HBV, um resultado positivo de anti-HBe usualmente indica inatividade do vírus e baixa infectividade. Em pacientes infectados com variantes do HBV (mutantes HBeAg negativos), a associação entre replicação e expressão do HBeAg é desfeita, podendo ocorrer replicação na presença de anti-HBe.

HBs, Anticorpo

Código Tabela TUSS: 40306992

Indica recuperação sorológica e imunidade contra o HBV, sendo útil para avaliar resposta à vacina contra hepatite B e a recuperação da infecção natural. Usualmente, esses anticorpos são permanentes, entretanto, podem se tornar indetectáveis anos após a resolução da infecção ou em pacientes imunodeprimidos. Em geral, o anti-HBs é detectável duas a quatro semanas após o desaparecimento do HBsAg. Entretanto, pode-se encontrar HBsAg e anti-HBs positivos de forma simultânea. Cerca de 10% a 15% dos pacientes vacinados não respondem à vacina. A eficácia da vacina declina em imunocomprometidos (60% a 70%), sendo muito baixa naqueles com imunodepressão grave (10% a 20%). Pacientes jovens respondem melhor à vacina que idosos, e as concentrações de anticorpos protetores declinam com o tempo. Valores acima de 10mUI/mL são considerados protetores.

HBeAg

Código Tabela TUSS: 40306984

O antígeno "e" é detectável no sangue ao mesmo tempo que o HBsAg. Sua presença denota replicação viral e infectividade. O desaparecimento do HBeAg é indicativo de redução da replicação viral, embora não exclua essa possibilidade (mutante pré-core). Nos casos autolimitados, soroconversão ocorre em poucas semanas, surgindo o anti-HBe. Nas cepas com mutação pré-core (não produtores de proteína "e") este marcador não é detectável apesar da replicação viral.

HBsAg — Antígeno Austrália

Código Tabela TUSS: 40307018

É o antígeno de superfície (Austrália). Torna-se detectável 2 a 8 semanas após início da infecção, duas a seis semanas antes das alterações da ALT e duas a cinco semanas antes dos sinais e sintomas. Ocasionalmente, pode ser detectado apenas após 12 semanas. Nos casos agudos e auto-limitados, o HBsAg usualmente desaparece em 1 a 2 meses após início dos sintomas. Persistência do HBsAg por seis meses após a infecção primária define a hepatite crônica. Em termos práticos, sua positividade está associada com infecção, estando presente nas infecções aguda ou crônica pelo HBV. Um resultado de HBsAg positivo deve sempre ser complementado com outros marcadores de infecção. Deve-se considerar, ainda, a detecção de HBsAg positivo transitório após vacinação.

HCG, Beta

Código Tabela TUSS: 40305767

A gonadotrofina coriônica humana (HCG) é um hormônio glicoproteico formado por duas

subunidades:  $\alpha$  e  $\beta$ . A subunidade  $\beta$  confere sua especificidade biológica e imunológica, já a subunidade  $\alpha$  é similar à subunidade  $\alpha$  de outras glicoproteínas hipofisárias, como LH e FSH.

Diferentes formas de HCG já foram identificadas no soro. A dosagem do HCG depende do reconhecimento imunológico de parte da molécula. Os imunoenaios disponíveis podem dosar: HCG intacto (HCG),  $\beta$ HCG total (HCG +  $\beta$ HCG),  $\beta$ HCG livre, dentre outras. Devido à heterogeneidade de formas do HCG e à correspondente variabilidade na especificidade dos ensaios, podem-se observar resultados diferentes entre ensaios.

Sabe-se que na gravidez, predomina o HCG intacto e a subunidade  $\beta$  livre do HCG corresponde a menos que 1% do  $\beta$ HCG total (HCG +  $\beta$ HCG) no soro. No screening pré-natal para Síndrome de Down,  $\beta$ HCG livre e  $\beta$ HCG total têm sido considerados melhores marcadores que o HCG intacto. Na doença trofoblástica e tumores testiculares, o  $\beta$ HCG livre está desproporcionalmente elevado, e sua relação com o HCG intacto ou  $\beta$ HCG total, marcadamente aumentada.

O  $\beta$ HCG dosado por quimioluminescência é sensível o bastante para detectar uma gravidez normal às vezes tão cedo quanto após 7 dias da implantação. Deve-se ter em mente, no entanto, que variações são observadas quanto ao prazo usual da implantação e que a detecção do  $\beta$ HCG pode sofrer interferências da metodologia utilizada e da presença rara, mas possível, dos anticorpos heterofílicos.

Está aumentado na gravidez, coriocarcinoma, mola hidatiforme, e neoplasias de células germinativas como dos ovários e testículos. Pode estar pouco elevado na gravidez ectópica e na gravidez de risco (risco de aborto) quando os níveis podem cair progressivamente.

Helicobacter pylori, Anticorpos IgG e IgM

Código Tabela TUSS: 40306917 | 40306925

O H. pylori é uma bactéria gram-negativa que tem forte associação com úlcera gástrica, duodenal e gastrite crônica. Tem prevalência de 90% nos países em desenvolvimento. Infecção persistente está relacionada com risco aumentado de carcinoma e linfoma gástricos. Sua associação com dispepsia não ulcerosa é menos definida. A sorologia para H. pylori é um dos métodos de detecção. Os imunoenaios têm sensibilidade de 95% e especificidade de 90%. Possibilidade de falso-negativos em imunocomprometidos, idosos e pacientes em diálise. Uso crônico de anti-inflamatórios esteroides podem diminuir a sensibilidade do teste. Em pacientes não tratados, títulos de anticorpos permanecem elevados por anos. Após tratamento de erradicação efetivo, níveis de anticorpos podem cair para valores de 50% dos iniciais, mas também podem permanecer positivos por anos. Na presença de H. pylori suprimido, mas não erradicado, pode ocorrer redução transitória dos anticorpos, com sua elevação após suspensão do tratamento.

Hemocultura Automatizada

Código Tabela TUSS: 40310256

A hemocultura automatizada fornece contínua monitorização do crescimento bacteriano, que permite detecção de bactérias 24 horas ao dia. Alguns fatores podem interferir no resultado da hemocultura: possibilidade de contaminação com flora normal da pele; volume

do sangue cultivado; tipos de meios utilizados e uso de antibióticos. O número de amostras necessárias e o intervalo entre as coletas variam de acordo com a suspeita clínica.

Hemoglobina Glicada

Código Tabela TUSS: 40302075

A medida da hemoglobina glicada ou A1c é importante ferramenta para avaliação do controle glicêmico do paciente diabético, e, mais recentemente, passou a ser usada também para diagnóstico do diabetes mellitus. A hemoglobina glicada resulta da interação da glicose sanguínea com o grupo amino N-terminal da hemoglobina, através

de uma reação lenta, não enzimática, irreversível e de intensidade diretamente proporcional à glicemia. A taxa de produção é dependente do nível de glicose sanguínea e da vida média das hemácias (tipicamente 120 dias).

Embora a A1c seja considerada representativa da média global das glicemias médias diárias durante os últimos 2 a 3 meses, estudos sugerem que, em pacientes com controle estável, 50% da A1c é formado no mês precedente ao exame, 25% no mês anterior a esse e os 25% restantes no terceiro/quarto mês antes do exame.

Na interpretação dos resultados da hemoglobina glicada devem-se considerar inúmeros fatores, tais como o método, sendo o padrão-ouro o HPLC (cromatografia líquida de alta eficiência) certificado pelo NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program).

Fatores que alteram a sobrevivência dos eritrócitos são possíveis interferentes da dosagem de hemoglobina glicada. Deficiência de ferro, vitamina B12 ou folato podem levar a uma sobrevivência maior das hemácias com conseqüente elevação da A1c. Anemias hemolíticas podem diminuir a meia-vida dos eritrócitos com diminuição dos níveis de hemoglobina glicada. Uso de vitamina C e E em altas doses causa resultados falsamente diminuídos, por inibirem a glicação da hemoglobina, enquanto uremia, hipertrigliceridemia, alcoolismo crônico, uso crônico de salicilato e opiáceos, por interferência na metodologia, resultam em valores falsamente elevados.

Os valores sugeridos pela ADA (American Diabetes Association) não devem ser utilizados na presença de homozigose para as variantes de hemoglobina C ou S (Hb CC, Hb SS). A presença de hemoglobinopatia na forma heterozigota (Hb AC, Hb AS) com níveis normais de hemoglobina não diminui a meia-vida das hemácias e os parâmetros sugeridos podem ser utilizados.

No acompanhamento do paciente diabético, um valor persistentemente elevado serve como indicador da possibilidade de ocorrência de complicações crônicas relacionadas ao diabetes mellitus.

Recentemente, a A1c passou a ser usada também no diagnóstico do diabetes mellitus, devendo um resultado alterado ser confirmado em nova dosagem.

## Hemograma

Código Tabela TUSS: 40304361

Constitui importante exame de auxílio diagnóstico para doenças hematológicas e sistêmicas. Indicado para avaliação de anemias, neoplasias hematológicas, reações infecciosas e inflamatórias, acompanhamento de terapias medicamentosas e avaliação de distúrbios plaquetários. Fornece dados para classificação das anemias de acordo com alterações na forma, tamanho e cor das hemácias.

## Hemossedimentação - VHS

Código Tabela TUSS: 40304370

Apesar de ser um marcador laboratorial inespecífico, a velocidade de hemossedimentação (VHS) é um exame útil na avaliação de pacientes com suspeita de processos infecciosos, inflamatórios ou neoplásicos. A VHS nunca deve ser usada para rastreamento de doenças em pacientes assintomáticos ou com sinais e sintomas inespecíficos. Além da utilidade diagnóstica, a VHS também pode ser um marcador de resposta terapêutica em pacientes com artrite reumatoide, polimialgia reumática, arterite temporal, febre reumática e doença de Hodgkin. Os valores de referência da VHS variam de acordo com o sexo e a idade, sendo maiores nas mulheres e com a idade mais avançada. A VHS pode sofrer interferência de fatores pré-analíticos e de condições patológicas associadas. Por exemplo, anemia, macrocitose, gravidez, insuficiência cardíaca e hipercolesterolemia estão associadas a aumento da VHS, enquanto a drepanocitose, microcitose, policitemia e hemoglobinopatias estão associadas a valores mais baixos da VHS.

Hepatite A — HAV total, IgG e IgM

Código Tabela TUSS: 40306941 | 40306933

O vírus da hepatite A é um RNA vírus de transmissão fecal-oral, por contato interpessoal, água ou alimentos contaminados. Período de incubação varia de 10 a 50 dias, sendo a infecção subclínica em 90% dos menores de 5 anos e 70 a 80% dos adultos.

Anti-HAV IgM

É um marcador da fase aguda. Surge concomitantemente com o desaparecimento do antígeno viral e permanece por 3 a 6 meses em aproximadamente 80% a 90% dos pacientes e por até um ano em 10% dos casos. Apresenta sensibilidade de 100% e especificidade de 99% para hepatite aguda. Ocasionalmente o teste é negativo quando da apresentação clínica, mas repetição do mesmo em 1 a 2 semanas demonstrará positividade. Reações cruzadas com o vírus Epstein-Barr e da rubéola são raramente descritas.

Anti-HAV IgG

É detectado logo após anti-HAV IgM e seus títulos aumentam gradualmente com a infecção, persistindo por toda a vida e indicando imunidade. A resposta imunológica à vacina contra hepatite A é fundamentalmente do tipo IgG, sendo que o anti-HAV IgG pode não ser detectado após vacinação, uma vez que os títulos de anticorpos induzidos pela vacina são, em geral, mais baixos que os induzidos pela infecção natural. Na prática, não é indicado a mensuração dos títulos de anticorpos após a vacinação, uma vez que o limiar de corte dos testes comercializados é superior ao nível mínimo reconhecido como protetor.

Hepatite B

O vírus da hepatite B HBV é transmitido por via sanguínea, relações sexuais e via vertical. Quadro clínico se desenvolve após período de incubação de 1,5 a 3 meses (6 a 8 semanas). Manifestação clínica é encontrada em menos de 5% das infecções perinatais e 20% a 30% dos casos em adultos. Na ausência de complicações, a infecção se resolve em 2 semanas a 6 meses após a fase aguda, sendo paralela à depuração do antígeno viral do sangue e seguida do surgimento do anti-HBs. Parte dos pacientes, sintomáticos ou não, falham em depurar o vírus, não desenvolvendo anti-HBs e progredindo à cronicidade. A ocorrência de infecções crônicas é influenciada por uma série de variáveis, sendo a idade a principal. Cronicidade ocorre em mais 90% das infecções perinatais, em 15% a 30% dos casos em crianças e 5% dos casos de adultos. Cura espontânea da infecção crônica ocorre em 1% dos portadores de vírus ao ano.

Hepatite C — HCV

Código Tabela TUSS: 40307026

O vírus da hepatite C frequentemente causa infecção assintomática, entretanto, 70% dos infectados evoluem para forma crônica, sendo que 20% desses evoluirão para cirrose após 20 anos de infecção. A janela imunológica tem sido descrita como de até seis meses, entretanto, ensaios de terceira geração, podem reduzir esse tempo para seis a nove semanas. Falso-positivos podem ocorrer em grávidas, vacinação para influenza, hipergamaglobulinemia, fator reumatóide e doenças reumáticas. Cerca de 50% dos doadores com anti-HVC positivo, são falso-positivos. É descrito para estes ensaios sensibilidade de 99% em indivíduos imunocompetentes e de 60% a 90% em imunocomprometidos. A confirmação da soropositividade requer, à critério médico, complementação da investigação com reação em cadeia da polimerase (PCR).

Hepatite D — HDV

Código Tabela TUSS: 40307050

É causado por um RNA vírus incompleto que necessita, como envoltório, do antígeno de superfície do vírus da hepatite B para sua expressão. Em indivíduos infectados pelo HBV ocorre uma simbiose que resulta em uma partícula híbrida constituída, no seu interior, de antígeno e genoma delta recoberto por HBsAg. Infecção pode ocorrer como infecção (pacientes infectados simultaneamente pelo vírus B e vírus Delta) ou superinfecção

(pacientes já infectados pelo vírus B que contraem a infecção pelo vírus Delta). A superinfecção pelo HDV resulta em 95,5% de cronicidade. O diagnóstico baseia-se em imunoenaios para anti-HDV que utilizam antígenos recombinantes do HDAg. Surge 5 a 7 semanas após a infecção. É importante salientar que anti-HDV pode formar-se tardiamente na infecção.

#### Hepatite E, Anticorpos IgM

Código Tabela TUSS: 40323404

Pacientes infectados com o vírus E desenvolvem sintomas da hepatite com o aparecimento de anticorpos IgM anti-HEV no soro, seguido por IgG anti-HEV em poucos dias. Anticorpos IgM podem permanecer detectáveis até 6 meses após o início dos sintomas, enquanto que o IgG geralmente persiste durante muitos anos após a infecção.

#### Hepatite E — HEV

Código Tabela TUSS: 40306194

A hepatite E tem transmissão fecal-oral e apresenta clínica similar à hepatite A, sendo, porém, mais grave. Apresenta período de incubação de 2 a 9 semanas, com alto percentual de casos fatais em gestantes (20%). O anti-HEV IgM é o marcador de infecção recente mais conveniente para o diagnóstico da infecção pelo HEV. É detectado em mais de 90% dos pacientes e persiste por 3 meses em 50% dos pacientes.

#### Herpesvírus Simples 1 e 2, sorologia

Código Tabela TUSS: 40307085 | 40307093

A sorologia para o Herpesvírus Simples (HSV) tipo 1 e tipo 2 pode ser realizada de forma separada ou conjunta e por meio da pesquisa de anticorpos IgM e IgG. Cerca de 90% da população apresenta anticorpos contra o HSV-1 aos 30 anos de idade. Cerca de 15% a 30% dos adultos com vida sexual ativa apresentam anticorpos contra o HSV-2. A infecção primária pelo HSV-1 é geralmente assintomática, mas pode determinar gengivoestomatite acompanhada de sintomas sistêmicos. Cerca de 70% das infecções genitais pelo herpesvírus são causadas pelo HSV-2. A presença de anticorpos IgM nas duas primeiras semanas de vida estabelece o diagnóstico de infecção congênita, pois na infecção neonatal os anticorpos são detectados de duas a quatro semanas após a infecção. Em outras fases da vida, a detecção de IgM pode estar presente ou não nas recorrências. Em caso de quadro clínico sugestivo, recomenda-se a colheita de duas amostras: uma na fase aguda e outra após 15 dias, onde a elevação do título de pelo menos duas vezes sugere o diagnóstico.

#### Herpesvírus Simples 1 e 2 IgG

Código Tabela TUSS: 40307085

Na população em geral podem ser encontrados indivíduos com altos títulos de anticorpos, e com ausência de quadro clínico sugestivo de infecção aguda. Em caso de quadro clínico sugestivo, recomenda-se a colheita de duas amostras: uma na fase aguda e outra 15 dias após onde a elevação do título de pelo menos duas diluições sugere o diagnóstico. Em infecções herpéticas bem localizadas, pode não ocorrer estímulo antigênico para provocar elevação do título de anticorpos.

#### Herpesvírus Simples 1 e 2, IgM

Código Tabela TUSS: 40307093

A presença de anticorpos IgM nas duas primeiras semanas de vida estabelece o diagnóstico de infecção congênita, pois na infecção neonatal ou pós-natal em geral os anticorpos levam de duas a quatro semanas após a infecção aparecer. Em outras fases da vida, a detecção de IgM pode estar presente nas recorrências.

#### Herpesvírus Simples 2, IgG IgM

Código Tabela TUSS: 40307085 | 40307093

Na população em geral podem ser encontrados indivíduos com altos títulos de anticorpos, e com ausência de quadro clínico sugestivo de infecção aguda. Em caso de

quadro clínico sugestivo, recomenda-se a colheita de duas amostras: uma na fase aguda e outra 15 dias após onde a elevação do título de pelo menos duas diluições sugere o diagnóstico.

Por causa da reatividade cruzada, HSV-1 e HSV-2 não são geralmente distinguíveis sorologicamente, a menos que seja avaliado IgG direcionada a glicoproteína G. Teste para HSV-específicas imunoglobulina M (IgM) não está disponível. Não é possível diferenciar o subtipo viral por meio da IgM.

O aumento de títulos entre a fase aguda e a convalescência geralmente não ocorre nas recorrências da herpes mucocutânea.

A detecção de anticorpos IgG podem ser úteis durante o acompanhamento pré-natal, pois sinaliza para a possibilidade de transmissão fetal, caso haja lesões ativas durante o trabalho de parto.

Herpesvírus, Pesquisa de Células de Tzanck

Código Tabela TUSS: 40300230

A infecção pelo herpesvírus simples pode ser assintomática ou causar lesões dolorosas em pele e mucosas. Na infecção pelo herpesvírus e na infecção pelo vírus varicela zoster, células epiteliais infectadas mostram mudanças em suas características, incluindo multinucleação e marginação da cromatina. A presença destas células (células de Tzanck), no exsudato das lesões, ocorre em 50% dos casos de infecção herpética. Este método não diferencia entre infecções pelo herpesvírus tipo I ou II.

Herpesvírus Simples VI, Anticorpos IgG

O Herpes Humano Vírus 6 (HHV-6) é um membro da família Herpesviridae. Trata-se de um DNA vírus envolvido por envelope lipídico. Como os outros integrantes da família, o HHV-6 tende a reativar após a infecção primária. A primo-infecção geralmente ocorre na infância, portanto a maioria dos adultos já foi infectada. O HHV-6 causa o exantema súbito na infância, embora possa causar meningoencefalite, hepatite e pneumonite em imunossuprimidos.

Hialuronidase, Anticorpos

Código Tabela TUSS: 40307921

Útil para a documentação de infecção pregressa pelo estreptococo  $\beta$  hemolítico do grupo A, no contexto das complicações não supurativas como febre reumática e glomerulonefrite difusa aguda. Níveis elevados de anti-hialuronidase são mais frequentemente encontrados nos casos de impetigo, em comparação com anti-estreptolisina O.

Hidroxiprolina Total

Código Tabela TUSS: 40302105

A hidroxiprolina é um aminoácido essencial presente no colágeno, sendo abundante na matriz óssea. A excreção urinária de hidroxiprolina reflete o metabolismo ósseo, estando elevado na ocorrência de reabsorção e destruição óssea. Níveis elevados são encontrados em crianças, na doença de Paget, após fraturas, no hiperparatireoidismo primário e secundário, osteoporose, osteomalácia, raquitismo, pessoas acamadas, grávidas e acromegalia.

Por sofrer interferências do colágeno proveniente da dieta e dos demais tecidos, esse teste possui menor especificidade que as dosagens de piridinolinas e do C-telopeptídeo.

Histamina

Código Tabela TUSS: 40307131

A histamina é um mediador liberado durante a ativação dos mastócitos. A dosagem de histamina é útil para a confirmação do diagnóstico da anafilaxia.

Histona, Autoanticorpos

Código Tabela TUSS: 40307140

As histonas são proteínas catiônicas, que se encontram associadas ao DNA no núcleo das células eucariotas, constituindo a cromatina. Anticorpos anti-histonas podem

apresentar dois tipos distintos de reatividade: 1- Alguns reagem com epítomos de histonas presentes somente na cromatina nativa; 2- Outros reagem com epítomos de histonas expostos somente nas histonas desnaturadas. O primeiro grupo de anticorpos, melhor denominados anticromatina, reconhecem um epítomo contendo DNA e histonas, e geralmente estão associados com lúpus eritematoso sistêmico ou lúpus induzido por drogas. O segundo grupo de anticorpos, melhor denominados anti-histonas, tem utilidade diagnóstica limitada, sendo encontrados em 96% no lúpus induzido por drogas, em 50% a 70% dos pacientes com LES, na artrite reumatoide em 20% dos casos, em 5-45% na esclerodermia, em 60-89% na cirrose biliar primária e 35% na hepatite autoimune. Anticorpos anti-histonas são encontrados em pacientes assintomáticos em uso de drogas, enquanto anticorpos anticromatina são encontrados principalmente nos pacientes sintomáticos.

Histona/Cromatina, Anticorpos

Código Tabela TUSS: 40307140

Os anticorpos anticromatina ou anti-nucleossomo são direcionados contra epítomos conformacionais criados pela interação entre o DNA nativo (DNAs) e o octâmero de histonas. Os anticorpos anticromatina estão presentes primariamente em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e lúpus induzido por drogas (LID). Além da importância diagnóstica no LID, os anticorpos anticromatina têm valor diagnóstico e prognóstico no LES. Dados da literatura relatam sensibilidade entre 48-100% e especificidade entre 90-99% dos anticorpos anticromatina para LES. Nas fases iniciais do LES, até 40% dos pacientes com resultados negativos de anti-DNAs podem apresentar anticorpos anticromatina detectáveis no soro. Evidências sugerem que os anticorpos anticromatina têm um papel importante na patogênese do LES, especialmente no desenvolvimento da nefrite. Muitos estudos demonstram correlação entre a presença de anticorpos anticromatina, nefrite lúpica e atividade do LES.

Histoplasma, Detecção Antígeno Urinário

Código Tabela TUSS: 40323242

A detecção do antígeno urinário do *Histoplasma capsulatum* apresenta elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico das formas disseminadas da histoplasmose, sobretudo nos pacientes imunossuprimidos.

*Histoplasma capsulatum*, Antígeno Urinário

Código Tabela TUSS: 40307158

A detecção de antígeno é o método sorológico mais útil para o diagnóstico da histoplasmose disseminada em pacientes com AIDS. Antígeno polissacarídeo do fungo tem sido detectado no sangue em 85% e na urina em 95% dos indivíduos infectados; o teste pode ser aplicado também no líquido e nas secreções respiratórias e se correlaciona com a atividade da doença.

*Histoplasma capsulatum*, Imunodifusão

Os métodos de detecção de anticorpos são ferramentas úteis para o diagnóstico da histoplasmose, dada a sua disponibilidade e facilidade de execução. O método de rotina é a imunodifusão, por causa da conveniência, precisão e disponibilidade. No entanto, os resultados devem ser interpretados com cautela em pacientes com forma disseminada de histoplasmose (como na coinfeção pelo HIV), por causa da menor sensibilidade nesses casos. Ademais, reação cruzada com os antígenos de outros fungos já foram descritas (paracoccidiodomicose, coccidiodomicose, e aspergilose, mas também ocorre em pacientes com candidíase e criptococose). Na histoplasmose, o diagnóstico sorológico se baseia na identificação de anticorpos anti-H e anti-M. Esses anticorpos podem ser detectados utilizando a histoplasmina (HMIN). HMIN é o extrato antigênico obtido a partir de culturas de *H. capsulatum*. Anticorpos contra três componentes antigênicos da HMIN (C, M e H) são avaliados na imunodifusão. O antígeno C é um carboidrato (galactomanana) que é em grande parte responsável pelas reações cruzadas



observadas com outras espécies de fungos. O antígeno M é uma catalase e o antígeno H, uma glucosidase. Devido à sua maior especificidade para *H. capsulatum*, anticorpos contra o antígeno H e M são particularmente úteis no diagnóstico. A imunodifusão é altamente específica para a detecção de anticorpos anti-M e anti-H, mas mostra baixa sensibilidade (70%) nas fases agudas da doença. Em geral, o teste é útil para detectar anticorpos de 4-6 semanas após a infecção. A banda H aparece depois da banda M e pode ser encontrada no soro de pacientes durante a fase aguda (7%).

HIV, Sorologia

Código Tabela TUSS: 40307182

A infecção pelo HIV 1 e 2 leva à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - AIDS. Testes de triagem como CLIA, ECLIA, ELFA ou testes rápidos devem ser confirmados por ensaios mais específicos (Western Blot ou imunofluorescência). Falso-positivos podem ocorrer em testes imunoenzimáticos nos pacientes com anticorpos anti-HLA DR4, outras viroses, vacinados para influenza, hepatites alcoólicas, portadores de distúrbios imunológicos, neoplasias, múltiparas e politransfundidos. Filhos de mãe HIV positivo tem anticorpos maternos, não sendo, pois, a sorologia definitiva no diagnóstico. Os testes imunoenzimáticos apresentam sensibilidade e especificidade em torno de 98%. Indivíduos de alto risco, com um teste enzimático positivo, tem valor preditivo positivo de 99%. Assim, testes imunoenzimáticos positivos de forma isolada, não podem ser considerados como diagnóstico de infecção pelo HIV, sendo necessária a realização do Western Blot como teste confirmatório. Pacientes com fase avançada da doença podem não apresentar reatividade ao Western Blot. Cerca de 20% da população normal não infectada apresentam resultados indeterminados no Western Blot. A Portaria Nº. 151, de 14 de outubro de 2009 (Ministério da Saúde) normatiza o diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV em maiores de 18 meses de idade.

HOMA - Índice de HOMA IR e Beta

A manutenção da glicemia normal depende principalmente da capacidade funcional das células beta pancreáticas em secretar insulina e da sensibilidade tecidual à ação da insulina. A disfunção das células beta e a resistência insulínica (RI) são anormalidades metabólicas interrelacionadas na etiologia do diabetes mellitus do tipo 2.

A RI caracteriza-se por falhas das células-alvo em responder aos níveis normais de insulina circulantes, resultando hiperinsulinemia compensatória na tentativa de se obter uma resposta fisiológica adequada.

O índice de HOMA é um cálculo de execução simples, que se fundamenta nas dosagens da insulinemia e da glicemia, ambas de jejum, descrito em 1985 por David Matheus. Sua finalidade é determinar a resistência à insulina e a capacidade funcional (secretora) das células beta pancreáticas, HOMA IR e HOMA BETA, respectivamente. Trata-se de um método rápido, de fácil aplicação e menor custo.

A hemólise das amostras sanguíneas deve ser evitada, uma vez que, quando ela ocorre, há liberação de enzimas proteolíticas e, estudo realizado *in vitro* identificou degradação da insulina em até 25%, podendo levar à subestimação das dosagens.

A interpretação dos resultados obtidos utilizando o HOMA também deve ser realizada com cautela. A avaliação do HOMA BETA não deve ser realizada isoladamente e, sim, em conjunto com a avaliação do HOMA IR. Existem indivíduos que possuem elevada sensibilidade tecidual à insulina e, por isso, secretam menor quantidade de insulina. Nesses casos, a avaliação isolada da capacidade secretória da célula beta poderia levar ao diagnóstico falso-positivo para defeito na secreção insulínica.

Embora o índice HOMA venha sendo amplamente utilizado, há pouco consenso quanto aos pontos de corte para a classificação da RI, o que dificulta sua utilização na prática clínica. Além do mais, ainda não existe padronização entre os laboratórios quanto aos tipos de ensaios utilizados para a determinação da insulina plasmática, o que também é um obstáculo para sua aplicação em virtude da grande variabilidade encontrada nos

resultados entre diferentes laboratórios.

Homocisteína

Código Tabela TUSS: 40302113

A homocisteína é um aminoácido sulfidrílico (contém enxofre – SH), gerado na via de síntese da cisteína. Ocupa posição central no metabolismo da metionina e participa na biossíntese da cisteína.

As três principais indicações para a determinação da homocisteína são: diagnosticar homocistinúria, doença genética de herança autossômica recessiva, que se deve a defeito no gene da enzima cistationa-b-sintetase (CBS) e que cursa com níveis significativamente elevados de homocisteína; identificar indivíduos com ou em risco de desenvolver deficiência de cobalamina (vitamina B12) ou folato (ácido fólico ou vitamina B9); ou para avaliar a homocisteína como fator de risco para doença vascular.

A homocisteína vem alcançando grande importância em estudos científicos e níveis plasmáticos elevados têm sido considerados um fator de risco independente para doença arterial coronária, doença vascular periférica, doença cerebrovascular e trombose. Há estudos evidenciando que a homocisteína total elevada seria um fator de risco para eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes de alto risco, como os portadores de doença arterial coronariana, diabéticos e portadores de insuficiência renal crônica.

Valores elevados também podem ser encontrados no uso de ciclosporina, corticoides, fenitoína, metotrexato, trimetoprima, na insuficiência renal crônica, hipotireoidismo.

A coleta deve ser em jejum, pois a ingestão de proteínas pode elevar o resultado.

Após a coleta de sangue, mas antes da remoção dos elementos celulares, há um aumento da homocisteína total dependente de tempo e temperatura. Atribui-se parte deste aumento à liberação de homocisteína a partir dos eritrócitos. O aumento na concentração da homocisteína é prevenido pela rápida centrifugação e remoção dos elementos celulares ou pela manutenção das amostras em gelo até centrifugação.

Homocistina, Pesquisa na Urina

Código Tabela TUSS: 40311244

Trata-se de um teste de triagem para detecção da homocistina na urina. Apresenta menor especificidade que a cromatografia de aminoácidos no diagnóstico da homocistinúria. Alguns dos pacientes com essa aminoacidopatia excretam quantidades pequenas de homocistina na urina, principalmente no período neonatal, não sendo suficiente para positivar o teste. Pode manifestar-se desde o nascimento com amplo espectro de anormalidades clínicas: miopia, retardo mental, osteoporose, deformidades esqueléticas, habitus marfanóide, ectopia lentis e complicações tromboembólicas. Apesar do nome homocistinúria, as alterações bioquímicas mais marcantes dessa condição ocorrem no plasma, sendo essa a amostra preferencial para o diagnóstico.

Hormônio Anti-Mülleriano - AMH

Código Tabela TUSS: 40316890

O hormônio anti-Mülleriano (AMH) é produzido pelas células granulosas dos pequenos folículos ovarianos em crescimento, tornando-se detectável nos estágios pré-antral e antral precoce. Sua produção declina quando os folículos atingem aproximadamente 4 mm, não sendo produzido em folículos maiores de 8 mm (estágios antral e pré-ovulatório). A mais estabelecida função da dosagem do AMH na prática clínica é avaliação do risco da mulher de superovulação como parte de um ciclo de fertilização in vitro (FIV) – síndrome da hiperestimulação. De outra forma, poderia prever uma baixa resposta à FIV, ajudando a conduzir as expectativas do tratamento. Seu uso como preditor individual da vida reprodutiva e idade da menopausa ainda está em estudo.

Hormônio do Crescimento — GH

Código Tabela TUSS: 40316203

O hormônio do crescimento (GH) é secretado pela hipófise anterior, em um padrão pulsátil, ocorrendo múltiplos picos durante o dia. Condições fisiológicas podem provocar a liberação de GH, tais como estresse, exercício físico e sono (estágios III e IV).

O GH é um importante estimulador do crescimento em crianças. Em adultos causa vários efeitos fisiológicos e influencia a lipólise, síntese proteica, função cardíaca e massa muscular. Seus efeitos são exercidos, direta e indiretamente, pelos fatores de crescimento insulina-símile (IGF), formalmente conhecidos como somatomedinas.

Sua dosagem tem importância diagnóstica na avaliação da hipossecreção (baixa estatura) e da hipersecreção (gigantismo em crianças e acromegalia em adultos). Contudo, como os valores basais entre os saudáveis e doentes se sobrepõem, testes funcionais de estímulo e de supressão são necessários para avaliar condições de deficiência ou excesso de GH, respectivamente.

Níveis basais baixos ou indetectáveis não são úteis para o diagnóstico da baixa estatura, bem como valores moderadamente elevados não confirmam o diagnóstico de acromegalia. A secreção de GH não é uniforme durante o dia, e as variações são tão imprevisíveis que um valor sérico randômico pode estar dentro do valor de referência em pacientes com acromegalia ou gigantismo.

Hormônio Folículo Estimulante — FSH

Código Tabela TUSS: 40316289

Os hormônios Folículo Estimulante e Luteinizante são glicoproteínas gonadotrópicas produzidas pelo mesmo tipo de célula hipofisária. As subunidades alfa do LH, FSH, TSH e hCG são idênticas. A especificidade destes hormônios reside na subunidade beta.

Na mulher, o FSH promove o desenvolvimento dos folículos ovarianos e, em conjunto com o LH, estimula a secreção do estradiol dos folículos maduros. Nos homens, o FSH estimula a espermatogênese. É secretado pela hipófise, de maneira pulsátil, menos evidente que o LH. O FSH encontra-se em nível relativamente elevado no primeiro ano de vida, decrescendo a níveis muito baixos durante a infância e elevando-se na puberdade até níveis de adulto.

O exame mostra-se útil na distinção da insuficiência ovariana primária da secundária. Também utilizado na investigação da impotência, infertilidade, ginecomastia e distúrbios do ciclo menstrual (oligo ou amenorreia).

O FSH eleva-se nas deficiências ovarianas ou testiculares primárias, na Síndrome de Klinefelter, nos quadros de tumores secretores de gonadotropinas, alcoolismo e menopausa.

Encontram-se valores inadequadamente baixos em doenças hipofisárias ou hipotalâmicas, gravidez, anorexia nervosa, síndrome dos ovários policísticos, hemocromatose, anemia falciforme, doenças graves, hiperprolactinemia e na produção ectópica de hormônios esteroides.

Na síndrome dos ovários policísticos é valorizada sua relação com o LH, na qual os valores de LH se elevam.

Hormônio Luteinizante — LH

Código Tabela TUSS: 40316335

Os hormônios Luteinizante e Folículo Estimulante são glicoproteínas gonadotrópicas produzidas pelo mesmo tipo de célula hipofisária. As subunidades alfa do LH, FSH, TSH e hCG são idênticas. A especificidade destes hormônios reside na subunidade beta.

O LH é o hormônio estimulador das células intersticiais nos ovários e nos testículos. Sua secreção está sob complexa regulação pelo GnRH e pelos hormônios sexuais: estrógeno e progesterona nas mulheres, e testosterona nos homens. No sexo feminino, seu grande aumento no meio do ciclo induz à ovulação. Se for dosado de maneira seriada, pode determinar a data da ovulação. É secretado de maneira pulsátil, o que parece ser fundamental para a sua ação. A interpretação de uma única medida pode ser de limitado

auxílio clínico.

Utilizado para avaliar a função gonadotrófica hipofisária anterior, diferenciação sexual e fertilidade.

Níveis aumentados de LH com FSH normal ou baixo podem ocorrer com obesidade, hipertireoidismo e doença hepática. Eleva-se nas patologias primariamente gonadais e no adenoma hipofisário (raro), mostrando-se em níveis baixos nos hipogonadismos de origem hipofisária e hipotalâmica, anorexia nervosa, doenças graves, desnutrição. Eleva-se na menopausa mais tardiamente que o FSH. Na síndrome dos ovários policísticos pode encontrar-se em valores acima do normal, valorizando-se a relação LH/FSH maior que dois.

HTLV I e II, Sorologia

Código Tabela TUSS: 40307883

O HTLV está associado à leucemias e desordem neurológica crônica (paralisia espástica tropical). Sua triagem em bancos de sangue é obrigatória devido a sua transmissão parenteral. Cerca de 20% dos infectados desenvolvem quadros neurológicos ou leucemia após 20 anos de infecção. Métodos do tipo imunoenzimáticos são utilizados como testes de triagem. Falso-positivos podem decorrer de anticorpos anti-HLA e sucessivos congelamentos e descongelamentos das amostras. A confirmação diagnóstica deve ser realizada com o PCR ou imunoblotting para HTLV.

IA2, Anticorpos

Código Tabela TUSS: 40306208

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é caracterizado pela infiltração linfocítica das ilhotas pancreáticas e autoanticorpos contra uma variedade de antígenos das células beta. Eles geralmente precedem a hiperglicemia por meses a anos, e um ou mais deles estão presentes em 85 a 90% dos pacientes na ocasião do diagnóstico.

O autoantígeno IA2 é um membro da família dos receptores proteicos tirosina fosfatases. Este receptor tem um domínio extracelular, um domínio transmembrana e um domínio citoplasmático. O IA2 inclui o domínio citoplasmático e o ICA512 inclui o domínio transmembrana.

Anticorpos anti-IA-2 são encontrados em 48% a 80% dos pacientes com diagnóstico recente de DM1, sendo que é mais comum em jovens até 15 anos de idade e indica rápida progressão para o diabetes clínico. A progressão mais rápida também está relacionada com níveis mais altos de anticorpos e a presença de 2 ou 3 anticorpos distintos circulantes, dentre eles anti-GAD, anti-IA2, anti-insulina e anti-ilhota.

Estudos prospectivos em parentes de primeiro grau de pacientes com DM1 mostram que a presença de um ou mais autoanticorpos contra antígenos específicos das células beta (incluindo anti-IA2) é um marcador precoce da progressão para o diabetes tipo 1. O risco de DM1 em 10 anos entre familiares em primeiro grau de pacientes com DM1 com 2 ou mais anticorpos positivos chega a 90%, enquanto um único anticorpo positivo está associado a um risco menor que 20% em 10 anos.

Alguns pacientes com DM1 são inicialmente diagnosticados como diabetes tipo 2 (DM2) devido ao início dos sintomas na idade adulta, presença de obesidade e independência inicial da insulina. Estes pacientes com "diabetes autoimune latente no adulto – LADA" podem ser distinguidos dos pacientes com DM2 pela detecção de um ou mais autoanticorpos para antígenos da célula beta, incluindo IA2.

Identificação de Bactérias, Antibiograma Automatizado

Código Tabela TUSS: 40310418

Identificação de gênero e espécie do microrganismo causador da infecção e determinação quantitativa da sensibilidade aos antimicrobianos (MIC) a partir de bactéria viável isolada em meio de cultura.

Condição

Bactéria viável isolada enviada em meio de cultura.

## IgE

Código Tabela TUSS: 40307263 (IgE Específico) | 40307255 (IgE Múltiplo)

A imunoglobulina E (IgE) tem um papel central na patogênese das reações de hipersensibilidade imediata devido a sua capacidade de se ligar a receptores IgE específicos de alta afinidade em mastócitos ou basófilos. Indivíduos com concentrações séricas de IgE acima do limite superior do intervalo de referência frequentemente são portadores de doença alérgica mediada por IgE, como rinite alérgica, asma e dermatite atópica. As concentrações séricas de IgE são idade dependente e altamente variáveis, sendo mais altas nos indivíduos alérgicos do que nos não alérgicos. As concentrações médias de IgE em crianças saudáveis aumentam progressivamente até 8 a 10 anos de idade, declinando, então, a partir da segunda até a oitava década de vida. Por isso, a interpretação dos níveis de IgE total sempre deve ser feita de acordo com valores de referência específicos para cada faixa etária. Devido à sobreposição dos níveis de IgE sérica total entre indivíduos atópicos e não atópicos, indivíduos com IgE total normal podem apresentar IgE específico positivo e doença alérgica.

Os testes sanguíneos de alergia são a IgE total e IgE específico para alérgenos isolados ou em conjunto (múltiplos). São úteis para complementar o diagnóstico clínico de alergia.

### IgE específicos e múltiplos

Usado no auxílio diagnóstico de alergias respiratórias, cutâneas, alimentares, a picada de insetos, ácaros, pólen, pó domiciliar e na hipersensibilidade a drogas. Não há a interferência de anti-histamínicos. A presença de anticorpos alérgenos específicos no soro indica a sensibilização do indivíduo ao alérgeno em questão e sinaliza um alto risco para o desenvolvimento de sintomas alérgicos associados às doenças mediadas por IgE. A produção de anticorpos IgE específicos depende do grau, da frequência da exposição e, principalmente, da dose do alérgeno. Até 15% de indivíduos saudáveis, não atópicos, podem apresentar resultados de IgE específicos positivos.

IgEs múltiplos são testes que avaliam a presença, na amostra testada, de anticorpos IgE contra uma mistura de alérgenos diferentes. O grau de positividade do IgE múltiplo não pode ser comparado com os resultados de um teste IgE específico isolado, e não deve ser interpretado como indicativo do grau de positividade de cada um dos IgE específicos.

Atualmente existem apenas dois métodos para a pesquisa de anticorpos IgE específicos no soro registrados no Brasil, sendo o ImmunoCAP um deles. Apesar de ambos os métodos serem calibrados com o padrão internacional de referência da OMS e apresentarem concordância satisfatória na detecção da sensibilização a alguns alérgenos, diferenças na composição dos alérgenos utilizados nos reagentes de cada fabricante resultam em discrepâncias qualitativas e quantitativas importantes quando se comparam os resultados de IgE específico para o mesmo alérgeno obtidos por ambos os métodos. Ou seja, os resultados quantitativos de anticorpos IgE específicos obtidos com o kit de um fabricante não são comparáveis aos do outro fabricante. Recentemente, alguns estudos estabeleceram valores de corte para anticorpos IgE específicos contra alguns alérgenos alimentares e inalantes, capazes de predizer com 95% de probabilidade que o paciente apresenta alergia clínica. É importante frisar que esses valores de corte foram estabelecidos exclusivamente com os reagentes de um fabricante e, portanto, não são aplicáveis aos resultados de IgE específico de outros fabricantes.

### IgE total

Em crianças com até três anos de idade é bom indicador da presença de alergia. Após esta idade IgE total pode elevar-se devido a parasitoses intestinais e contatos mais intensos com outros alérgenos, não tendo valor diagnóstico. Outras causas de aumento dos níveis séricos de IgE incluem as imunodeficiências (ex.: síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de DiGeorge's, síndrome de Nezelof), síndrome "Hiper-IgE" e aspergilose

broncopulmonar. A mensuração de IgE total sérica, de forma isolada, apresenta valor limitado como método de triagem das doenças alérgicas, pois muitos pacientes com níveis elevados de IgE específico apresentam níveis de IgE total dentro da normalidade.

#### IgE Específico

Código Tabela TUSS: 40307263

A quantificação de anticorpos IgE específicos tem por finalidade identificar o alérgeno responsável pelo desencadeamento dos sintomas, em pacientes com manifestações clínicas compatíveis com alergia. Os testes utilizados para a pesquisa de anticorpos IgE específicos podem empregar como substrato alérgenos específicos isolados, ou uma mistura contendo vários alérgenos distintos. Estes últimos testes são denominados IgE múltiplos.

#### IgE ISAC

O ImmunoCAP ISAC é um teste in vitro destinado à determinação semi-quantitativa de anticorpos IgE específicos no soro humano. Trata-se de um teste imunológico em que 103 componentes moleculares recombinantes ou altamente purificados, originários de 50 alérgenos diferentes, são imobilizados num substrato sólido em formato microarray, permitindo a medição simultânea de anticorpos IgE específicos contra vários componentes alergênicos numa única amostra. Útil para avaliação de pacientes polissensibilizados, programação de imunoterapia, etc.

#### IGF-1 — Somatomedina C

Código Tabela TUSS: 40316440

O IGF-1 (fator de crescimento insulina-símile) é um peptídeo com grande homologia estrutural à insulina, produzido por muitos tecidos, sendo sua principal fonte o fígado. O IGF-1 é o principal mediador dos efeitos anabólicos e promotores do crescimento do hormônio do crescimento (GH). É transportado pelas proteínas ligadoras do IGF, em particular pela IGFBP-3, que também controla sua biodisponibilidade e meia-vida. Diferente da secreção do GH, que é pulsátil e demonstra importante variação diurna, os níveis de IGF-1 e IGFBP-3 apresentam mínimas flutuações, sendo representativos estáveis da produção e efeito tecidual do GH.

Dosagens de IGF-1 e IGFBP-3 podem ser utilizadas para avaliar o excesso ou a deficiência de GH. Entretanto, as dosagens de IGF-1 geralmente mostram-se superiores em sensibilidade e especificidade diagnósticas. No diagnóstico e acompanhamento da acromegalia, a dosagem do IGFBP-3 adiciona pouco valor ao IGF-1. A combinação dos dois parece ser superior no diagnóstico da deficiência ou resistência ao GH e na monitorização da terapia com GH recombinante.

As concentrações de IGF-1 aumentam durante o primeiro ano de vida, alcançando os valores mais altos na pré-adolescência e adolescência. Os níveis tendem a declinar após, progressivamente, até os 50 anos. Na gravidez, os valores são progressivamente mais elevados.

Valores baixos são observados nos extremos da idade (primeiros 5-6 anos de vida e na senilidade), hipopituitarismo, desnutrição, diabetes mellitus, hipotireoidismo, síndrome de privação materna, atraso puberal, cirrose, hepatoma, nanismo de Laron e em alguns casos de baixa estatura com resposta ao GH normal aos testes de estímulo. Valores baixos são também encontrados nos tumores de hipófise não funcionantes, no atraso constitucional do crescimento e na anorexia nervosa.

Valores altos ocorrem na adolescência, puberdade precoce verdadeira, gestação, obesidade, retinopatia diabética, gigantismo e acromegalia.

Anticorpos heterofílicos no soro humano podem reagir com imunoglobulinas incluídas nos componentes do ensaio causando interferência com os imunoenaios in vitro. Soro de pacientes com doenças autoimunes ou de indivíduos rotineiramente expostos a animais ou produtos animais podem demonstrar esse tipo de interferência, potencialmente causando resultados anômalos. Os ensaios têm sido formulados para

minimizar o risco de tais interferências, entretanto, raras interações podem ocorrer. Para propostas diagnósticas, os resultados devem sempre ser avaliados em combinação com o exame clínico, história médica e outros achados.

#### IGFBP-3

Código Tabela TUSS: 40305406

A proteína de ligação-3 do fator de crescimento insulina-símile (IGFBP-3) é um peptídeo produzido pelo fígado, sendo o mais abundante do grupo de IGFBP's que transportam e controlam a biodisponibilidade e meia-vida dos fatores de crescimento insulina-símile (IGF's), em particular o IGF-1, o principal mediador dos efeitos anabólicos e promotores do crescimento do hormônio do crescimento (GH).

Diferente da secreção do GH, que é pulsátil e demonstra importante variação diurna, os níveis de IGF-1 e IGFBP-3 apresentam mínimas flutuações, sendo representativos estáveis da produção e efeito tecidual do GH.

Originalmente, acreditava-se que sua única função era o transporte das IGFs, modulando sua biodisponibilidade para seus receptores. Recentemente, entretanto, atividades da IGFBP-3 têm sido identificadas (em particular como agente apoptótico, inibindo a proliferação celular). Sua determinação é utilizada na avaliação de desordens do eixo GH-IGF-1.

Dosagens de IGF-1 e IGFBP-3 podem ser utilizadas para avaliar o excesso ou a deficiência de GH. Entretanto, as dosagens de IGF-1 geralmente mostram-se superiores em sensibilidade e especificidade diagnósticas. O IGFBP-3 deve, portanto, ser solicitado em conjunto ao IGF-1. No diagnóstico e acompanhamento da acromegalia, a dosagem do IGFBP-3 adiciona pouco valor ao IGF-1. A combinação dos dois parece ser superior no diagnóstico da deficiência ou resistência ao GH e na monitorização da terapia com GH recombinante.

Valores baixos são observados na deficiência ou resistência ao GH. Já valores elevados indicam uma sustentada superprodução de GH ou excessiva terapêutica com GH recombinante.

Anticorpos heterofílicos no soro humano podem reagir com imunoglobulinas incluídas nos componentes do ensaio causando interferência com os imunoenaios in vitro. Soro de pacientes com doenças autoimunes ou de indivíduos rotineiramente expostos a animais ou produtos animais podem demonstrar esse tipo de interferência, potencialmente causando resultados anômalos. Os ensaios têm sido formulados para minimizar o risco de tais interferências, entretanto, raras interações podem ocorrer. Para propostas diagnósticas, os resultados devem sempre ser avaliados em combinação com o exame clínico, história médica e outros achados.

#### Ilhota, Anticorpo

Código Tabela TUSS: 40306208

Exame destinado ao esclarecimento diagnóstico do diabetes autoimune.

Encontra-se positivo em 80-90% dos pacientes diabéticos tipo 1 recém-diagnosticados. Sua prevalência em adultos o destaca em relação ao anti-insulina (IAA) e anti-IA-2, mostrando-se um exame importante para o diagnóstico do diabetes autoimune de início tardio (LADA). Os antígenos-alvo das células ilhota são principalmente GAD e IA-2, contudo, em alguns casos, os anticorpos podem ser direcionados a antígenos que ainda não foram identificados. A principal vantagem é que o teste pode detectar autoanticorpos contra vários antígenos. As principais desvantagens são a necessidade de extratos antigênicos altamente específicos, além dos resultados serem apenas semiquantitativos e o exame ser mais trabalhoso.

#### Imunofenotipagem

Código Tabela TUSS: 40304728

A imunofenotipagem por citometria de fluxo é um exame complementar essencial para o diagnóstico, classificação, estadiamento e monitoramento de pacientes com

neoplasias hematológicas. Através da imunofenotipagem é possível identificar e quantificar tanto a população de células normais como a população com fenótipos aberrantes, ainda que esta população aberrante esteja presente em pequenas proporções. Entre as indicações de utilização desta ferramenta diagnóstica, podemos citar: avaliação de linfocitoses de etiologia indeterminada; distinção das linhagens, mieloide ou linfoide, nos casos de leucemias agudas; identificação dos subtipos de leucemias linfoblásticas agudas; identificação das doenças linfoproliferativas crônicas; diagnóstico e acompanhamento de pacientes com imunodeficiências envolvendo células linfocitárias B ou T.

#### Imunofixação

Código Tabela TUSS: 40302725

Trata-se de exame indispensável para o diagnóstico das gamopatias monoclonais (mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström, amiloidose, gamopatia monoclonal de significado indeterminado, etc.) e esclerose múltipla. A avaliação diagnóstica das gamopatias monoclonais requer a realização de eletroforese de proteínas e imunofixação no sangue e na urina. Todos os picos/bandas monoclonais aparentes na eletroforese de proteínas no soro, urina ou líquido, devem ser caracterizados pela imunofixação. As imunoglobulinas monoclonais, também chamadas de proteínas monoclonais, paraproteínas ou proteínas M, derivam de um único clone de células plasmáticas que produzem um único tipo de imunoglobulina. A imunoglobulina monoclonal aparece como uma banda/pico estreito na eletroforese. Entretanto, grandes concentrações de outros elementos como fibrinogênio, hemoglobina, proteína C-reativa, complemento e beta 2-microglobulina, também podem ser aparentes na eletroforese como banda/ pico monoclonal. A imunofixação, que substituiu a técnica de imuno-eletroforese por ser mais sensível e rápida, combina as técnicas de eletroforese e imunoprecipitação. Após a separação das proteínas séricas por eletroforese, antisoros (contra IgA, IgG, IgM, cadeia leve kappa e lambda) são dispensados e incubados com as frações separadas. As proteínas não precipitadas são lavadas e o imunoprecipitado é a seguir corado. A presença de proteína M é caracterizada na imunofixação pela presença de uma banda bem definida associada com uma classe de cadeia pesada (IgM, IgG, ou IgA) e banda de mesma mobilidade que reage com cadeia kappa ou lambda. Este método tem grande aplicação na identificação de proteínas M presentes em pequenas quantidades, que são difíceis de detectar por outros métodos em sangue, urina e líquido. Veja também Eletroforese de proteínas, Proteína de Bence Jones, Cadeias leves kappa e lambda.

#### Imunoglobulina IgA no líquido

Código Tabela TUSS: 40307220

Níveis elevados de IgA no líquido podem ocorrer em processos que cursam com disfunção da barreira hematoencefálica ou aumento da síntese local de imunoglobulinas. Resposta intratecal predominante de IgA ocorre na neurotuberculose e abscesso cerebral.

#### Imunoglobulinas - IgG, IgA, IgM

Código Tabela TUSS: 40307220 | 40307280 | 40307301

#### Imunoglobulinas IgA, IgG, IgM, Sangue

A dosagem das imunoglobulinas é útil no estudo diagnóstico das gamopatias monoclonais, gamopatias policlonais, imunodeficiências congênitas e adquiridas. A deficiência seletiva de IgA é a imunodeficiência primária mais comum. Níveis elevados de IgA são encontrados nas gamopatias monoclonais, doenças inflamatórias crônicas e na vigência de infecção. A IgG é a principal imunoglobulina (3/4 do total) podendo estar elevada no mieloma IgG, sarcoidose, doença hepática crônica, doenças autoimunes e infecções. A IgG pode estar diminuída na imunodeficiência adquirida, imunodeficiências congênitas, gestação, síndromes perdedoras de proteínas, macroglobulinemia de Waldenström e nas gamopatias monoclonais não IgG. A IgM, primeira imunoglobulina a



surgir na resposta imunológica, encontra-se elevada na macroglobulinemia de Waldenström, doença hepática e infecções crônicas. A IgM pode estar reduzida na imunodeficiência adquirida, imunodeficiências congênitas, gestação, síndromes perdedoras de proteínas e nas gamopatias monoclonais não IgM.

Imunoglobulina IgG, Subclasses - Sangue

A imunoglobulina G (IgG) é constituída de 4 subclasses: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Na regulação da resposta imunológica contra antígenos proteicos, os anticorpos produzidos são usualmente das subclasses IgG1 ou IgG3. Quando o estímulo antigênico é feito por polissacárides, incluindo cápsulas de bactérias, os anticorpos produzidos são principalmente da subclasse IgG2. Anormalidades nos níveis de subclasses de IgG têm sido relatadas, mais particularmente em pacientes com gamopatias monoclonais e imunodeficiências primárias e secundárias. Baixas concentrações, ou mesmo ausência de IgG2 e IgG3, estão associadas a infecções recorrentes das vias respiratórias, causadas principalmente por pneumococos e hemófilos. Nos adultos, 70% das imunoglobulinas da classe IgG são IgG1; 20%

IgG2; 6% IgG3 e 4% e IgG4. Deve-se ressaltar que o método utilizado

para dosagem das subclasses de IgG é diferente do utilizado para determinação da IgG total, podendo haver diferenças entre o valor do último e a soma das subclasses.

Imunoglobulina IgG - Líquor

A dosagem de IgG no líquido é utilizada para avaliar o envolvimento do sistema nervoso central por infecções, neoplasias ou doença neurológica primária, em particular, a esclerose múltipla. Entretanto, níveis normais de IgG não excluem doença.

Obs: O teste imunológico no líquido deve ser realizado em paralelo com o soro, devido à possibilidade de contaminação do material durante a punção.

Imunoglobulina IgA - Saliva

A IgA é a principal imunoglobulina presente nas secreções dos tratos digestivo e respiratório. A dosagem de IgA na saliva é utilizada principalmente na medicina esportiva. Existe relação entre exercício físico, níveis baixos de IgA salivar e infecção do trato respiratório superior. Eventualmente, devido à facilidade da coleta, a dosagem de IgA na saliva pode ser utilizado na avaliação da imunodeficiência seletiva de IgA. Porém, não há intervalos de referência validados para a faixa pediátrica.

Imunoglobulina IgM no Líquor

Código Tabela TUSS: 40307301

Níveis elevados de IgM no líquido podem ocorrer em processos que cursam com disfunção da barreira hematoencefálica ou aumento da síntese local de imunoglobulinas. Resposta intratecal predominante de IgM ocorre na neuroborreliose de Lyme, meningoencefalite por caxumba e linfoma não-Hodgkin.

Imunoglobulina IgA, Subclasses 1 e 2

Código Tabela TUSS: 40307298

Exame indicado para a avaliação de imunodeficiência secundária à deficiência seletiva de IgA2 e na investigação de reações anafiláticas à transfusão.

Indican, Pesquisa na Urina

Código Tabela TUSS: 40311180

Resultado da decomposição do triptofano intestinal, estando normalmente presente em traços na urina.

Sua absorção intestinal é maior na presença de dietas hiperproteicas e constipação intestinal. Seu nível está aumentado nas enterites, na obstrução intestinal, no íleo paralítico, nas neoplasias gastrointestinais, nas septicemias e gangrenas.

Inibidor de C1 Esterase Funcional

Código Tabela TUSS: 40307344

Teste útil para o diagnóstico do angioedema hereditário. Deve ser solicitado para pacientes com quadro clínico sugestivo e resultado normal do teste quantitativo do

inibidor de C1 esterase.

#### Inibina A

As inibinas são hormônios proteicos secretados pelas células granulosas dos ovários e pelas células de Sertoli dos testículos. Elas seletivamente suprimem o FSH e exercem ações parácrinas nas gônadas.

Nas mulheres, a inibina A é primariamente sintetizada pelo folículo dominante e pelo corpo lúteo, e a inibina B pelos folículos em desenvolvimento. Seus níveis flutuam durante o ciclo menstrual. Na menopausa, com a depleção dos folículos ovarianos, suas concentrações diminuem a níveis muito baixos ou indetectáveis.

Os tumores de células granulosas dos ovários representam a maioria dos tumores do estroma ovariano, que perfazem 2% a 5% de todos os tumores ovarianos.

Elevações na inibina A e/ou inibina B são detectadas em algumas pacientes com tumores de células granulosas. Inibina A pode se elevar em até 70% destas pacientes, com incrementos de 6 a 7 vezes o intervalo de referência normal.

Inibina A também pode ser um marcador para os tumores epiteliais do tipo mucinoso, podendo estar elevada em até 20% dos casos.

As inibinas parecem ser marcadores complementares ao Ca125 no câncer de ovário, apresentando melhor performance que este nos tumores de células granulosas e mucinosos.

A maioria dos estudos com inibina A e B são realizados em mulheres pós-menopausa. A inibina A tem limitada utilidade em mulheres pré-menopausa, onde os níveis circulantes são mais altos e flutuam com o ciclo menstrual, dificultando sua interpretação.

Níveis normais de inibina A não excluem o diagnóstico de tumor ovariano de células granulosas ou mucinoso. Nestes casos, a dosagem de inibina B pode ser auxiliar, visto que uma elevada proporção destes tumores tem níveis elevados de inibina B.

Na monitorização de pacientes com conhecido tumor ovariano, os níveis de inibina A decaem rapidamente após a cirurgia. Elevações após o tratamento são sugestivas de doença residual, recidiva ou doença progressiva. Na recidiva, a elevação da inibina A parece ser mais precoce que os sintomas clínicos.

#### Inibina B

As inibinas são hormônios proteicos secretados pelas células granulosas dos ovários e pelas células de Sertoli dos testículos. Elas seletivamente suprimem o FSH e exercem ações parácrinas nas gônadas.

Nas mulheres, a inibina A é primariamente sintetizada pelo folículo dominante e pelo corpo lúteo, e a inibina B pelos folículos em desenvolvimento. Seus níveis flutuam durante o ciclo menstrual.

As concentrações de inibina A são baixas na fase folicular precoce e elevam-se na ovulação, com pico máximo em meados da fase lútea. Já a inibina B eleva-se no início da fase folicular com pico máximo em meados dessa fase. Seus níveis diminuem na fase folicular tardia. Há um pico de curta duração dois dias após o pico do LH no meio do ciclo e, após, seus níveis permanecem baixos na fase lútea do ciclo.

Na menopausa, com a depleção dos folículos ovarianos, suas concentrações diminuem a níveis muito baixos ou indetectáveis.

Elevações na inibina A e/ou inibina B são detectadas em algumas pacientes com tumores de células granulosas. Elevações de inibina B são encontradas em 89% a 100% dos pacientes com estes tumores, onde os níveis podem chegar a incrementos de 60 vezes em relação ao intervalo de referência normal.

Inibina B parece ser também um marcador útil nos tumores epiteliais do tipo mucinoso, os quais podem ter elevação de seus níveis em torno de 60% dos casos.

As inibinas parecem ser marcadores complementares ao Ca125 no câncer de ovário, apresentando melhor performance que este nos tumores de células granulosas e

mucinosos.

A maioria dos estudos com inibina A e B são realizados em mulheres pós-menopausa. A inibina A tem limitada utilidade em mulheres pré-menopausa, onde os níveis circulantes são mais altos e flutuam com o ciclo menstrual, dificultando sua interpretação.

Níveis normais de inibina B não excluem o diagnóstico de tumor ovariano de células granulosas ou mucinoso. Nestes casos, a dosagem de inibina A pode ser auxiliar e complementar.

Na monitorização de pacientes com conhecido tumor ovariano, os níveis de inibina B decaem rapidamente após a cirurgia. Elevações após o tratamento são sugestivas de doença residual, recidiva ou doença progressiva. Na recidiva, a elevação da inibina A parece ser mais precoce que os sintomas clínicos.

Insulina

Código Tabela TUSS: 40316360

Na célula beta-pancreática, o polipeptídeo, preproinsulina é metabolizado via um complexo mecanismo em três substâncias que são mensuráveis: proinsulina, insulina e peptídeo-C. Estes analitos são mais comumente mensurados na investigação das causas de hipoglicemia, como o insulinoma e seu diagnóstico diferencial.

A insulina promove a captação e o consumo da glicose circulante na corrente sanguínea e também participa da síntese de proteínas. O diabetes tipo 1 é causado pela deficiência de insulina consequente à destruição das células beta-pancreáticas. O diabetes tipo 2 é caracterizado por resistência à ação da insulina (resistência insulínica). Diversas formas de resistência à insulina, por diferentes mecanismos, vêm sendo descritas. A causa mais conhecida é a que acompanha a obesidade, que apresenta níveis de insulina elevados, com resposta exagerada após a sobrecarga glicídica. Nesses casos, ocorre elevação da insulinemia, frente a níveis normais ou elevados da glicemia.

Ainda não existe padronização quanto aos tipos de ensaios utilizados para a determinação da insulina podendo-se encontrar variabilidade nos resultados entre diferentes laboratórios.

Pacientes em terapia com insulina podem desenvolver anticorpos anti-insulina que, por sua vez, podem interferir no sistema de análise, levando a resultados imprecisos. Os ensaios também podem apresentar reação cruzada com insulina recombinante humana, utilizada no tratamento do diabetes.

Insulina, Anticorpos

Código Tabela TUSS: 40316092

O aparecimento do diabetes mellitus tipo 1 é precedido e acompanhado pela presença de autoanticorpos para uma variedade de antígenos de células das ilhotas pancreáticas, incluindo a insulina. Em indivíduos geneticamente predispostos, mas livres de doença, como parentes de primeiro grau de pacientes com diabetes tipo 1, a detecção destes autoanticorpos é um forte preditor para um possível desenvolvimento de diabetes tipo 1. Uma vez que o diabetes tipo 1 manifesta-se, os níveis de anticorpos anti-insulina geralmente caem. No entanto, após início do tratamento com insulina, sua produção pode reaparecer.

A produção de anticorpos anti-insulina é mais comum durante a terapêutica do diabetes mellitus quando é usada a insulina de origem animal (suína ou bovina). O uso difundido da insulina humana tem levado a redução destes anticorpos.

A maioria dos anticorpos anti-insulina são IgG, mas IgA, IgM, IgD e IgE têm sido reportados. Geralmente são anticorpos de baixa afinidade e não causam problemas clínicos. Entretanto, resistência insulínica mediada por tais anticorpos, embora raramente, é observada nos pacientes tratados com insulina. Nestes casos, maiores doses de insulina podem ser necessárias.

Anticorpos anti-insulina podem ser encontrados em indivíduos não diabéticos com queixas de hipoglicemia. Neste cenário, a sua presença pode ser um indicador de

“hipoglicemia factícia”, devido à administração de insulina. Por outro lado, autoanticorpos anti-insulina podem, ocasionalmente, desenvolver-se em indivíduos não diabéticos sem exposição a insulina exógena e podem ser uma causa de hipoglicemia episódica. A presença de tais anticorpos pode ocasionar interferência nos ensaios para insulina.

#### Insulina, Anticorpos Anti-receptor

Os anticorpos anti-receptor da insulina são insulinomiméticos in vitro, embora eles geralmente atuem como inibidores/antagonistas da ligação da insulina aos receptores in vivo, sendo responsáveis por alguns tipos de diabetes relacionados à intensa resistência à insulina. Porém, em alguns casos, eles podem ter ação agonista da insulina, podendo ser responsáveis por quadros de hipoglicemia de jejum recorrente.

#### Interleucina 6

Código Tabela TUSS: 40321282

Níveis elevados de interleucina 6 são encontrados na vigência de processos inflamatórios sistêmicos, como nas infecções bacterianas e doenças do tecido conjuntivo.

#### Intolerância Alimentar, Estudo

O estudo de intolerância alimentar é uma prova laboratorial que permite medir os níveis de Imunoglobulina G, específica, frente a vários alimentos diferentes. Em caso de alergia aos alimentos não existe nenhuma relação entre os de Imunoglobulina IgE e IgE específica. As alergias alimentares são reações clássicas mediadas por Imunoglobulinas E (IgE), as quais são conhecidas há tempos. No entanto, as chamadas intolerâncias alimentares, mediadas por Imunoglobulinas G (IgG) são menos conhecidas, apresentam uma manifestação mais tardia e menos evidentes que as alergias IgE, não sendo diagnosticadas ou sendo confundidas com outras patologias.

Está demonstrado cientificamente que existe uma melhora notável em uma alta porcentagem de pessoas quando há a retirada de alimentos, os quais apresentam níveis de IgG específica acima da normalidade.

#### Iodo Urinário

Código Tabela TUSS: 40321878

O iodo é um elemento essencial para a produção dos hormônios tiroidianos. A avaliação do iodo urinário é um índice da adequada ingestão de iodo.

Em situações nas quais é necessária a utilização de iodo radioativo para diagnóstico ou tratamento de doenças tiroidianas, a dosagem do iodo em urina de 24 horas é utilizada para a avaliação da quantidade de iodo no organismo.

A administração de contrastes iodados e drogas contendo iodo, como a amiodarona por exemplo, irá elevar os resultados do iodo urinário.

#### Isospora belli, Pesquisa

Código Tabela TUSS: 40307352

A *Isospora belli* é uma espécie que infecta humanos por meio da ingestão de oocistos esporulados junto com a água e alimentos. Esporozoítos liberados dos oocistos invadem o intestino delgado. As infecções são normalmente autolimitadas, sendo de maior gravidade em crianças e portadores de imunodeficiência, acarretando em diarreias aquosas crônicas.

#### Jo-1, Anticorpos

Código Tabela TUSS: 40307352

Estes anticorpos são direcionados contra a enzima histidil-tRNA sintetase e estão presentes em 15-20% dos pacientes com polimiosite e dermatomiosite, sendo considerado um marcador específico da doença. Sua presença está associada com a síndrome antissintetase, caracterizada por doença intersticial pulmonar, poliartrite, miosite, fenômeno de Raynaud, mãos de mecânico e febre. Alguns estudos sugerem que

os títulos de anti-Jo1 podem variar de acordo com a atividade da mioosite. Entretanto, esse anticorpo não deve ser utilizado no acompanhamento da atividade da doença.

Kappa, Cadeia Leve

Código Tabela TUSS: 40311201

As moléculas de imunoglobulinas normais são constituídas de duas cadeias pesadas idênticas ( $\alpha, \delta, \epsilon, \gamma, \mu$ ), que definem as classes da imunoglobulina, e duas cadeias leves idênticas: kappa (K) ou lambda ( $\lambda$ ). Cadeia leve monoclonal isolada pode ser a única proteína monoclonal detectada em algumas gamopatias, como mieloma de cadeias leves, amiloidose primária e doença de deposição de cadeias leves. Atualmente, não se recomenda a dosagem de cadeias leves totais na avaliação das gamopatias monoclonais e sim das cadeias leves livres.

Veja também Cadeia leve lambda.

Kappa/Lambda, Cadeia Leve Livre

Código Tabela TUSS: 40319040

As moléculas de imunoglobulinas normais são constituídas de duas cadeias pesadas idênticas ( $\alpha, \delta, \epsilon, \gamma, \mu$ ), que definem as classes da imunoglobulina, e duas cadeias leves idênticas: kappa (K) ou lambda ( $\lambda$ ). Cadeia leve monoclonal isolada pode ser a única proteína monoclonal detectada em algumas gamopatias monoclonais. Portanto, diferentes doenças requerem diferentes abordagens diagnósticas. A maioria dos pacientes com mieloma múltiplo (MM), por exemplo, produzem uma quantidade suficiente de proteína monoclonal (proteína M) capaz de ser detectada pela eletroforese (EP) e imunofixação sérica (IFE). Por outro lado, a maioria dos pacientes com amiloidose e 15% dos pacientes com MM produzem somente cadeias leves monoclonais. Devido à pequena quantidade produzida, as cadeias leves geralmente não são detectáveis pela eletroforese e imunofixação no soro, necessitando da realização de estudos em urina de 24 horas para a sua identificação. Pacientes com mieloma oligosecretor e não secretor não produzem quantidades suficientes de proteína M detectável pela EP e IFE.

No início dos anos 2000, foi desenvolvido um teste para a dosagem das cadeias leves livres das imunoglobulinas (Freelite). O Freelite é um reagente comercial constituído por anticorpos policlonais ligados a partículas de látex, os quais são dirigidos contra os epítomos das cadeias leves que estão ocultos quando as mesmas estão ligadas às cadeias pesadas das imunoglobulinas e disponíveis somente quando as mesmas se encontram livres no soro.

As concentrações das cadeias leves livres (CLL) são reguladas por um balanço entre a produção pelas células plasmáticas e a excreção renal. Sob condições normais, as CLL produzidas são rapidamente excretadas pelos glomérulos e metabolizadas pelos túbulos proximais renais, o que resulta em quantidades insignificantes de CLL na urina. Concentrações anormais das cadeias leves kappa (K) e lambda ( $\lambda$ ) podem resultar de várias situações clínicas como imunossupressão, imunoestimulação, diminuição do ritmo de filtração glomerular ou doenças proliferativas monoclonais das células plasmáticas. Pacientes com hipergamaglobulinemia policlonal ou insuficiência renal frequentemente apresentam aumento das concentrações séricas de K e  $\lambda$ , devido ao aumento de produção ou diminuição da excreção renal. Entretanto, a razão K/ $\lambda$  ( $r$  K/ $\lambda$ ) permanece normal nessas situações. Uma razão K/ $\lambda$  significativamente anormal indica a presença de uma doença plasmoproliferativa ou linfoproliferativa, em que a produção em excesso de somente uma cadeia leve livre pelo clone neoplásico produz um desequilíbrio na síntese normal de K e  $\lambda$ , resultando em uma razão anormalmente baixa (excesso de  $\lambda$ ) ou alta (excesso de K).

Como não há um único teste laboratorial sensível o suficiente para a detecção de todas as gamopatias monoclonais, a sua abordagem diagnóstica tradicionalmente se baseia em uma combinação de testes. Os estudos mostram que com a introdução do Freelite houve um aumento da sensibilidade na detecção das gamopatias monoclonais, especialmente

as que cursam exclusivamente com a presença de cadeias leves monoclonais. Diferentes abordagens diagnósticas podem ser utilizadas para cada uma das gamopatias monoclonais. A realização simultânea da EP sérica e do Freelite constitui uma triagem diagnóstica inicial simples e eficiente para pacientes com MM, macroglobulinemia de Waldenström e MM indolente. A IFE sérica e os testes urinários seriam utilizados de forma mais seletiva, a depender da hipótese.

Lactato Dehidrogenase, Isoenzimas

Código Tabela TUSS: 40301737

A desidrogenase láctica (LDH) é uma enzima citoplasmática envolvida na via glicolítica e liberada quando há lesão celular. LDH é uma enzima tetramérica composta por subunidades H e M. Suas isoenzimas são: LD1 (H<sub>4</sub>), LD2 (H<sub>3</sub>M<sub>1</sub>), LD3 (H<sub>2</sub>M<sub>2</sub>), LD4 (H<sub>1</sub>M<sub>3</sub>) e LD5 (M<sub>4</sub>). A especificidade das isoenzimas se deve à síntese tecido-específica das subunidades em proporções bem definidas. As células musculares cardíacas, por exemplo, sintetizam preferencialmente subunidades H, enquanto os hepatócitos sintetizam quase exclusivamente subunidades M, assim como as células musculares esqueléticas.

Lactoferrina, Fecal

Código Tabela TUSS: 40303217

A pesquisa de lactoferrina nas fezes é útil para a avaliação das doenças inflamatórias do intestino. Pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre diarreia inflamatórias e não inflamatória, e entre a síndrome do intestino irritável e doença inflamatória intestinal.

Lambda, Cadeia Leve

As moléculas de imunoglobulinas normais são constituídas de duas cadeias pesadas idênticas ( $\alpha, \delta, \epsilon, \gamma, \mu$ ), que definem as classes da imunoglobulina, e duas cadeias leves idênticas: kappa ( $\kappa$ ) ou lambda ( $\lambda$ ). Cadeia leve monoclonal isolada pode ser a única proteína monoclonal detectada em algumas gamopatias, como mieloma de cadeias leves, amiloidose primária e doença de deposição de cadeias leves. Atualmente, não se recomenda a dosagem de cadeias leves totais na avaliação das gamopatias monoclonais e sim das cadeias leves livres.

Veja também Cadeia leve kappa.

LDL Oxidada, Anticorpo

As modificações oxidativas na LDL têm se tornado importante alvo de monitoramento, sobretudo no processo aterosclerótico. A LDL oxidada é citotóxica e causa disfunção endotelial vascular, alterando os mecanismos vasodilatadores e anticoagulantes. Estas observações sugerem que a detecção destas partículas, assim como de seus autoanticorpos, possa representar um importante marcador bioquímico associado ao processo oxidativo in vivo. Os níveis de autoanticorpos fornecem uma evidência indireta da importância da LDL oxidada na doença cardiovascular, estando relacionados à progressão da aterosclerose. Como o monitoramento da LDL oxidada exige métodos mais dispendiosos e menos automatizados, sua aplicação ainda é relativamente limitada aos estudos experimentais.

Legionella, Anticorpos Totais

Legionella pneumophila é agente etiológico de pneumonia, sendo responsável por 33% destas em transplantados renais e 8,5% em infecções comunitárias. A sorologia pode auxiliar no diagnóstico quando são obtidas duas amostras: a primeira na fase aguda; a segunda após 15 dias, na convalescença. O aumento dos títulos em quatro vezes é indicativo desta infecção. Apenas 25% a 40% dos pacientes têm títulos de anticorpos elevados na primeira semana da doença. A melhor sensibilidade é obtida com a determinação dos anticorpos totais, alcançando sensibilidade de 50% e especificidade de 95%. Reações falso-positivas podem ser causadas por micobactérias, bactérias gram-negativas, Pseudomonas, Haemophilus, Bordetella, Chlamydia e Rickettsiose. A pesquisa do antígeno urinário e a PCR para Legionella permitem diagnóstico mais rápido que a

sorologia.

Legionella, Antígeno Urinário

Código Tabela TUSS: 40307387

Este teste baseia-se na detecção de um antígeno lipopolissacarídeo da *L. pneumophila* sorogrupo 1 na urina. O sorogrupo 1 é o mais encontrado, sendo responsável por cerca de 70% a 80% das infecções causadas pela Legionella. O antígeno urinário é detectado em 3 dias e pode persistir por 10 a 60 dias após o início dos sintomas, não sendo afetado pelo uso prévio de antibióticos. Para infecções causadas pelo sorotipo 1, este teste apresenta sensibilidade de 83% a 99,5% e especificidade de 95% a 99,5%. Na avaliação da possibilidade de reações cruzadas entre legionelas, foi descrito que o antígeno urinário é positivo em 40% dos casos de infecção por outros sorotipos e espécies de Legionella. Desta forma, embora não detecte todos os sorotipos e espécies de Legionella, a grande aplicabilidade deste método advém da sua fácil coleta e da sua rapidez. Na presença de resultados negativos do antígeno urinário e suspeita clínica de legionelose, a PCR pode ser utilizada para confirmação diagnóstica.

Leishmaniose, Anticorpos IgG

Código Tabela TUSS: 40307395

A sorologia para leishmaniose é útil na forma visceral (calazar). Apresenta sensibilidade para forma visceral superior a 90%, entretanto, com a possibilidade de reatividade cruzada com tripanossomíase, malária, filariose, esquistossomose e hanseníase. Pacientes imunodeprimidos com leishmaniose visceral podem apresentar teste negativo. Na forma cutânea da doença, a sensibilidade da sorologia é baixa. A confirmação diagnóstica requer a detecção da Leishmania em algum sítio.

Leishmaniose, Pesquisa Direta

Código Tabela TUSS: 40310060

A pesquisa direta do parasita nas lesões é mais usada para o diagnóstico da leishmaniose tegumentar. De modo geral, as formas amastigotas são mais abundantes na fase inicial da doença, tornando-se raras em lesões antigas (resultados falso-negativos). Exame deve ser realizado antes do início do tratamento, pois parasitas desaparecem logo após instituição da terapêutica antimonial. A pesquisa direta apresenta sensibilidade de 80% nos casos de leishmaniose tegumentar.

Leptina

Código Tabela TUSS: 40305422

É uma proteína sérica de 16kDa relacionada à obesidade e descoberta em 1994. Em humanos, é produzida no tecido adiposo. Parece ser uma molécula semelhante à citocina que produz seus efeitos interagindo com receptores no SNC e tecidos periféricos. O aumento de seus níveis suprime o apetite e aumenta a termogênese.

As concentrações de leptina no tecido adiposo e no plasma são proporcionais à quantidade de energia estocada como gordura e indivíduos obesos têm maior nível de leptina. Suas concentrações são dependentes do balanço energético, portanto jejum resulta em um decréscimo na leptina, enquanto a superalimentação a eleva.

A leptina apresenta-se mais elevada nas mulheres, aumenta em resposta aos glicocorticoides, infecção aguda, citocinas. Por outro lado, exposição ao frio, agonistas beta-adrenérgicos, GH, hormônio tireoidiano, fumo e tiazolidinedionas têm sido associados à queda na leptina.

Mutações no gene da leptina, com consequente deficiência, conduzem a quadros raros de obesidade extrema. Concentrações baixas podem ser encontradas em pacientes lipoatróficos.

Leptospirose, Anticorpos IgM

Código Tabela TUSS: 40307417

Leptospirose é uma doença febril aguda causada primariamente pela *Leptospira interrogans*. Anticorpos podem ser detectados a partir do 6º ao 10º dia e geralmente

atingem níveis máximos após 3 a 4 semanas. São descritos sensibilidade de 89% a 94% e especificidade de 97% a 100% para este método. Os níveis de anticorpos reduzem-se gradualmente, mas podem permanecer detectáveis durante anos. A pesquisa de anticorpos IgM por imunoensaio enzimático é uma alternativa rápida para o diagnóstico, entretanto, não substitui a soroaglutinação microscópica que é o método de escolha.

#### Leptospirose, Cultura

A Leptospirose é uma doença generalizada, febril, causada por espiroquetas do gênero *Leptospira*, podendo acometer o homem e animais. As leptospiras são classificadas em sorotipos com base em suas características antigênicas e podem ser cultivadas, geralmente, na primeira semana e final da segunda semana de doença, quando utiliza-se sangue e líquido para o isolamento. Na urina, as leptospiras são preferencialmente isoladas a partir da segunda semana de doença, podendo a cultura persistir positiva por várias semanas após a convalescença. A contaminação da urina com outras bactérias pode impedir a identificação das leptospiras. Deve ser realizada em paralelo com a soroaglutinação microscópica.

#### Leptospirose, Pesquisa

Código Tabela TUSS: 40307417

Não é um método indicado de rotina. A identificação de leptospiras em microscopia de campo escuro nas amostras de sangue, urina e líquido e método que apresenta baixa sensibilidade. Deve-se ser realizada em paralelo com a soroaglutinação microscópica.

#### Leptospirose, Soroaglutinação Microscópica

Código Tabela TUSS: 40307425

A reação de soroaglutinação microscópica é o método mais sensível e específico para o diagnóstico da leptospirose, sendo o método de escolha, recomendado pela Organização Mundial da Saúde. Utiliza antígenos vivos de cepas representativas de cada sorotipo. As aglutininas surgem na primeira ou segunda semana de doença com pico na terceira ou quarta semanas. O teste é considerado positivo na maior diluição que aglutinar 50% ou mais das leptospiras visualizadas por meio de microscopia de campo escuro.

#### Lipase

Código Tabela TUSS: 40302199

Enzima sintetizada principalmente pelas células acinares pancreáticas.

Indicada para o diagnóstico de pancreatite aguda e crônica, em associação com a amilase. É especialmente útil no diagnóstico tardio devido ao retorno mais precoce dos níveis séricos da amilase ao normal. A lipase permanece elevada por vários dias.

Pode estar aumentada em caso de doença renal crônica, cirrose biliar primária e após hemodiálise.

Elevações da lipase com amilase normal podem ocorrer nas colecistites agudas, nas hipertriglicidemias e na presença de tumores malignos.

Drogas que causam espasmos do esfíncter de Oddi (ex. codeína, meperidina e morfina) podem elevar esta enzima.

Pacientes sem pancreatite e com outras doenças gastrintestinais podem apresentar amilase elevada e lipase normal. Exemplos: úlcera gástrica, doença inflamatória intestinal e obstrução intestinal.

Elevações mais significativas são aquelas acima de três vezes o limite superior de referência. Mas pequenos aumentos podem significar pancreatite grave.

#### Lipoproteína A

Código Tabela TUSS: 40302210

A lipoproteína (a) – Lp(a) é uma lipoproteína plasmática com composição lipídica muito similar à LDL, contudo contendo uma proteína adicional. Assim como a LDL, a Lp(a) contém partículas de apolipoproteína B100 (apo-B), mas adicionalmente contém a apoproteína a – apo (a), que é covalentemente ligada à apo-B através de ponte



dissulfeto. A apo (a) apresenta grande heterogeneidade estrutural, o que pode interferir na sua determinação. Além disso, possui um alto grau de homologia com o plasminogênio, o que, provavelmente, contribui com a possível trombogênese da Lp(a). Estudos sugerem que a Lp(a) é um fator de risco independente para doença arterial coronariana (DAC) e, possivelmente, acidente vascular cerebral. Vários estudos demonstram risco aumentado para DAC com valores maiores que 30 mg/dL. Valores podem diferir por gênero e etnia.

Níveis de Lp(a) são determinados geneticamente, podendo ter grandes variações entre indivíduos de uma mesma população, e, infelizmente, dieta, exercício e drogas redutoras de lipídios não têm maior impacto nos níveis de Lp(a). Por isso, é inapropriado utilizar sua dosagem como um teste de rastreamento na população saudável. Entretanto, em pacientes com fatores de risco adicionais para doença arterial coronariana, terapia mais agressiva para normalizar estes fatores estaria indicada se os valores de Lp(a) estiverem elevados.

A Lp(a) se comporta como uma proteína de fase aguda e, portanto, não deve ser mensurada durante períodos de inflamação ativa. Também não deve ser dosada por pelo menos um mês após um infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Níveis elevados de Lp(a) também são encontrados na pré-eclâmpsia, perda fetal recorrente, insuficiência renal e tromboembolismo.

Devido à elevada variabilidade entre métodos, medidas seriadas devem ser feitas utilizando o mesmo método e laboratório.

Líquido Amniótico, Espectrofotometria

Código Tabela TUSS: 40309410

Na eritroblastose fetal, valores elevados de bilirrubina são encontrados no líquido amniótico, sendo seus níveis diretamente proporcionais a hemólise das hemácias fetais. A espectrofotometria estima os níveis de bilirrubina no líquido amniótico, permitindo comparação do achado com os dados de

Liley.

Lisozima

A lisozima é uma enzima proveniente da degranulação dos granulócitos e monócitos. Concentrações plasmáticas aumentadas de lisozima são encontradas nas leucemias monocíticas e granulocíticas, doenças mieloproliferativas, histiocitose, assim como em doenças infecciosas e inflamatórias.

Listeriose, Sorologia

Código Tabela TUSS: 40307450

Listeria monocytogenes, bacilo gram-positivo, é causa de aborto, meningite neonatal ou puerperal, septicemia ou meningites em imunodeprimidos. Os resultados das reações sorológicas devem ser interpretados com cautela, pois reações cruzadas são frequentes em decorrência de determinantes antigênicos comuns entre a L. monocytogenes e bactérias gram-positivas. O teste de aglutinação apresenta sensibilidade de 32% nos quadros de meningoencefalite e/ou septicemia. O resultado de uma amostra nem sempre é conclusivo, devendo-se sempre proceder duas coletas, com 15 a 30 dias de intervalo. Uma elevação de quatro vezes nos títulos é sugestiva de infecção recente. No caso de aborto, o isolamento em cultura do material curetado confirma o diagnóstico.

LKM-1, Anticorpos

Código Tabela TUSS: 40306097

Anticorpos anti-LKM1 são autoanticorpos dirigidos contra a enzima citocromo P4502D6, e são os marcadores sorológicos da hepatite autoimune tipo 2, doença que acomete predominantemente mulheres jovens. Anti-LKM1 em título > 1:40, é um dos componentes dos critérios diagnósticos simplificados da hepatite autoimune. Anticorpos anti-LKM1 também podem ser encontrados em até 7% dos casos de Hepatite C. Anticorpos anti-LKM2 foram associados no passado com hepatite medicamentosa

produzida por ticrynafen (ácido tienílico), fármaco não mais disponível. Anticorpos anti-LKM3 estão associados à hepatite crônica D em 13% dos casos.

Lyme, Anticorpos Totais

Código Tabela TUSS: 40307468

Doença de Lyme é uma zoonose endêmica na América do Norte, Europa e Ásia causada por agentes coletivamente denominados de *Borrelia burgdorferi* (lato sensu), que inclui a *B. burgdorferi* (stricto sensu), *B. garinii*, *B. afzelii* e, provavelmente, *B. valaisiana*. A borreliose Lyme-Símile, registrada no Brasil, ainda não possui seu agente definitivamente caracterizado. Este teste é um imunoenensaio enzimático (EIA) confeccionado para detecção de anticorpos para *B. burgdorferi* (lato sensu). A resposta imunológica à doença é habitualmente lenta e a antibioticoterapia precoce pode impedir a soroconversão. Em áreas endêmicas, a presença do eritema migrans ou outras apresentações precoces permite o diagnóstico exclusivamente clínico ou confirmado apenas pelo EIA. Em áreas não endêmicas, o estudo sorológico sequenciado pelo EIA e o Western Blot (WB) é sempre necessário. Com a resolução da infecção, 10% dos indivíduos podem apresentar IgM ou IgG residuais por longos períodos, não permitindo o diagnóstico exclusivamente sorológico de infecção ativa. A ausência de anticorpos específicos constitui forte evidência contra a forma crônica da doença, embora não exclua sua possibilidade. Cerca de 5% da população de áreas endêmicas possui sorologia positiva para a doença, sem histórico para a mesma. O EIA IgM é menos específico que o IgG, mas a positividade para qualquer deles indica a confirmação pelo WB. Alguns estudos mostram reatividade cruzada entre *B. burgdorferi* e o agente da Lyme-Símile brasileira. No entanto, a principal Lyme-like norte-americana (STARI), apresenta resultados habitualmente indeterminados ou reatores fracos no EIA, sem a positividade do conjunto de bandas definidoras para a Lyme clássica, no WB.

Magnésio

Código Tabela TUSS: 40302237

Sangue

É um dos principais cátions inorgânicos, com maior concentração intracelular que extracelular, sendo cofator de diversas reações enzimáticas.

Níveis elevados são encontrados na insuficiência renal, uso de medicamentos com magnésio, doença de Addison, desidratação, trauma, hipotireoidismo, lúpus eritematoso e mieloma múltiplo.

Cerca de 40% dos pacientes com hipocalemia apresentam hipomagnesemia concomitante. Níveis baixos são encontrados na má absorção, suplementação insuficiente, hipervolemia, hiperaldosteronismo, hipertireoidismo, hipoparatiroidismo, cetoacidose diabética, segundo e terceiro trimestres de gestação, uso de digitálicos, diuréticos e cisplatina.

Hemólise pode elevar os resultados de forma espúria.

Urina

Utilizada para avaliação da sua perda urinária e do seu balanço. Níveis baixos na urina precedem a redução do magnésio sérico.

Malária, Pesquisa de Antígeno

Código Tabela TUSS: 40307484 | 40307492

Permite rápida detecção de proteínas dos plasmódios utilizando anticorpos monoclonais. A lactato desidrogenase é uma enzima glicolítica encontrada em altos níveis no estágio eritrocitário do parasita. É produzida apenas por parasitas vivos e os seus níveis acompanham a parasitemia periférica, sendo, assim, um bom indicador de infecção ativa. O teste utiliza anticorpos monoclonais contra o pLDH, não havendo reação cruzada com a LDH humana. Seu resultado permite a separação do *P. falciparum* das demais espécies (*P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*). Detecta o pLDH a partir 100 a 200 parasitas/microl, e normalmente torna-se negativo 4 a 5 dias após um tratamento com

sucesso. Consequentemente é útil para a determinação das espécies de Plasmodium sp resistentes aos tratamentos, podendo ser usado para controle de cura. O desempenho do teste varia de acordo com o nível de parasitemia, sendo de forma geral a sensibilidade superior a 90%, com especificidade próxima a 100%.

Membrana Basal Glomerular, Anticorpos IgG

Código Tabela TUSS: 40306330

A pesquisa de anticorpos anti-membrana basal glomerular é utilizada na avaliação de pacientes com insuficiência renal aguda rapidamente progressiva, hemorragia alveolar e suspeita diagnóstica de síndrome de Goodpasture.

Metanefrinas Plasmáticas, Frações

Código Tabela TUSS: 40311163

A metanefrina e a normetanefrina são metabólitos da epinefrina e norepinefrina respectivamente. Têm importância clínica no diagnóstico de tumores de células neurocromafins produtores de catecolaminas, como feocromocitoma, paragangliomas e neuroblastomas.

As metanefrinas são metabólitos estáveis e são co-secretadas com as catecolaminas pelo feocromocitoma e outros tumores da crista neural. A maior meia-vida, a contínua secreção pelos tumores e, em menor grau, a conversão periférica de catecolaminas tumorais em metanefrinas resultam em elevações sustentadas nos níveis plasmáticos de metanefrinas livres, sendo estas mais sensíveis e específicas que as catecolaminas plasmáticas na identificação do feocromocitoma.

As metanefrinas plasmáticas têm alta sensibilidade diagnóstica para o feocromocitoma (99%), sendo recomendadas como teste de primeira linha na sua investigação. Porém, a determinação plasmática das metanefrinas tem menor especificidade que a urinária, sendo esta sugerida para confirmação de resultados elevados no plasma. Se os resultados forem inconclusivos ou duvidosos, a repetição da dosagem das metanefrinas plasmáticas e urinárias, a medida adicional de catecolaminas plasmáticas ou urinárias, ou procedimentos de imagem podem ser necessários.

Suas concentrações sofrem interferências de alguns alimentos e drogas, devendo a coleta ser realizada com o mínimo de estresse emocional e físico. O paciente deverá permanecer sem ingerir medicamentos que possam interferir, conforme orientação de seu médico, uma semana antes da coleta.

Mi-2, Anticorpos

Código Tabela TUSS: 40308766

Anticorpos anti-Mi-2 são considerados anticorpos miosite específicos, com sensibilidade de 4% a 18% para miosite autoimune idiopática e especificidade de 98% a 100%. Anticorpos anti-Mi-2 podem ser detectados em até 31% dos pacientes com dermatomiosite (DM). Possuem alto valor preditivo positivo para DM, pois mais de 90% dos pacientes com anticorpos anti-Mi-2 têm diagnóstico de DM.

Micobactérias ,Cultura Automatizada

A cultura automatizada permite a detecção rápida e computadorizada de micobactérias por formação e/ou consumo de gases do metabolismo bacteriano. Apresenta grande utilidade diagnóstica no esclarecimento de pacientes com febre de origem obscura, permitindo, ainda, identificação de micobactérias atípicas.

Micobactérias, Cultura

Código Tabela TUSS: 40310159

A cultura para micobactérias é realizada na propedêutica de infecções pulmonares localizadas ou disseminadas para outros locais do corpo como medula óssea, baço, rins e sistema nervoso central. Além do Mycobacterium tuberculosis, outras micobactérias podem levar a infecções granulomatosas, necrotizantes ou não. Dentre elas, destacam-se as micobactérias atípicas em pacientes portadores do HIV.

Micobactérias, Pesquisa de BAAR

#### Código Tabela TUSS: 40314170

As micobactérias são bacilos álcool-ácido resistentes, os quais são circundados por uma parede celular hidrofóbica, e que resistem à descoloração causada pelas misturas de álcool-ácido usadas na identificação. A pesquisa é usada no diagnóstico das infecções causadas por micobactérias (tuberculose, hanseníase e outras formas de infecções), além de auxiliar no monitoramento de pacientes em tratamento com antimicobacterianos.

#### Microalbuminúria

##### Código Tabela TUSS: 40311171

A excreção urinária de albumina indica lesão nos rins e é reconhecida como fator de risco para progressão das doenças renal e cardiovascular.

Microalbuminúria é o nome dado à detecção de pequenas quantidades de proteínas na urina (30 a 300 mg/24h). Sua presença tem importância no diagnóstico e na evolução da nefropatia diabética por indicar lesão potencialmente reversível. O tratamento clínico rigoroso com controle da pressão arterial, da glicemia e da ingestão de proteínas, pode retardar o aparecimento e a progressão da microalbuminúria.

Pacientes diabéticos tipo 1 com mais de 5 anos de diagnóstico e todos os pacientes diabéticos tipo 2 devem ter sua urina testada para microalbuminúria anualmente sob controle estável da glicose. Como existe variação na excreção urinária de albumina, recomenda-se realizar 2 a 3 dosagens de microalbuminúria, em um período de 3 a 6 meses, para confirmar ou não a nefropatia diabética.

A amostra de eleição é a coleta de 24 horas. Estudos têm mostrado que a albumina corrigida pela taxa de excreção de creatinina tem valor discriminatório semelhante e sugerem que uma relação albumina/ creatinina a partir de uma amostra de urina aleatória é uma ferramenta de triagem válida.

A microalbuminúria pode ser encontrada após exercícios físicos, diabetes mellitus descompensado, infecções, febre, ingestão proteica excessiva, hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca, litíase urinária. Na presença de proteinúria franca, valores falsamente baixos podem ocorrer.

#### Microsporídeos, Pesquisa

##### Código Tabela TUSS: 40310370

Usado para o diagnóstico complementar das infecções causadas por protozoários do filo Microspora. Adultos jovens desenvolvem infecção subclínica, enquanto crianças podem desenvolver quadros agudos. A infecção é mais importante em indivíduos imunocomprometidos, principalmente portadores de aids, onde estão associados a diversos quadros: enteropatia, conjuntivite, sinusite, traqueobronquite, encefalite, nefrite intersticial, hepatite, osteomielite e miosite. O Enterocyton bieneusi é o principal causador da doença intestinal.

#### Mielograma

##### Código Tabela TUSS: 40304892

Consiste no estudo celular obtido por punção aspirativa da medula óssea, útil no diagnóstico de doenças hematológicas e não hematológicas. A interpretação dos achados do mielograma depende rigorosamente da correlação dos achados morfológicos ( sangue periférico e medula) com a história/evolução clínica do paciente e com outros achados laboratoriais.

#### Mioglobina, Dosagem Urina

##### Código Tabela TUSS: 40302245

Em pacientes com insuficiência renal aguda, a detecção de excreção aumentada de mioglobina na urina pode indicar a possível etiologia, na maioria dos casos lesão muscular.

#### Mioglobina, Pesquisa na Urina

Código Tabela TUSS: 40311341

A mioglobina é uma proteína carreadora de oxigênio, presente no citoplasma das células da musculatura estriada. Após dano muscular, grandes quantidades de mioglobina são liberadas na circulação e, conseqüentemente, excretadas na urina. São causas de mioglobinúria: sobrecarga muscular excessiva (exercícios intensos, convulsões, traumas), hipertermia, infecções virais, sepses, distrofia muscular, miosites, uso de esteroides, intoxicações medicamentosas, isquemias, imobilização prolongada. Na presença de lesão muscular extensa, o excesso de mioglobina na circulação pode acarretar insuficiência renal, situação em que a pesquisa de mioglobina na urina pode ser negativa.

Mioglobina, Soro

Código Tabela TUSS: 40302245

A dosagem de mioglobina no soro é útil para a exclusão de infarto agudo do miocárdio em pacientes com dor torácica, ou para o diagnóstico de lesão muscular esquelética secundária a qualquer etiologia.

Mitocôndria, Anticorpos anti AMA

Código Tabela TUSS: 40306356

Anticorpos anti-mitocôndria (AMA) são marcadores diagnósticos da cirrose biliar primária (CBP). A CBP é uma doença autoimune hepática colestática crônica que acomete predominantemente mulheres entre 30 e 60 anos. AMA, níveis elevados de fosfatase alcalina e alterações histológicas hepáticas compatíveis, são os três critérios diagnósticos da CBP. AMA são direcionados contra componentes do complexo enzimático 2-oxo-ácido desidrogenase, também denominados de antígeno mitocondrial 2 (M2), reconhecendo principalmente as subunidades E2. Estão presentes em cerca de 90% a 95% dos casos de CBP, podendo ser detectados anos antes do desenvolvimento das manifestações clínicas. Quando em títulos > 1:40, são considerados marcadores específicos de CBP. Seus títulos não se correlacionam com a gravidade ou atividade da doença, não sendo, pois, úteis para monitorização do tratamento. Títulos baixos de AMA podem ser encontrados na tireoidite autoimune, esclerodermia, hepatite autoimune, síndrome de Sjögren, fenômeno de Raynaud e em menos de 1 % da população saudável. Veja também Anti LKM-1, Antimúsculo liso.

Monoteste

Código Tabela TUSS: 40308340

Em pacientes com suspeita de mononucleose infecciosa (MI) ou outro quadro atribuído ao vírus Epstein-Barr, o monoteste é indicado como teste inicial. É um teste de aglutinação rápida para pesquisa anticorpos heterófilos, que apresenta sensibilidade semelhante ou ligeiramente superior à reação de Paul-Bunnell. Estes anticorpos são IgM que reagem contra antígenos da superfície de hemácias de carneiro e cavalo, mas não com células renais de cobaia. Tornam-se positivos na MI dentro de 4 semanas após a infecção, diminuem após a fase aguda, mas podem ser detectados por 6 a 12 meses. Cerca de 10% a 20% dos casos de MI podem não apresentar anticorpos heterófilos. Este fato é mais comum em crianças. Apresenta sensibilidade de 63% a 84% com especificidade de 84% a 100%. Falso-positivos para anticorpos heterófilos têm sido reportados em pacientes com linfoma, hepatite viral e doenças autoimunes. Deve-se lembrar que a maioria dos pacientes imunodeprimidos não produz anticorpos heterófilos. Nos pacientes com suspeita de EBV, quadro hematológico sugestivo e monoteste positivo não há necessidade de determinação de anticorpos para antígenos específicos. Caso a pesquisa de anticorpos heterófilos seja negativa e ainda exista suspeita de MI, anticorpos contra antígenos específicos (anti-VCA) devem ser solicitados.

Montenegro, Reação Intradermo

Código Tabela TUSS: 40307123

Teste útil no diagnóstico da leishmaniose tegumentar. A positividade do teste significa que o indivíduo já foi sensibilizado mas não necessariamente que seja portador da

doença. Assim, em áreas endêmicas, até 25% dos indivíduos sadios podem ter reações positivas. Indivíduos portadores de leishmaniose tegumentar podem não reagir ao teste nas seguintes situações: na fase inicial da infecção (trinta primeiros dias de lesão); imunodeprimidos; na forma cutânea difusa e quadros disseminados. Pode ocorrer viragem do teste durante o tratamento. Reações mais intensas, até mesmo com formação de úlceras podem ocorrer em pacientes com doença de longa evolução, principalmente nas mucosas. Em indivíduos doentes a positividade varia de 85% a 97%. No entanto, se a infecção for causada pela *L. amazonensis* este índice cai para 51%. As pessoas tratadas apresentam reações positivas durante muitos anos, mas podem se tornar negativas com o passar do tempo.

Mucopolissacarídeos, Pesquisa na Urina

Código Tabela TUSS: 40302652

A excreção aumentada de mucopolissacarídeos ou glicosaminoglicanos (GAG's) na urina ocorre nas mucopolissacaridoses, que constituem erros inatos do metabolismo de depósito lisossomal. Compõem um grupo heterogêneo de doenças genéticas resultante da deficiência de enzimas responsáveis pela degradação dos GAG's e possuem manifestações multissistêmicas, crônicas e progressivas. As crianças afetadas, usualmente, são normais ao nascimento. A pesquisa de mucopolissacarídeos urinários é um teste qualitativo de triagem que apresenta cerca de 20% de resultados falso-positivos. Na presença de resultados positivos ou de suspeita clínica com a pesquisa negativa, provas quantitativas estão indicadas.

Mucoproteínas

Código Tabela TUSS: 40301257

As mucoproteínas compreendem um grupo heterogêneo de glicoproteínas que possuem forte ligação entre o carboidrato e o componente proteico, das quais a alfa-1-glicoproteína ácida (AAGP) é o principal constituinte. O ensaio para mucoproteína é complexo, sujeito a erros técnicos em várias etapas analíticas e com baixa reprodutibilidade, sendo a sua determinação substituída com vantagens pela determinação da alfa-1-glicoproteína ácida.

Veja também Alfa-1-glicoproteína ácida.

Músculo Estriado, Anticorpos

Código Tabela TUSS: 40306380

Útil como auxílio diagnóstico do timoma, particularmente em pacientes com miastenia gravis e idade menor que 45 anos. São encontrados em 80% dos pacientes com timoma

*Mycoplasma pneumoniae*, Anticorpos IgG e IgM

Código Tabela TUSS: 40307522 | 40307530

O *Mycoplasma pneumoniae* é responsável por 20% das pneumonias adquiridas na comunidade. A sorologia é útil para o diagnóstico etiológico, necessitando, entretanto, da determinação de anticorpos em duas amostras diferentes: uma colhida na fase aguda e outra na fase de convalescença. Um aumento significativo (quatro vezes) nos níveis de anticorpos é indicativo de infecção. Infecções prévias podem determinar títulos elevados, principalmente em maiores de 40 anos. A sorologia apresenta sensibilidade de 90%. Falso-positivos ocasionalmente são descritos em pacientes com outras infecções estreptocócicas, pancreatite, meningite e outros quadros de infecção aguda. Imunodeprimidos podem apresentar sorologia negativa na presença de infecção. A pesquisa de anticorpos contra o *Mycoplasma pneumoniae* apresenta maior sensibilidade que a pesquisa de crioaglutininas.

*Mycoplasma pneumoniae*, Cultura

Código Tabela TUSS: 40310205

O *M. pneumoniae* comumente causa infecção respiratória. É responsável por 20% das pneumonias adquiridas na comunidade, mas também pode manifestar-se como infecção de vias áreas superiores, meningoencefalite, cardites, alterações hematológicas, artrites

e glomerulonefrites. Não é identificado pela cultura bacteriana de rotina.

Mycoplasma sp, cultura

Código Tabela TUSS: 40310205

Os micoplasmas são os menores organismos de vida livre conhecidos. Trata-se de uma bactéria sem parede celular, não sendo susceptíveis aos antibióticos beta-lactâmicos e não se coram ao gram. Sua cultura está indicada no diagnóstico de uretrite não-gonocócica, pielonefrite, doença inflamatória pélvica e febre puerperal.

Neisseria gonorrhoeae, Cultura

Código Tabela TUSS: 40310124

É o agente da uretrite gonocócica. Apresenta transmissão sexual e pode ser transmitida verticalmente ao recém-nascido (conjuntivite). Parte dos infectados é assintomático, principalmente mulheres. Infecções não tratadas evoluem com prostatite, epididimite e estreitamento uretral em homens, doença inflamatória pélvica e esterilidade em mulheres. Embora a identificação de diplococos gram-negativos em leucócitos de secreção uretral tenha sensibilidade de 95% a 99% (em homens), a confirmação com cultura deve ser considerada quando disponível. Testes de biologia molecular (PCR) substituem a cultura sendo o método de escolha para a confirmação diagnóstica.

NT-proBNP, Peptídeo Natriurético Cerebral

Código Tabela TUSS: 40302776

Os peptídeos natriuréticos são sintetizados e armazenados em resposta ao aumento da pressão transmural nas câmaras cardíacas. Fazem parte de um sistema hormonal compensatório na insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

O NT-proBNP é um marcador da função miocárdica, importante no diagnóstico diferencial de dispneia na sala de emergência, útil no diagnóstico auxiliar, monitorização de tratamento e definição de prognóstico na ICC.

Elevam-se tanto nos casos de disfunção ventricular sistólica quanto diastólica. A elevação persistente, apesar do tratamento adequado, é um sinal importante de mau prognóstico na IC crônica descompensada.

As vantagens do NT-proBNP, que é a fração fisiologicamente ativa, sobre o BNP são: maior meia vida, maior concentração plasmática (facilita a dosagem laboratorial), menor variação intraindividual, ótima estabilidade in vitro, detecção precoce de casos subclínicos da IC e melhor valor preditivo de morbimortalidade e hospitalização por ICC.

É um forte preditor de prognóstico no Infarto Agudo do Miocárdio.

A doença renal reduz a utilidade do teste, pois resulta em aumento das concentrações.

NT-pró BNP eleva-se com a idade, sendo necessário utilizar valores de corte mais altos em maiores de 75 anos.

Oograma

Código Tabela TUSS: 40303144

Oograma é um exame microscópico do fragmento da mucosa retal que permite a contagem e classificação dos ovos de Schistosoma mansoni. É um método invasivo que fornece avaliação rápida da eficácia terapêutica através do estudo da idade dos ovos encontrados e sua classificação. Um resultado negativo pode decorrer da morte da fêmea, mas também da interrupção temporária da postura de ovos.

Osmolalidade

Código Tabela TUSS: 40311350

A osmolalidade é a determinação do número de partículas (moléculas ou íons) dissolvidas em uma solução, e é independente do tamanho ou carga da partícula.

Soro

Usado na avaliação do equilíbrio hidroeletrólítico, estados hiperosmolares, estados de hidratação/desidratação, equilíbrio ácido-básico, hepatopatias, avaliação do hormônio antidiurético (ADH).

Encontra-se elevada na hipernatremia, desidratação, hipovolemia, hiperglicemia (coma

hiperosmolar ou cetoacidose diabética), diabetes insipidus, uremia, hipercalcemia, lesões cerebrais, uso de diuréticos, corticoides, cimetidina, etanol e metanol.

Osmolalidade diminuída ocorre na hipervolemia, hiponatremia, insuficiência adrenocortical, panhipopituitarismo e SIADH (secreção inapropriada do hormônio antidiurético).

#### Urina

A osmolalidade urinária é a medida da concentração de partículas osmoticamente ativas, principalmente sódio, cloreto, potássio e uréia. A glicose contribui significativamente com a osmolalidade quando presente em quantidades substanciais na urina.

Sua dosagem é usada na avaliação da capacidade de concentração renal em condições como SIADH, diabetes insipidus e polidipsia primária, distúrbios hidroeletrólíticos e amiloidose.

Informações adicionais sobre alterações na diluição ou concentração da urina podem ser obtidas comparando a osmolalidade urinária à osmolalidade sérica e dosando eletrólitos na urina. Normalmente, a razão da osmolalidade na urina para a osmolalidade sérica varia de 1 a 3, refletindo o amplo intervalo da osmolalidade urinária.

#### Osteocalcina

Código Tabela TUSS: 40316386

A osteocalcina (OC) é a proteína não-colágena de ligação do cálcio mais importante da matriz óssea. Produzida pelos osteoblastos, é reconhecida como um marcador da atividade osteoblástica do osso, ou seja, um marcador de formação óssea. Sua síntese é dependente de vitamina D e sua atividade requer a presença de vitamina K.

Na formação da matriz óssea, 10% a 40% da OC sintetizada são liberadas na circulação. Possui meia-vida de cinco minutos, sofrendo hidrólise no fígado e depuração renal.

Ensaio não são padronizados e diferentes anticorpos reconhecem diferentes fragmentos da OC. Os fragmentos amino-terminais e a forma intacta são os mais abundantes no plasma. A osteocalcina intacta é instável, devido à clivagem entre os aminoácidos 43 e 44. In vitro, é rapidamente hidrolisada à temperatura ambiente e mais lentamente a 4° C. O fragmento aminoterminal resultante da clivagem é consideravelmente mais estável.

Existe uma importante variação diurna na formação/reabsorção óssea e nos níveis séricos de osteocalcina, com um pico noturno que reduz em até 50% no nadir matinal.

Níveis de OC estão elevados na Doença de Paget, hiperparatireoidismo primário, fraturas e insuficiência renal. Níveis são mais altos em crianças, e homens apresentam valores mais elevados do que as mulheres.

Diminuição dos níveis ocorre no hipoparatiroidismo e no hipotireoidismo. Através da determinação da osteocalcina, é possível monitorizar a terapêutica com fármacos antirreabsorção, cujos valores apresentam redução em relação à dosagem basal. A OC encontra-se reduzida em soros lipêmicos devido à sua ligação com os lipídios.

#### Paracoccidiodomicose

Código Tabela TUSS: 40310230

A paracoccidiodomicose ou blastomicose sul-americana é uma doença granulomatosa que pode acometer pulmões, mucosas, pele e linfonodos. A sorologia pode ajudar no diagnóstico dos casos onde não se visualizou ou isolou o fungo. A sensibilidade da imunodifusão radial é de 80%. A melhora clínica após o tratamento é acompanhada da queda dos títulos. Entretanto, 70% dos pacientes tratados permanecem com sorologia positiva até um ano após o tratamento. Títulos de 1:4 mantidos, por mais de 6 meses, devem ser considerados como indicativos de "cicatriz sorológica". O diagnóstico de certeza da paracoccidiodomicose requer visualização do *P. brasiliensis* ao exame microscópico, complementado pela cultura.

#### Paratormônio Intacto — PTH

Código Tabela TUSS: 40305465



O paratormônio (PTH) é sintetizado pelas glândulas paratireoides e secretado na corrente sanguínea como uma molécula contendo 84 aminoácidos (PTH intacto). As formas precursoras do PTH permanecem, geralmente, dentro das células das paratireoides.

O PTH intacto tem uma meia-vida de aproximadamente 5 minutos, sendo fragmentado em moléculas que perfazem 90% do PTH circulante. O fragmento aminoterminal (1-34 aminoácidos) tem meia-vida de 1 a 2 minutos e está presente em pequenas quantidades no sangue. Somente o PTH 1-84 (PTH intacto) e o fragmento N-terminal 1-34 possuem atividade biológica. As formas inativas (C-terminal e molécula média) têm meia-vida de 24 a 36 horas. A filtração glomerular é o principal meio de depuração do PTH e seus fragmentos.

Pacientes com insuficiência renal crônica têm elevadas concentrações dos fragmentos C-terminal e molécula média, mesmo na ausência de doença da paratireoide.

O PTH responde prontamente às variações do cálcio plasmático. A avaliação do PTH deve ser feita em conjunto com a dosagem do cálcio e fósforo, assim como com a apresentação clínica do paciente.

As principais indicações de dosagem são:

Diagnóstico diferencial da hipercalcemia, sendo as causas mais comuns o hiperparatireoidismo primário (HPTP) e a hipercalcemia associada à malignidade. Na primeira, encontramos PTH elevado com cálcio elevado ou mesmo nos limites superiores da normalidade. Importante destacar que um PTH elevado com cálcio sérico normal não necessariamente indica o hiperparatireoidismo primário. É possível que a elevação do PTH se deva a causas secundárias, sendo a mais comum a deficiência de vitamina D. As outras causas de hipercalcemia exibem o PTH em níveis normais ou baixos. Dentre elas, incluem hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), doenças granulomatosas, certos linfomas, tirotoxicose, imobilização e uso de medicamentos como lítio e tiazídicos.

Monitorização intra-operatória do PTH durante tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo.

Diagnóstico diferencial das hipocalcemias, cujas causas incluem hipoparatiroidismo, raquitismo, pancreatite aguda, sepse, síndrome da fome óssea, síndrome da lise tumoral, rabdomiólise, insuficiência renal crônica, deficiência de magnésio, resistência à ação do PTH.

Parvovírus B19, Anticorpos IgG e IgM

Código Tabela TUSS: 40307611

A infecção pelo parvovírus é comum, sendo que 50% dos adultos são apresentadas evidências sorológicas da infecção. Pode ser assintomática ou causar quadro clínico variado: eritema infeccioso, artropatias e crise aplástica transitória em pacientes com anemia hemolítica crônica. Na gravidez, pode causar hidropsia e perda fetal. Imunodeprimidos podem ter infecção arrastada resultando em anemia crônica, com títulos baixos ou ausentes de anticorpos. A IgM específica surge na segunda semana após infecção viral podendo ser detectada por 4 a 6 meses. A IgG surge ao final da segunda semana persistindo por anos. No eritema infeccioso e na artropatia, o quadro clínico é concomitante com o aumento dos anticorpos, entretanto, a crise aplástica precede em dias o surgimento dos anticorpos. Reinfecções podem ocorrer em pessoas com títulos baixos de IgG.

PCNA, Anticorpos

Código Tabela TUSS: 40308510

PCNA (proliferating cell nuclear antigen) é uma proteína envolvida na replicação e reparo do DNA, e regulação do ciclo celular, cuja expressão é ciclo celular dependente. Anticorpos anti-PCNA produzem na imunofluorescência indireta em células HEP-2 um padrão de fluorescência pleomórfico, caracterizado por ausência de fluorescência nuclear em algumas células, e padrão nuclear pontilhado variável em outras (fino, fino

denso e grosso). O nucléolo, o citoplasma e a placa metafásica são negativos. Anticorpos anti-PCNA são muito específicos para o lúpus eritematoso sistêmico (LES), não sendo detectado em outras doenças reumáticas. Entretanto, há relatos de sua presença em pacientes com hepatite B e C. É encontrado em 3% a 6% dos pacientes com LES e, apesar de específicos, não mostram associação com nenhuma característica clínica.

#### Peptídeo C

Código Tabela TUSS: 40316394

A capacidade secretória do pâncreas pode ser analisada através da dosagem no plasma do peptídeo C, que é secretado em concentrações equimolares com a insulina, sendo ambos originados da clivagem da pró-insulina.

Ao contrário da insulina, o peptídeo-C não está sujeito à degradação hepática ou periférica significativas, sendo principalmente eliminado pelos rins.

Os níveis séricos de insulina e peptídeo-C estão elevados na insuficiência renal e em estados de doenças que elevam a secreção de insulina endógena (por exemplo, insulinoma ou intoxicação por sulfonilureia). Ambos também podem ser elevados em qualquer estado que causa aumento secundário da secreção de insulina endógena mediada através da resistência à insulina, principalmente obesidade, intolerância à glicose e no início de diabetes mellitus tipo 2.

Níveis discordantes de insulina e peptídeo-C são observados principalmente em duas situações: na administração de insulina exógena e na presença de autoanticorpos anti-insulina.

Na hipoglicemia factícia devido à administração de insulina, ocorre supressão da secreção de insulina endógena e peptídeo-C. Nesta situação, os níveis de insulina estão elevados e peptídeo-C estão diminuídos.

O peptídeo-C não se altera na presença de anticorpos anti-insulina refletindo, nesses casos, a capacidade secretória das células beta de uma maneira melhor do que a dosagem de insulina.

Baixas concentrações acontecem no diabetes mellitus tipo 1. Sua determinação é utilizada nos diagnósticos diferenciais de hipoglicemia, classificação do diabetes mellitus, na verificação da função das células beta e no funcionamento dos transplantes de pâncreas.

#### Peptídeo Intestinal Vasoativo – VIP

O peptídeo vasoativo intestinal (VIP) é um hormônio polipeptídico presente no plexo mioentérico e no tecido cerebral. Apresenta uma série complexa de ações fisiológicas que incluem bronco e vasodilatação, secreção de hormônios pancreáticos e secreção gastrointestinal de água e eletrólitos. O interesse prático da dosagem plasmática de VIP se prende ao diagnóstico e ao acompanhamento de portadores de tumores secretores de VIP (VIPomas), causadores da chamada cólera pancreática ou Síndrome de Verner-Morrison ou WDHA (diarreia aquosa, hipocalemia, acloridria).

Outras causas de elevação nas concentrações de VIP são tumores da crista neural em crianças (ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma e neuroblastoma), hiperplasia de células ilhotas pancreáticas, doenças hepáticas, neoplasia endócrina múltipla tipo I, feocromocitoma, carcinoma medular de tireoide, carcinoma broncogênico, histiocitoma retroperitoneal e insuficiência cardíaca congestiva.

#### Peroxidase Tireoidiana, Anticorpos - Anti TPO

Código Tabela TUSS: 40306348

A peroxidase tireoidiana (TPO) é uma glicoproteína associada à membrana, expressa nos tireócitos. Trata-se de uma enzima que catalisa as etapas de iodinação e acoplamento da biossíntese dos hormônios tireoidianos que é agora conhecida como o principal antígeno microssomal.

A maior indicação deste exame é auxiliar no diagnóstico de doença autoimune da tireoide. Concentrações detectáveis de anti-TPO estão presentes em indivíduos com

tireoidite de Hashimoto (80% a 99%), nos portadores de Doença de Graves (45% a 80%) e também em indivíduos sem doença tireoidiana detectável, sendo encontrado em até 10% a 15% da população geral.

Existe uma forte associação entre a presença de autoanticorpos anti-TPO e a tireoidite histológica. Porém, uma doença tireoidiana crônica pode estar presente por anos antes que a manifestação clínica do hipotireoidismo se torne evidente, podendo também não acontecer. Eles não definem o status funcional tireoidiano do paciente.

O anticorpo anti-TPO tem sido utilizado no lugar da determinação do anticorpo antimicrosomal.

Pesquisa de Acanthamoeba

Código Tabela TUSS: 40308316

As amebas de vida livre são protozoários ubíquos no ambiente e podem ser encontrados no solo e em fontes de água limpa. Atualmente sabe-se que algumas espécies podem causar meningoencefalite, encefalite granulomatosa e, desde 1973, a Acanthamoeba tem sido relatada com causa de ceratite grave. Meningoencefalite crônica granulomatosa também é vista em pessoas imunossuprimidas, por disseminação hematogênica de focos pulmonares.

Acanthamoeba spp podem causar ceratite quando são introduzidas nos olhos, geralmente secundária ao uso de lentes de contatos contaminadas. A ceratite pode ser grave, causando cegueira, embora na maioria das vezes responda bem ao tratamento.

O mais comum destes patógenos é a Acanthamoeba castellanii. O Calcofluor White é uma coloração que poderá detectar cistos de Acanthamoeba não detectados pelo Gram e Giemsa.

Pesquisa de BAAR

Código Tabela TUSS: 40310051

As micobactérias são bacilos álcool-ácido resistentes, os quais são circundados por uma parede celular hidrofóbica, e que resistem a descoloração causada pelas misturas de álcool-ácido usadas na identificação. A pesquisa é usada no diagnóstico das infecções causadas por micobactérias (tuberculose e outras formas de infecções), além de auxiliar na monitorização de pacientes em tratamento com antimicobacterianos. Mesmo com os grandes avanços tecnológicos dos últimos anos, a pesquisa por bacterioscopia para BAAR ainda representa um recurso importante para a detecção precoce e monitoramento terapêutico.

Pesquisa de Células de Tzanck

Código Tabela TUSS: 40310230

A infecção pelo vírus herpes simples pode ser assintomática ou causar lesões dolorosas em pele e mucosas. Na infecção pelo herpesvírus e na infecção pelo vírus varicella zoster, células epiteliais infectadas mostram mudanças em suas características, incluindo multinucleação e marginação da cromatina. A presença destas células (células de Tzanck), no exsudado das lesões, ocorre em cerca de 50% dos casos de infecção herpética. Este método não diferencia entre infecções pelo herpes vírus tipo I ou II ou vírus varicella zoster.

Pesquisa de Donovanose

Código Tabela TUSS: 40310094

A donovanose ou granuloma venéreo é uma doença causada pelo Calymatobacterium granulomatis que cursa com lesões granulomatosas genitais.

O C. granulomatis é um gram-negativo que se cora com maior intensidade no centro, sendo encontrado em maior quantidade dentro do macrófago, sob a forma de pequenos corpos ovais denominados de corpúsculos de Donovan. Sua pesquisa é útil no diagnóstico diferencial de outras lesões anogenitais: condiloma acuminado, cancro mole, sífilis e carcinoma espinocelular.

Pesquisa de Fungos

Código Tabela TUSS: 40310230

### Antifungigrama

O teste de sensibilidade aos antifúngicos orienta na escolha do medicamento mais adequado para o tratamento de infecções fúngicas causadas por leveduras (*Candida* spp. e *Cryptococcus* spp.). Com o aumento da incidência de infecções graves por fungos em pacientes imunodeprimidos, a utilização dos testes de sensibilidade mostra-se útil. São testados itraconazol, econazol, miconazol, fluconazol, cetoconazol, clotrimazol, anfotericina B e nistatina. Ressalta-se que discordâncias entre sensibilidade in vitro e evolução clínica são descritas. O método utilizado é a medida do diâmetro no halo em disco de difusão.

### Antifungigrama para leveduras

Orienta na escolha do antifúngico adequado ao tratamento de infecções fúngicas causadas por leveduras (*Candida* spp. e *Cryptococcus* spp.). Com aumento da incidência de infecções graves por fungos em pacientes graves e imunodeprimidos, a utilização dos testes de sensibilidade mostra-se útil. São testados: econazol, miconazol, fluconazol, cetoconazol, clotrimazol, anfotericina B e nistatina. Ressalta-se que discordâncias entre sensibilidade in vitro e evolução clínica são descritas.

### Cultura

Utilizada no diagnóstico das infecções fúngicas em diversos materiais clínicos, com identificação do agente causal. Os passos mais importantes para o sucesso do isolamento dos agentes etiológicos das micoses são a coleta adequada, o rápido transporte das amostras ao laboratório, seu pronto e adequado processamento e a inoculação nos meios apropriados.

### Exame micológico direto

Os fungos causam uma grande variedade de doenças. Há mais de um milhão de espécies de fungos, mas apenas 400 são de interesse médico, veterinário e para agricultura. Classicamente, são divididos em leveduras e fungos filamentosos. As leveduras são formas unicelulares que se reproduzem formando brotamentos, enquanto as hifas são multicelulares e germinam produzindo filamentos denominados hifas. Entre as doenças humanas causadas por fungos, destacam-se a aspergilose, a paracoccidioidomicose, candidíase, as dermatofitoses (micoses em unhas e pele), a malasseziose (pitiríase versicolor), a histoplasmose, a pneumocistose e a esporotricose.

O exame micológico básico se divide em exame micológico direto e cultura. No exame direto, são observados elementos fúngicos característicos que podem sugerir a espécie envolvida, como a detecção de formas intracelulares de *Histoplasma capsulatum* em aspirado de medula, detecção de cistos de *Pneumocystis jirovecii* em lavado broncoalveolar.

Na maioria das vezes, o EMD descreve a morfologia do fungo, que pode sugerir a etiologia antes do resultado do cultivo. São pesquisados blastoconídeos em brotamento ou em filamentos, formas leveduriformes, hifas septadas e não septadas, leveduras capsuladas, esporos hialinos ou dermatófitos etc.

As amostras analisadas são diversas, como escamas de pele e unhas, crostas de feridas, fragmentos de pelos, secreção, raspado dérmico, raspado ungueal, líquidos corporais, lavado bronco-alveolar e aspirado de medula óssea.

### Identificação de fungo filamentoso

A identificação de fungo isolado em meio de cultura permite o diagnóstico das infecções fúngicas superficiais e profundas (dermatofitoses, cromomicose, esporotricose, histoplasmose, etc).

### Identificação de leveduras por método automatizado

As infecções por leveduras, consideradas oportunistas em sua maioria, têm aumentado em importância devido à emergência de outros gêneros e espécies além dos mais conhecidos (*Candida albicans* ou *Cryptococcus neoformans*). Este incremento de

casuística, favorecido pelo aumento de pacientes imunocomprometidos ou pelo uso de novas práticas médicas, faz com que a identificação acurada desses fungos seja crucial para a determinação epidemiológica e tratamento. A identificação rápida (em 4 horas) de leveduras e espécies leveduriformes (inclusive Prototecas) é realizada através de substratos convencionais e cromogênicos em painéis Microscan com leitura automatizada no equipamento WalkAway.

Pesquisa de Fungos – Trichomonas – Protozoários – Parasitas

Código Tabela TUSS: 40310230

Utilizado no diagnóstico de tricomoníase, candidíase e parasitoses em diversos materiais clínicos, especialmente, em secreções vaginal, uretral e urina de primeiro jato.

Método

Microscopia Direta

Condição

Secreção vaginal, uretral, urina 1º Jato (1ª micção do dia), secreções de feridas, escarro, punção de linfonodos e abscessos.

Deve-se, preferencialmente, não estar em uso de medicamentos tópicos.

PH Fecal

Código Tabela TUSS: 40312135

Normalmente, o pH das fezes varia entre 7,0 e 7,5. Excesso de carboidratos resulta em fezes ácidas (predomínio de fermentação), enquanto excesso de proteínas resulta em fezes alcalinas (predomínio do processo de decomposição). pH fecal elevado pode ocorrer quando há aumento da decomposição de proteínas, na presença de diarreia secretora associada com baixa ingestão calórica, colite e adenoma viloso. pH fecal diminuído pode ocorrer na deficiência intestinal de lactase, excesso de ingestão de lactose e na má-absorção de carboidratos.

O teste pode ser utilizado na avaliação de doenças que cursam com má absorção intestinal de carboidratos, como na intolerância à lactose.

PH Urinário

Código Tabela TUSS: 40312135

Útil no manejo de litíases, na terapia de alcalinização urinária e nos distúrbios hidroeletrólíticos.

Diminuição do pH é encontrada nas litíases úricas, xânticas e cistínicas e na acidose metabólica. Aumento ocorre na alcalose respiratória, infecção por bactérias ureáticas (Proteus), acidose tubular renal e terapias de alcalinização.

Piócitos, Pesquisa e Contagem

Código Tabela TUSS: 40311180

Urina

Um aumento de leucócitos (piócitos) na urina indica processo inflamatório das vias urinárias, podendo estar localizado desde os glomérulos até a uretra, sendo ou não de causa infecciosa. Para se confirmar a presença de um processo infeccioso, há necessidade da demonstração do agente infeccioso através de exame bacterioscópico ou técnicas de isolamento e cultura. Há numerosas causas de leucocitúria com a urocultura habitual negativa: glomerulonefrites exsudativas ou proliferativas, nefrites túbulo-intersticiais, rejeição de enxerto renal, quadros febris na infância, pós-operatórios de prostatectomia, calculose das vias urinárias, infecção por clamídia, tuberculose de vias urinárias. Em crianças pequenas, devido à dificuldade de coleta e o uso de bolsas, principalmente no sexo feminino, o valor diagnóstico da piúria é limitado, tendo em vista a possibilidade de contaminação e concomitância de outros processos inflamatórios na região (ex.: dermatites).

FEZES

O aparecimento de leucócitos (piócitos) nas fezes indica um processo inflamatório na luz intestinal. Para se confirmar a presença de processo infeccioso, há necessidade da

demonstração do agente infeccioso através do exame bacterioscópico ou de técnicas de isolamento e cultura.

Piridinolina e Deoxipiridinolina

Código Tabela TUSS: 40305490 | 40305490

A deoxipiridinolina e a piridinolina constituem as ligações cruzadas da estrutura helicoidal do colágeno tipo I. A quantidade de piridinolina e deoxipiridinolina urinárias refletem a reabsorção óssea (atividade osteoclástica) sendo excretadas na razão 3:1 (deoxipiridinolina/piridinolina). A deoxipiridinolina é mais sensível que a piridinolina, não sendo influenciada pela dieta. Considerando que a excreção desses marcadores é maior à noite, e que variações de até 20% podem ocorrer durante o dia, deve-se preferir a coleta em urina de 24 horas. Para monitorização da resposta terapêutica, esses marcadores permitem detecção de alterações de forma mais rápida (2 a 12 semanas) que a densitometria óssea (6 a 12 meses) e marcadores de formação óssea (3 a 6 meses). Níveis elevados são encontrados na osteoporose, Doença de Paget, metástases ósseas, hiperparatireoidismo e hipertireoidismo. Hipotireoidismo pode diminuir níveis excretados.

Plasminogênio

Código Tabela TUSS: 40304469

Principal componente do sistema fibrinolítico. O teste pode ser utilizado para complementação da investigação de eventos tromboembólicos recorrentes ou incidentes, na avaliação de pacientes com conjuntivite lenhosa.

Plasminogênio, Ativador Tissular (t-PA)

Código Tabela TUSS: 40304078

O ativador tissular do plasminogênio converte plasminogênio em plasmina, sendo um dos componentes principais do sistema fibrinolítico. Seus níveis estão aumentados na trombose venosa profunda, após oclusão venosa, e também em uma doença hereditária rara associada a sangramentos. Níveis diminuídos têm sido documentados como uma alteração familiar associada a manifestações trombóticas.

Plasminogênio, Inibidor do Ativador Tissular

Código Tabela TUSS: 40304400

Exame útil na identificação da deficiência ou elevação hereditárias do inibidor do ativador tipo 1; pode ser utilizado como marcador da ocorrência ou recorrência de trombose; no diagnóstico diferencial na identificação das causas de disfibrinólises.

Plasmodium, Pesquisa

Código Tabela TUSS: 40304477

A pesquisa em sangue periférico é indicada no diagnóstico de malária. A demonstração do parasito e a diferenciação da espécie são muito importantes, já que o tratamento é diferente para cada espécie: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*. A pesquisa possui boa sensibilidade e especificidade e permite a identificação da espécie e estágio de desenvolvimento do plasmódio. Entretanto, apresenta desvantagens a serem consideradas: durante a coloração pode haver perda de trofozoítas; resultados falso-negativos podem ocorrer em parasitemias escassas. De forma alternativa pode-se utilizar imunoensaio para pesquisa de antígeno do Plasmodium.

PM-Scl (PM-1), Autoanticorpos

Autoanticorpos anti-PM-Scl são marcadores da síndrome de superposição polimiosite e esclerose sistêmica, estando presentes em 25% dos pacientes. Estão associados com evolução clínica benigna e resposta favorável à corticoterapia.

Pneumocystis jiroveci, Pesquisa

Código Tabela TUSS: 40310329

A pneumocistose é a principal infecção pulmonar que acomete os portadores de aids não tratados, sendo responsável por 40% das pneumonias nestes pacientes. Também

acomete outros imunodeprimidos: portadores de neoplasias, em uso de corticoides, e aqueles com doenças inflamatórias crônicas. O achado do *Pneumocystis jirovecii* é o pilar do diagnóstico da pneumocistose, devido ao fato do fungo não ser isolado em meios de cultivos. Quanto às amostras, o lavado broncoalveolar apresenta sensibilidade de 95% e a biópsia transbrônquica de 94%.

Polimerase Tipo III, Anticorpos

Código Tabela TUSS: 40324494

São marcadores diagnósticos e prognósticos da esclerose sistêmica, estando associados com comprometimento cutâneo difuso grave e doença renal.

Poliomielite, Anticorpos

Este exame tem utilidade no diagnóstico da infecção causada pelo vírus da poliomielite (poliovírus tipos 1, 2 e 3). Na população geral, encontram-se títulos de 1/4 a 1/256, em virtude de vacinação ou de infecção pregressa. Tanto a soroconversão quanto o aumento de quatro vezes entre os títulos de duas amostras colhidas com intervalo de 14 dias firmam o diagnóstico de infecção atual ou atestam a eficácia da vacinação. Em algumas situações, esta dosagem é utilizada para avaliar a resposta humoral do indivíduo. Vale destacar que a reação usada detecta fundamentalmente anticorpos da classe IgG.

Porfobilinogênio Quantitativo

Código Tabela TUSS: 40311252

O porfobilinogênio é um precursor metabólico das porfirinas. A demonstração de excreção aumentada de porfobilinogênio na urina é o teste mais importante para o diagnóstico de pacientes com suspeita de porfiria aguda: porfiria intermitente aguda, porfiria variegada e coproporfiria hereditária.

Porfirinas, Pesquisa na Urina

Código Tabela TUSS: 40311180

As porfirinas são compostos intermediários da biossíntese do grupo heme. As porfirias são um grupo de doenças neurológicas e cutâneas associadas à deficiências hereditárias e adquiridas na via de biossíntese do heme. Embora as desordens primárias sejam relativamente incomuns, diversas condições secundárias são comumente encontradas. O diagnóstico laboratorial das porfirias baseia-se na identificação do excesso de metabólitos do heme, de acordo com as características clínicas de cada paciente. De forma preliminar, pode-se considerar que nas formas neurológicas encontram-se elevações dos precursores das porfirinas (porfobilinogênio e ácido aminolevulínico) enquanto nas formas cutâneas, evidencia-se o acúmulo de porfirinas. Aumento de ambos pode ocorrer em quadros mistos. É o teste mais utilizado na suspeita de Porfiria Cutânea Tarda, apresentando boa sensibilidade. A uroporfirina urinária também se encontra elevada nesses pacientes. A dosagem do porfobilinogênio pode ser útil na diferenciação de pacientes com Porfiria Variegada e Coproporfiria Hereditária.

Porfobilinogênio Urinário

Código Tabela TUSS: 40311198

O porfobilinogênio (PBG) e o ácido aminolevulínico (ALA) são precursores das porfirinas, altamente solúveis em água. Na suspeita de porfiria neuropsiquiátrica aguda, o teste laboratorial mais indicado é a pesquisa de porfobilinogênio (PBG) em amostra de urina recente. Resultados falso-positivos ocorrem na presença de fenotiazinas, metildopa, urobilinogênio e ofloxacina. Recomenda-se, ainda, uma segunda amostra de PBG em urina recente para confirmação em caso de primeira amostra positiva. Na avaliação de porfiria neuropsiquiátrica crônica, o teste mais apropriado

é a dosagem do PBG em urina de 24 horas. Deve-se lembrar que excreção aumentada de PBG pode estar ausente no período intercrítico. A distinção dentre as formas neuropsiquiátricas é tradicionalmente baseada na análise fecal.

Potássio

Código Tabela TUSS: 40302318

## Soro

É o principal cátion intracelular, com concentração em torno de 150 mEq/L, enquanto os níveis séricos estão em torno de 4 mEq/L. Esta diferença é importante na manutenção do potencial elétrico da membrana celular e na excitação do tecido neuromuscular.

Causas de elevação: suplementação terapêutica, redistribuição da célula para o extracelular (hemólise, trauma, jejum prolongado, status epilepticus, hipertermia maligna, acidoses e desidratação), redução da excreção (insuficiência renal aguda, doença de Addison, hipofunção do sistema renina-angiotensina-aldosterona, após exercício extremo, choque).

Causas de hipocalemia: diluição do extracelular na soroterapia, vômitos e diarreia, fístula intestinal, acidose tubular renal, aldosteronismo primário e secundário, síndrome de Cushing, alcalose, fibrose cística, glicose e insulinoaterapia.

Elevações espúrias são encontradas em punções venosas com garroteamento prolongado e amostras hemolisadas.

Existe variação diurna na concentração (mínimo 22:00 h e máximo 08:00 h).

## Urina

Principais causas da diminuição: doença de Addison, doença renal com diminuição do fluxo urinário. Causas de elevação: desnutrição, síndrome de Cushing, aldosteronismo primário e secundário, doença tubular renal.

## PPD

Código Tabela TUSS: 40307638

É um teste intradérmico utilizado para avaliação da exposição ao *Mycobacterium tuberculosis*. Também pode ser utilizado para avaliar a resposta à vacina contra a tuberculose (BCG), embora não seja indicada de forma indiscriminada para esse fim. O PPD é uma proteína purificada derivada. A interpretação do PPD baseia-se no diâmetro da endureção após 72 horas e deve ser criteriosa. Um resultado positivo nunca deve ser considerado diagnóstico de doença. Por outro lado, a reação negativa não afasta totalmente a possibilidade de infecção pelo *M. tuberculosis*. Aproximadamente 10% das crianças imunocompetentes com doença documentada por cultura não reagem inicialmente ao PPD. Nas pessoas vacinadas com BCG, temos dificuldades na sua interpretação, uma vez que a vacina pode positivá-lo. A reação cruzada com outras micobacterias pode determinar resultado falso-positivo. A repetição de testes em curto espaço de tempo pode amplificar (efeito booster) as reações subsequentes, transformando em reatores fortes os indivíduos inicialmente poucos reatogênicos. Considera-se, assim, viragem tuberculínica elevações acima de 8 a 10 mm entre dois testes. Resultados falso-negativos podem ocorrer em infecções iniciais (positiva-se após 10ª semana de infecção), imunodepressão (desnutrição, doença grave, uso de corticoides e imunodepressores, vacinas de vírus vivos, sarcoidose, paracoccidiodomicose, AIDS, neoplasias, rubéola, sarampo, escarlatina), gravidez, senilidade, xerostomia e desidratação. Nas formas graves de tuberculose e na tuberculose pleural, o PPD pode estar suprimido e retornar ao normal após início do tratamento. Alguns pacientes podem apresentar queda e desaparecimento da reação com o decorrer do tempo.

## Pré-albumina

Código Tabela TUSS: 40302326

Devido à pequena meia vida e ao alto conteúdo de aminoácidos essenciais, a pré-albumina é útil para a avaliação do estado nutricional, especialmente para monitorização da resposta terapêutica em pacientes desnutridos. As concentrações de pré-albumina estão diminuídas na vigência de processos inflamatórios agudos e crônicos.

## Pregnenolona

Código Tabela TUSS: 40317056

Indicada na investigação da hiperplasia adrenal congênita (HAC), para diagnóstico da deficiência da 3β-hidroxiesteroide desidrogenase (3β-HSD), forma extremamente rara



de HAC (1:300.000, menos de 1% das HAC). A  $3\beta$ -HSD permite a formação da 17-hidroxiprogesterona a partir da 17-hidroxipregnenolona e da progesterona a partir da pregnenolona. A deficiência da  $3\beta$ -HSD impede a formação de toda a linhagem mineralocorticoide e glicocorticoide, e direciona à produção de andrógenos de atividade biológica limitada, levando à ambiguidade sexual. Nestes casos, o cortisol e mineralocorticoides são diminuídos, 17-hidroxipregnenolona e pregnenolona encontram-se elevadas e 17-hidroxiprogesterona e progesterona estão também reduzidas. Manifestações mais discretas (deficiências enzimáticas parciais), geralmente de aparecimento mais tardio, têm sido descritas com grande frequência.

A deficiência da 17-alfa-hidroxilase, uma forma mais rara ainda de HAC, também pode ser investigada utilizando as dosagens de pregnenolona, progesterona, 17-hidroxipregnenolona e 17-hidroxiprogesterona. Na deficiência da 17-alfa-hidroxilase, os dois primeiros hormônios encontram-se elevados e os dois últimos em níveis baixos.

#### Procalcitonina

Código Tabela TUSS: 40302687

Durante os processos inflamatórios sistêmicos, especialmente nos causados por bactérias, os mecanismos de controle tissulares de peptídeos relacionados à calcitonina falham e a procalcitonina é secretada em grande quantidade por vários tecidos. Os níveis de calcitonina não se alteram. Na ausência de infecção, apenas os processos inflamatórios muito graves promovem o aumento da procalcitonina, tornando esse marcador mais específico para infecção, sobretudo causada por bactérias. A procalcitonina se torna detectável 2 a 4 horas após o início do evento, com pico em 12 a 24 horas. Os níveis se correlacionam com a gravidade da infecção e a redução destes, com a resolução do quadro.

#### Progesterona

Código Tabela TUSS: 40316408

A progesterona é produzida pelo corpo lúteo, sendo o marcador de sua existência (por consequência da ocorrência de ovulação) e de sua funcionalidade. Ela promove o desenvolvimento da fase secretora do endométrio. Sua principal fonte na gestação, 40 a 50 dias após a implantação, é a placenta.

Uma fração mínima é secretada pelas adrenais, elevando-se na hiperplasia adrenal congênita e em alguns carcinomas adrenais e ovarianos.

Os níveis de progesterona aumentam durante a fase lútea do ciclo endometrial, indicando a ovulação, e elevam-se rapidamente nas primeiras semanas de gestação, com maior aumento do final do primeiro trimestre ao termo. Os níveis são mais elevados na gravidez gemelar em comparação à gravidez de feto único. Valores mais baixos são encontrados na gestação ectópica ou aborto. Está diminuída na amenorreia e agenesia gonadal.

Sua dosagem mostra-se útil no acompanhamento das desordens do primeiro trimestre da gravidez, principalmente em combinação com os níveis séricos de HCG seriado e a ultrassonografia. Também pode ser utilizada na investigação da infertilidade e acompanhamento da reprodução assistida.

#### Pró-Insulina

Código Tabela TUSS: 40317064

A pró-insulina é produzida nas células beta das ilhotas pancreáticas e é clivada em insulina e peptídeo C anteriormente à sua liberação na circulação. Normalmente, uma pequena quantidade de pró-insulina (2% a 3%) escapa da conversão e é secretada juntamente com insulina durante a estimulação da célula beta.

A despeito de sua baixa atividade biológica, a pró-insulina pode produzir hipoglicemia. Elevadas concentrações de pró-insulina são usualmente observadas em pacientes com tumores benignos ou malignos de células beta pancreáticas. Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 tem proporções aumentadas de pró-insulina, que podem estar associadas

com fatores de risco cardiovascular. Mesmo hiperglicemia leve pode levar a hiperproinsulinemia, que pode atingir valores tão altos como cerca de 40% da concentração de insulina no diabetes mellitus tipo 2.

Elevados níveis de pró-insulina podem ser detectados em portadores de insuficiência renal crônica, cirrose ou hipertireoidismo. Tem sido descrita uma forma rara de hiperproinsulinemia familiar.

Prolactina e Macroprolactina

Código Tabela TUSS: 40305775

A prolactina (PRL) é um hormônio proteico secretado pela hipófise anterior. A secreção da PRL é episódica em 4 a 14 pulsos nas 24 horas, com as maiores concentrações ocorrendo durante o sono.

Durante a gestação, em associação com outros hormônios, estimula o desenvolvimento das mamas e a produção de leite. Nesse período, a PRL aumenta sob estímulo do estradiol atingindo valores cerca de 10 vezes o valor encontrado em não grávidas.

A secreção de PRL é estimulada por estrógenos, sono, estresse, TRH, dentre outros. A secreção de PRL é diminuída pela dopamina e seus análogos, tais como, a bromocriptina.

O excesso de PRL ou hiperprolactinemia é uma condição clínica frequente, atingindo até 10% da população geral. Quase sempre, a hiperprolactinemia resulta de condições fisiológicas ou patológicas que causam hipersecreção de PRL pelos lactotrofos hipofisários. A hiperprolactinemia inibe a secreção de LH e FSH, podendo levar a hipogonadismo. Mulheres com galactorreia, oligomenorreia, amenorreia ou infertilidade, e homens com hipogonadismo, galactorreia, impotência ou infertilidade devem dosar a PRL. Estima-se que a hiperprolactinemia esteja presente em 9% das mulheres com amenorreia, 25% daquelas com galactorreia e em até 70% das mulheres com amenorreia e galactorreia. A hipersecreção de PRL pode ser causada por tumores hipofisários (prolactinoma e tumores que comprimem a haste hipofisária), doença hipotalâmica, estímulo mamilar, trauma do tórax, hipotireoidismo, insuficiência renal, exercício físico, estresse, alimentação e várias medicações (fluoxetina e metoclopramida, por exemplo).

A ocorrência de galactorreia sem prolactina elevada pode ser consequente a hiperprolactinemia oculta ou noturna, devendo-se descartar também a possibilidade de efeito gancho. O achado de concentrações pouco elevadas deve ser confirmado em novas dosagens, ressaltando que a comparação de resultados de metodologias diferentes não é confiável.

A macroprolactina, na maioria dos casos, consiste em um complexo antígeno-anticorpo de PRL e imunoglobulina (IgG). Trata-se da forma polimérica da prolactina, de alto peso molecular, que é reconhecida pelos imunoensaios para PRL. As diferentes formas de PRL, monomérica (little) e poliméricas (big e big-big-prolactina - macroprolactina) podem coexistir no mesmo indivíduo. Na maioria dos portadores da macroprolactina, os níveis de PRL são menores que 100ng/mL. A macroprolactina pode estar presente em indivíduos de ambos os sexos e em qualquer faixa etária com hiperprolactinemia laboratorial e função gonadal normal, embora haja relato de distúrbios menstruais e galactorreia em alguns pacientes com macroprolactina, sugerindo que ela tenha alguma atividade biológica. É possível a associação de macroprolactina com qualquer outra causa de hiperprolactinemia. O método de precipitação com polietilenoglicol (PEG) é utilizado como rastreio para macroprolactinemia (big-prolactina), associada à hiperprolactinemia laboratorial, assintomática, que ocorre devido à presença de outras formas circulantes de prolactina de maior peso molecular.

Propeptídeo do Procolágeno Tipo I

Os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo são potencialmente úteis para complementação diagnóstica e seguimento das principais patologias do tecido ósseo. O colágeno tipo 1 é o principal constituinte da matriz óssea. Inicialmente é sintetizado

como procolágeno tipo 1 e após processamento e clivagem proteolítica resulta em dois fragmentos: propeptídeo amino-terminal do prócolágeno tipo 1 (P1NP) e propeptídeo carboxi-terminal do procolágeno tipo 1 (P1CP). Ambos são considerados marcadores de formação óssea. A concentração de propeptídeo amino-terminal do procolágeno tipo 1 (P1NP) é diretamente proporcional à quantidade de colágeno novo depositado durante a formação óssea. Concentrações elevadas de P1NP são observadas em pessoas com o turnover ósseo aumentado como na Doença de Paget, osteoporose pós-menopausa e metástases ósseas. O nível de P1NP tende a cair durante a terapia com inibidores do turnover ósseo e a aumentar diante do tratamento com drogas anabólicas como a teriparatida, sendo particularmente útil na monitorização terapêutica desses pacientes.

#### Proteína 14.3.3

A detecção da proteína 14.3.3 no líquido cérebro-raquiano e sugestiva de doença de Creutzfeldt Jakob (DCJ) em casos de

#### Proteína C Funcional, Atividade

Código Tabela TUSS: 40304507

A proteína C é uma pró-enzima vitamina K-dependente sintetizada no fígado, ativada pela trombina, em presença do cofator endotelial, a trombomodulina, formando a Proteína C Ativada (APC). A APC age como um anticoagulante, inativando o Va e VIIIa. Também potencializa a fibrinólise inativando o inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1). A expressão da atividade anticoagulante da proteína C é potencializada pela proteína S, que atua como cofator.

A deficiência congênita, em homozigose da proteína C resulta em grave doença trombótica, com manifestações ainda no período neonatal. Em estados heterozigotos, a deficiência congênita pode levar à manifestação de eventos trombóticos venosos e arteriais.

O teste da atividade da proteína C funcional é recomendado na avaliação inicial de pacientes suspeitos de deficiência congênita de proteína C. Causas de deficiência adquirida como deficiência de vitamina K, uso de coumarínicos, doenças hepáticas, devem ser excluídas.

#### Proteína C-Reativa, Quantitativa de Alta Sensibilidade

Código Tabela TUSS: 40308391

Tradicionalmente, a quantificação da PCR é usada para monitorar processos inflamatórios, pois trata-se de um sensível reagente de fase aguda. Eleva em quadros infecciosos, traumas, após cirurgias e nas proliferações neoplásicas.

A partir da introdução de ensaios mais sensíveis, de "alta sensibilidade", observou-se que se tratava de um importante preditor de doença aterosclerótica e risco cardiovascular.

Em homens e mulheres saudáveis, mostrou-se um preditor independente não só de infarto agudo do miocárdio como de acidente vascular cerebral e doença vascular periférica.

Útil como marcador de prognóstico em pacientes com doença coronariana estável ou com síndrome coronariana aguda (SCA). No entanto, ainda não existem elementos suficientes para recomendar que a PCR determine a aplicação de terapias específicas na SCA ou prevenção secundária.

#### Proteína de Bence-Jones

Código Tabela TUSS: 40311201

Proteína de Bence-Jones (PBJ) são cadeias leves livres monoclonais de imunoglobulinas ( $\kappa$  e  $\lambda$ ). As cadeias leves livres de imunoglobulinas são proteínas de baixo peso molecular, rapidamente filtradas do plasma pelos glomérulos, motivo pelo qual, em alguns casos, elas podem ser detectadas apenas pela eletroforese ou imunofixação da urina. Cerca de 70% a 80% dos pacientes com mieloma múltiplo apresentam PBJ concomitante com a imunoglobulina monoclonal intacta, sendo que em 20% dos pacientes PBJ é a única proteína monoclonal produzida. A BJP também é detectada em

20% dos casos de macroglobulinemia de Waldenström, na doença de deposição de cadeias leves, na amiloidose primária e síndrome POEMS. Resultados falsos positivos e falsos negativos de PBJ pelo método da precipitação são comuns. Recomenda-se a pesquisa de PBJ por meio da eletroforese e imunofixação de proteínas na urina de 24 horas.

Veja também Eletroforese de proteínas, Imunofixação, Cadeias leves kappa e lambda.

Proteína Glicada — Frutosamina

Código Tabela TUSS: 40301958

É o resultado da ligação não enzimática da glicose com a albumina ou outras proteínas. Reflete a concentração média dos níveis glicêmicos nas últimas duas a três semanas. Sua dosagem pode ser de valor para acompanhar o controle glicêmico de pacientes diabéticos com hemoglobinopatias que afetam a meia-vida das hemácias - as quais prejudicam a confiabilidade da hemoglobina glicada, ou de pacientes que necessitam de acompanhamento em intervalos mais curtos, como no diabetes gestacional ou crianças com diabetes tipo 1. Não deve ser utilizada para o diagnóstico de diabetes mellitus.

Níveis baixos são encontrados em estados hipoproteïnêmicos graves, tais como desnutrição, cirrose hepática, síndrome nefrótica ou gamopatias monoclonais. Hemoglobina, ácido ascórbico e ceruloplasmina inibem a geração da frutosamina.

Proteína P ribossomal, Anticorpos IgG

São marcadores específicos de lúpus eritematoso sistêmico, com especificidade acima de 98% e sensibilidade entre 10 a 40%. Estão presentes em até 30% dos pacientes com lúpus e resultados negativos para anticorpos anti-Sm e anti-DNA. Alguns estudos sugerem associação entre a presença destes anticorpos e manifestações neuropsiquiátricas como psicose lúpica.

Proteína S Livre

Código Tabela TUSS: 40304787

A proteína S é uma glicoproteína vitamina K-dependente sintetizada nos hepatócitos e nas células endoteliais. Tem ação fisiológica como anticoagulante, atuando como cofator da proteína C ativada (APC), participando da inativação proteolítica dos fatores procoagulante Va e VIIIa, além de, diretamente, inibir a formação da protrombina e dos complexos tenase. A proteína S circula no organismo humano ligada ao complexo C4b (60%) e sob a forma livre (40%). Apenas a porção livre exerce a atividade de anticoagulação. A deficiência hereditária de proteína S é uma doença autossômica dominante presente em 2-6% dos pacientes com trombose venosa. A medida de proteína S livre é utilizada na avaliação inicial em pacientes com suspeita de deficiência de proteína S.

Proteínas Totais e Fracionadas

Código Tabela TUSS: 40302385

As alterações da concentração das proteínas totais resultam de dois mecanismos: ou de mudanças do volume plasmático ou de alterações da concentração de uma ou mais proteínas. A hemoconcentração, como ocorre na desidratação secundária a vômitos ou diarreia, na doença de Addison e na cetoacidose diabética, resulta em hiperproteinemia, enquanto a hemodiluição, como ocorre na hiperidratação, resulta em hipoproteinemia. Devido à expansão do volume plasmático e conseqüente hemodiluição, reduções de até 0,5 mg/dL na concentração de proteínas totais pode ocorrer na posição de decúbito. Como a albumina é a proteína mais abundante do plasma, a hipoalbuminemia isolada pode levar a hipoproteinemia. Hipoalbuminemia ocorre nas doenças hepáticas, desnutrição proteica, doenças infecciosas e inflamatórias agudas ou crônicas, enteropatia perdedora de proteína e na ascite.

Hiperproteinemia leve pode ocorrer na resposta de fase aguda e hipergamaglobulinemia policlonal, enquanto hiperproteinemia acentuada pode ser secundária a altos níveis de

imunoglobulina monoclonal, como no mieloma múltiplo.

Veja também comentários na eletroforese de proteínas.

Proteína Transportadora do Retinol

Código Tabela TUSS: 40302369

A proteína transportadora do retinol (RBP) é responsável pelo transporte plasmático da forma ativa de vitamina A. Os níveis de RBP tendem a elevar-se na doença renal crônica e durante o tratamento com corticoides e anti-inflamatórios não esteroides. Níveis diminuídos são observados em casos de doença hepática, desnutrição protéica e durante a resposta inflamatória aguda. A deficiência de zinco também está associada a baixos níveis de RBP.

PSA, Antígeno Prostático Específico

Código Tabela TUSS: 40316149

O antígeno prostático específico (PSA) é uma protease produzida quase exclusivamente pelas células epiteliais do tecido prostático. Está presente em altas concentrações no líquido seminal.

O PSA eleva-se com a idade e há variações intraindividuais em sua concentração de um dia para outro.

O PSA não é específico do câncer de próstata sendo produzido por tecido prostático normal, hiperplásico e neoplásico. Eleva-se no câncer de próstata, na hipertrofia prostática benigna e na prostatite.

A dosagem do PSA, associada ao toque retal, tem sido utilizada na avaliação diagnóstica de homens com sinais e sintomas sugestivos de câncer de próstata. O nível de PSA não é utilizado isoladamente para estadiamento e seleção de candidatos a prostatectomia radical. O teste tem maior valor na avaliação de recorrência bioquímica após tratamento (cirúrgico, hormonal ou radioterápico) e no monitoramento de homens com diagnóstico prévio de câncer de próstata. No seguimento dos pacientes é muito importante manter a utilização do mesmo ensaio.

Elevações transitórias nos níveis de PSA podem ser encontradas após o exame retal digital, massagem prostática, instrumentação uretral, ultrassom transretal, biópsia prostática por agulha, retenção urinária, infarto ou isquemia prostáticas e relação sexual. Flutuações fisiológicas são descritas para o PSA, não se devendo submeter o paciente a exames diagnósticos mediante determinação única. Nesses casos, é desejável a repetição do teste em algumas semanas.

Protoporfirina nas Fezes

Código Tabela TUSS: 40311074

A protoporfirina é uma porfirina insolúvel em água, não encontrada na urina, que é excretada pela bile nas fezes. Útil na suspeita de porfiria com quadro de fotossensibilidade aguda sem bolhas. Também utilizada na distinção entre as formas neuropsiquiátricas juntamente com a coproporfirina. Elevações são encontradas na Porfiria Variegata e Protoporfirina Eritropoiética.

Renina - APR, Atividade Plasmática

Código Tabela TUSS: 40316432

A renina é secretada pelas células justaglomerulares adjacentes às arteríolas renais aferentes e converte o angiotensinogênio em angiotensina I. A angiotensina I é, por sua vez, convertida em angiotensina II, um peptídeo biologicamente ativo que estimula a secreção adrenocortical de aldosterona, além de ter uma atividade vasopressora direta. A secreção de renina é estimulada pela postura ortostática (em pé), baixa ingestão de sódio e medicamentos diuréticos.

A atividade da renina é medida indiretamente pela capacidade do plasma em gerar a angiotensina. O interesse clínico em medir a renina plasmática concentra-se principalmente nos pacientes com quadro de excesso de aldosterona. A dosagem de

renina, aldosterona e, possivelmente, potássio é necessária para avaliar o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Existem duas formas de hiperaldosteronismo: primário e secundário. No hiperaldosteronismo primário, o excesso de aldosterona é produzido autonomamente por um adenoma ou hiperplasia adrenal, ou por defeitos enzimáticos, com consequente hipersecreção de mineralocorticoides. Nestes, a APR encontra-se reduzida ou suprimida. Outras causas de APR diminuída, mas sem doença adrenocortical, incluem hipertensão essencial, síndrome de Liddle (pseudohiperaldosteronismo), doenças do parênquima renal, bloqueio adrenérgico por drogas, hipercalcemia.

No hiperaldosteronismo secundário a aldosterona é produzida como uma resposta fisiológica a algumas doenças, tais como, insuficiência cardíaca, cirrose, hipertensão renovascular, hipertensão maligna, tumores secretores de renina, Síndrome de Bartter, medicação diurética e quadro de vômitos protraídos. Nestes, a APR encontra-se elevada. Outras causas de APR elevada, mas sem hiperaldosteronismo, são insuficiência adrenocortical e depleção de potássio.

A interpretação dos resultados de APR deve ser cautelosa devido a não especificidade dos ensaios indiretos, inúmeras variáveis pré-analíticas que afetam a produção de renina (ingestão de sódio, postura e medicamentos) além da variação circadiana na produção de renina (máxima na manhã, mínima no final da tarde).

Reserva Alcalina, Bicarbonato

Código Tabela TUSS: 40302407

Este teste é útil na avaliação do equilíbrio ácido-básico. Tem utilidade quando realizado com o cálculo de ânion gap. Valores aumentados são encontrados na alcalose metabólica, acidose respiratória e acidose respiratória compensada. Valores diminuídos são encontrados na acidose metabólica e alcalose respiratória.

A combinação de bicarbonato baixo, cloreto elevado e ânion gap normal ocorre nos casos de diarreia e acidose tubular renal.

Resistência à Proteína C Ativada

Código Tabela TUSS: 40308391

A APCR refere-se à redução à resposta anticoagulante do plasma do paciente após a adição de quantidade padronizadas de APC. O método utilizado para a avaliação da resistência é um PTTa modificado. Quando há a resistência à APC, o PTTa não apresenta um prolongamento significativo após a adição de APC.

As condições pré-analíticas e as informações clínicas do paciente são de extrema importância para a interpretação deste teste. Este exame é altamente sensível e específico à resistência à APC por mutação do fator V de Leiden, porém, não detecta pacientes com resistência à APC adquirida. Estes apresentam risco similar ao tromboembolismo venoso.

Rotavírus, Anticorpos

Código Tabela TUSS: 40310337

O rotavírus humano é a principal causa de diarreia em crianças. A infecção pelo rotavírus do grupo A ocorre em todo o mundo, sendo transmitida por via fecal-oral, com período de incubação de 1 a 2 dias. Manifesta-se com vômitos, diarreia, febre e dor abdominal abrupta. A detecção rápida do rotavírus nas fezes permite o diagnóstico diferencial com outras gastroenterites agudas, evitando o uso desnecessário de antibióticos.

Rotavírus, Pesquisa

Código Tabela TUSS: 40310337

O rotavírus humano é a principal causa de diarreia em crianças. A infecção pelo rotavírus do grupo A ocorre em todo o mundo, sendo transmitida por via fecal-oral, com período de incubação de 1 a 2 dias. Manifesta-se com vômitos, diarreia, febre e dor abdominal abrupta. A detecção rápida do rotavírus nas fezes permite o diagnóstico diferencial de outras gastroenterites agudas, evitando o uso desnecessário de antibióticos.

## Rotina, Líquido Ascítico

Código Tabela TUSS: 40309525

Equivale às seguintes análises:

### Amilase

Níveis elevados de amilase acima de três vezes os valores do soro são indicativos de pancreatite. Também se eleva na perfuração de vísceras e neoplasias de ovário. Cerca de 10% dos casos de pancreatite têm amilase no líquido ascítico normal.

### Bacterioscopia (Gram)

Na peritonite bacteriana espontânea, são isoladas, em geral, bactérias gram-negativas (*E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*) ou gram-positivas *Enterococcus sp*, *S. pneumoniae* e outros estreptococos. A peritonite bacteriana secundária é, em geral, polimicrobiana.

### Caracteres físicos (cor/aspecto/pH/densidade)

Apresenta-se opalescente na ascite quilosa, turvo nos quadros infecciosos e hemorrágico nas neoplasias, traumas e punção de vasos.

### Citometria e citologia

Polimorfonucleares acima de 250/mm<sup>3</sup> sugerem peritonite bacteriana. Percentagem de neutrófilos acima de 50% é presuntiva de peritonite bacteriana. Predomínio de mononucleares sugere peritonite carcinomatosa ou malignidade. A citologia oncótica é positiva em 50% a 90% dos casos de carcinomatose peritoneal.

## Rotina, Líquido Pleural

Código Tabela TUSS: 40309444

Equivale às seguintes análises:

### Amilase

Níveis elevados de amilase no líquido pleural estão associados a pancreatite, ruptura de esôfago e adenocarcinomas de pulmão e ovário.

### Bacterioscopia (Gram)

Possui sensibilidade de apenas 50%. Portanto, resultados negativos não afastam a possibilidade de infecção.

### Caracteres físicos (cor/aspecto/pH/densidade)

Valores de pH inferiores a 7,2 podem ocorrer no empiema, artrite reumatoide, derrame parapneumônico complicado, tuberculose, malignidade, fistula esôfago-pleural e acidose sistêmica.

### Citometria e citologia

Contagem de hemácias acima de 100.000/μL ocorre no hemotórax, neoplasias e tromboembolismo. Linfocitose pode ocorrer na tuberculose, neoplasias e sarcoidose. Linfocitose e ausência de células mesoteliais sugerem tuberculose. Polimorfonucleares são encontrados nos processos infecciosos, inclusive na fase inicial da tuberculose pleural. Eosinofilia pode ser encontrada no hemotórax, pneumotórax, infarto pulmonar, infecções parasitárias e fúngicas. Resultados citológicos negativos para malignidade não excluem a possibilidade de neoplasias.

### Colesterol

A dosagem do colesterol no líquido pleural é útil na diferenciação entre transudatos e exsudatos. Níveis de colesterol maiores que 45mg/dL predizem exsudatos com sensibilidade de 90% e especificidade de 100%. A associação de colesterol elevado e LDH maior que 200UI/L tem sensibilidade de 99% no diagnóstico de exsudatos.

### Desidrogenase láctica (LDH)

É um critério para diferenciação entre exsudato e transudato. Relação

LDH pleural/sérica > 0,6 e LDH pleural > 200U/L indicam exsudato,

com sensibilidade de 98% e especificidade entre 70 e 98%. Níveis de LDH acima de 1.000U/L são encontrados em neoplasias e empiema. Sua determinação deve ser feita em paralelo com a dosagem sérica.

Veja também ADA, Triglicérides, BAAR.

#### Glicose

Níveis de glicose abaixo de 60 mg/dL ou 50% dos valores séricos ocorrem no derrame parapneumônico, empiema, colagenoses, tuberculose pleural e derrames malignos. Sua determinação deve ser feita em paralelo com a dosagem sérica.

#### Proteínas

Valores abaixo de 2,5g/dL são indicativos de transudatos (ex.: cirrose, insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica). Valores acima de 3 g/dL são indicativos de exsudatos (ex.: neoplasias, infecções, pancreatite, colagenoses, embolia, quilotórax). Razão líquido pleural/soro acima de 0,5 indica exsudato.

#### Rotina, Líquido Sinovial

Código Tabela TUSS: 40309525

Equivale às seguintes análises:

#### Ácido úrico

Valores até 8 mg/dl são considerados normais, estando aumentados na artrite gotosa.

#### Bacterioscopia (Gram)

Útil na avaliação de infecção bacteriana. A sensibilidade do Gram é de 75% para infecções estafilocócicas, 50% para infecções por Gram negativos e menos de 25% para infecções gonocócicas.

#### Citometria e citologia

Contagens de leucócitos inferiores a 3.000/mL sugerem processo não inflamatório. Valores entre 3.000 e 75.000 leucócitos sugerem artrite inflamatória. Valores entre 50.000 e 200.000 são encontrados nas artrites sépticas e induzidas por cristais. Leucócitos polimorfonucleares abaixo de 30% sugerem quadro não inflamatório, acima de 50% sugerem processo inflamatório e acima de 90% sugerem artrite séptica.

#### Caracteres físicos (cor/aspecto/pH/densidade)

Torna-se purulento na artrite séptica e turvo em processos inflamatórios.

#### Pesquisa de cristais com luz polarizada

A pesquisa de cristais no líquido sinovial por microscopia de luz polarizada é útil na determinação da etiologia das artrites, especialmente monoarticulares. Os microcristais podem ser encontrados no interior das células ou livres no líquido articular. Os cristais de monourato de sódio são encontrados na artrite gotosa, com sensibilidade de 90% nos ataques agudos e de 75% no período intercrítico. Cristais de pirofosfato de cálcio são encontrados principalmente no interior de leucócitos e macrófagos na pseudogota, podendo ser detectados também na osteoartite.

Normalmente, as concentrações no líquido sinovial são similares às do soro. Nos derrames articulares inflamatórios e infecciosos níveis de glicose inferiores a 50% dos valores plasmáticos são encontrados. Sua determinação deve ser feita em paralelo com a dosagem sérica.

#### Proteínas

O valor de referência para proteínas no líquido sinovial é de 1 a 3,0 g/ dL. Valores elevados apresentam sensibilidade de 52% e especificidade de 56% para processos inflamatórios articulares.

#### Rubéola, Anticorpos IgM, IgG e Avidéz IgG

Código Tabela TUSS: 40307700 | 40307697 | 40306461

Doença viral de comportamento benigno, exceto em grávidas quando a infecção aguda pode levar à síndrome da rubéola congênita. Seguem os achados sorológicos nas situações clínicas possíveis:

#### Infecção primária

IgM torna-se positivo 1 a 3 dias após início da doença, sendo detectável por 2 a 12 meses. Reações falso-positivas para IgM podem ocorrer em pacientes com mononucleose infecciosa, infecções por parvovírus e vírus coxsackie B. A IgG torna-se positiva a partir de



3 a 4 dias de doença, permanecendo indefinidamente. IgG de baixa avidéz está presente por até 3 meses, sendo a partir de então detectado IgG de alta avidéz.

#### Reinfecção

Sorologia positiva anterior à reinfecção. IgG positivo com elevação de 4 vezes ou mais no título da segunda amostra. IgM pode estar presente. IgG de alta avidéz e resposta linfoproliferativa estão presentes. Não representa risco para gestantes.

#### Rubéola congênita

No primeiro mês de vida, cerca de 20% dos infectados têm IgM negativo. IgG materna pode estar presente por mais de 6 meses. IgG avidéz não tem utilidade pois pode permanecer com baixa avidéz por até 3 anos na Rubéola congênita.

#### Imunes e vacinados

IgG positivo. IgM negativo após 3 meses da vacinação. IgG de alta avidéz presente. Índice de soroconversão com a vacina é próximo a 95%.

#### Sangue Oculto nas Fezes

Código Tabela TUSS: 40303136

O sangue oculto nas fezes (SOF) é definido como a presença de sangue nas fezes que requer testes bioquímicos para sua detecção. Pode ser derivado do trato gastrintestinal alto, bem como do intestino delgado e do cólon. É utilizado como método de triagem do carcinoma colorretal, embora apresente sensibilidade baixa (em torno de 52%.)

Apesar de suas limitações, a realização de triagem anual com SOF levou a redução da mortalidade pelo carcinoma colorretal nos locais que passaram a adotar esta conduta, especialmente quando associado à sigmoidoscopia e colonoscopia.

Pacientes com anemia ferropriva de causa desconhecida devem ser submetidos a exame endoscópico para investigação mesmo com a pesquisa de SOF negativa.

O uso de anticorpo monoclonal específico para hemoglobina humana apresenta vantagens, como a eliminação da necessidade de dieta especial.

A coleta não deve ser realizada no período menstrual. Recomenda-se abster-se de bebidas alcoólicas por 3 dias.

#### Sarampo, Anticorpos IgM e IgG

Código Tabela TUSS: 40308120 | 40308138

O sarampo é causado por um paramixovírus. Apresenta incubação de uma a duas semanas e manifesta-se com febre, rinorreia, tosse, conjuntivite e erupção cutânea maculopapular por sete dias e sinal de Koplic. A sorologia é o método diagnóstico mais utilizado. Imunoglobulina M (IgM) é detectada dentro de 3 a 4 dias após início dos sintomas clínicos e persiste por 8 a 12 semanas. IgG é detectável dentro de 7 a 10 dias do surgimento do quadro clínico e permanece elevada por toda a vida. Após vacinação, IgM é positiva na seguinte proporção: em 2% dos vacinados na primeira semana; 61% na segunda semana; 79% na terceira semana e 60% na quarta semana. A IgM pode persistir por oito semanas após a vacinação.

#### Scl-70, Anticorpos

Código Tabela TUSS: 40306291

Estes anticorpos são dirigidos contra a enzima DNA topoisomerase I. Na imunofluorescência indireta em células HEp-2, podem produzir um padrão de fluorescência composto específico que consiste na coloração das seguintes estruturas nucleares: citoplasma, núcleo e nucléolo das células em interfase, e cromossomos e região organizadora do nucléolo das células em mitose. Ocorrem em 20-30% dos pacientes com esclerose sistêmica (20-60% na forma cutânea difusa e menos de 10% na forma cutânea limitada). São considerados marcadores diagnósticos e prognósticos da ES: possuem especificidade entre 99% a 100%, estão associados com maior mortalidade, e estão correlacionados com a presença e gravidade da fibrose pulmonar. A presença de anticorpos anti-Scl70 pode preceder as manifestações clínicas da esclerodermia, sendo que a sua detecção em pacientes com fenômeno de Raynaud confere risco aumento de

evolução para esclerodermia, e atualmente é um dos critérios de classificação da esclerodermia precoce (fenômeno de Raynaud e/ou autoanticorpos específicos e/ou alterações capilaroscópicas periungueais).

Sedimentoscopia

Código Tabela TUSS: 40311180

Fornecer informações sobre a presença de leucócitos (piócitos), eritrócitos, cilindros, cristais, bactérias, parasitas e fungos na urina. Usado na triagem das diversas patologias que afetam a função renal.

Realizado por microscopia ótica.

Está inserido no exame de urina rotina.

Serotonina - 5-Hidroxi-Triptamina

Código Tabela TUSS: 40305112

A serotonina é sintetizada a partir do aminoácido triptofano através do intermediário 5-hidroxitriptofano (5-HTP). Em sua primeira passagem pelo fígado, 30% a 80% da serotonina é metabolizada predominantemente em ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), que é excretado pelos rins. As principais doenças associadas a elevação nas concentrações de serotonina são os tumores neuroectodérmicos, particularmente os derivados das células enterocromafins, como o tumor carcinoide.

Em alguns tumores carcinoides, a enzima 5-HTP descarboxilase, que converte o 5-HTP em serotonina, pode estar ausente ou presente em apenas pequenas quantidades. Nestes casos, a serotonina sérica e o 5-HIAA podem não estar elevados. Entretanto, os rins podem converter o 5-HTP em serotonina, acarretando em aumento das concentrações urinárias de serotonina.

O diagnóstico dos tumores carcinoides com sintomas sugestivos de síndrome carcinoide se apoia nas dosagens de serotonina sérica e urinária, 5-HIAA urinário e cromogranina A sérica, um peptídeo que é co-secretado pelas células neuroectodérmicas. A serotonina urinária, é na maioria das vezes, o marcador menos susceptível a se elevar, exceto em tumores que produzem predominantemente 5-HTP. Nestes casos, cromogranina A, serotonina sérica e 5-HIAA urinária habitualmente não estão elevados, mas os níveis urinários de serotonina sim, pela capacidade renal de converter 5-HTP em serotonina. Somente nestes casos, a serotonina urinária pode ser utilizada no acompanhamento do tumor carcinoide.

Ligeiro aumento pode ser visto na síndrome de dumping, obstrução intestinal aguda, fibrose cística, infarto agudo do miocárdio. Alguns teratomas ou cistos dermóides benignos podem conter serotonina. Níveis baixos podem ser observados na Síndrome de Down, fenilcetonúria não tratada, doença de Parkinson e depressão grave.

Alimentos ricos em triptofano ou serotonina, tabagismo, drogas (lítio, IMAO, metildopa, morfina, reserpina) podem acarretar resultados falso-positivos. Inibidores da receptação de serotonina podem ocasionar resultados falso-negativos.

SHBG — Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais

Código Tabela TUSS: 40316300

É sintetizada no fígado e atua como uma proteína de transporte para alguns hormônios sexuais. A maioria dos hormônios gonadais circulantes são ligados, com alta afinidade, a esta proteína (testosterona, di-hidrotestosterona e estrogênios). Consequentemente, não somente alterações na secreção desses hormônios, mas também alterações na concentração ou afinidade da SG podem conduzir a variações nos níveis circulantes dos hormônios sexuais.

A principal função da SG é transportar os esteróides sexuais na corrente sanguínea e para os tecidos-alvo, regulando a biodisponibilidade desses hormônios. Concentrações elevadas de SG podem estar associadas a sinais e sintomas de hipogonadismo em homens, e concentrações reduzidas podem resultar em hiperandrogenismo nas

mulheres.

Níveis elevados podem ser encontrados na estrogenerioterapia, gestação, anorexia nervosa, cirrose hepática, hipertireoidismo ou uso de hormônios tireoidianos exógenos. Encontra-se diminuída no hipotireoidismo, hirsutismo, obesidade, síndrome dos ovários policísticos e terapia com androgênios ou alguns progestágenos sintéticos. Resistência à insulina, mesmo sem obesidade, resulta em baixos níveis de SG.

Sífilis, Sorologia — *Treponema pallidum*

Código Tabela TUSS: 40307735 | 40307760

Na sífilis primária os testes VDRL e FTA-ABS (imunofluorescência indireta) positivam-se depois do cancro duro com sensibilidade de 85%. Na sífilis secundária, a sensibilidade da sorologia é de 99%. Na sífilis terciária, o VDRL tem sensibilidade de 70% e o FTA-ABS de 98%.

Testes treponêmicos

Os testes de imunofluorescência (FTA-ABS) apresentam especificidade entre 96% e 99%. Menos de 1% dos indivíduos saudáveis tem FTA-ABS positivo, porém, falso-positivos podem ocorrer em doenças autoimunes, gravidez, hanseníase, malária, mononucleose, leptospirose e infecções por outros treponemas. Devem ser utilizados para confirmação dos resultados de VDRL. Após o tratamento, o IgG FTA-ABS pode negativar ou permanecer positivo. O IgM FTA-ABS desaparece após fase aguda, sendo útil para indicar infecção congênita. A quimioluminescência (CLIA) é um teste treponêmico que tem estreita correlação com os resultados do FTA-ABS, apresentando como vantagem a maior reprodutibilidade.

VDRL

Teste não treponêmico, utiliza como antígeno a cardioplipina que normalmente ocorre no soro em níveis baixos e apresenta-se elevado na sífilis. O VDRL é uma reação de floculação, apresentando alta sensibilidade e baixa especificidade. Torna-se positivo duas semanas após o cancro. Falsos negativos podem ocorrer na sífilis tardia. Cerca de 1% a 40% dos resultados de VDRL são falso-positivos: idosos, portadores de doenças autoimunes, malária, mononucleose, brucelose, hanseníase, hepatites, portadores de HIV, leptospirose, usuários de drogas, outras infecções bacterianas, vacinações e gravidez. Geralmente, falso-positivos mostram títulos de até 1:4, mas títulos maiores podem ser encontrados. Na avaliação do tratamento observa-se que na sífilis primária e secundária, os títulos caem cerca de quatro vezes em três meses, e oito vezes em seis meses, negativando-se em um a dois anos. A persistência de títulos elevados ou a não redução em quatro vezes dos títulos, após um ano de tratamento, pode indicar necessidade de novo tratamento. Resultados positivos de VDRL no líquido são encontrados em 50% a 60% dos casos de neurosífilis, com especificidade em torno de 99%. Após tratamento, entre três e seis meses, os títulos caem entre três e seis meses, podendo demorar anos para negativarem. Linfocitose e aumento das proteínas são evidências de neurosífilis ativa.

Sm, Anticorpos

Código Tabela TUSS: 40306127

Os anticorpos anti-Sm são um dos critérios de classificação do LES, com uma especificidade diagnóstica de 99% e sensibilidade diagnóstica de 25%. É considerado um teste muito útil para o diagnóstico do LES: sua presença ajuda a confirmar a doença, porém, devido a baixa sensibilidade, sua ausência não exclui a possibilidade de LES. São mais frequentes em afro-americanos do que em outros grupos étnicos. Quando pesquisado por outros métodos que não a imunodifusão radial ou contraímunoeletroforese, eventualmente resultados positivos podem ocorrer em uma pequena parcela de pacientes com artrite reumatoide, esclerodermia, miopatias inflamatórias, geralmente em baixas concentrações. Alguns estudos associam a sua presença com nefrite branda de curso benigno enquanto outros o associam com

envolvimento do sistema nervoso central e exacerbação clínica da doença.

Sódio

Código Tabela TUSS: 40302423

Soro

É o principal cátion extracelular. Os sais de sódio são os principais determinantes da osmolalidade celular. Alguns fatores regulam a homeostasia do sódio, tais como aldosterona e hormônio antidiurético. O teste é útil na avaliação dos distúrbios hidroeletrólíticos.

Causas de hipernatremia: desidratação, queimadura, hiperpneia, hiperaldosteronismo, síndrome de Cushing, e diabetes insipidus, entre outras.

Causas de hiponatremia: síndrome nefrótica, hipoproteinemia, insuficiência cardíaca congestiva, hipoaldosteronismo, fibrose cística, vômitos, diarreia e secreção inapropriada de hormônio antidiurético, entre outras.

Urina

A excreção urinária está relacionada à ingestão diária. Há uma grande variação de excreção em 24 horas.

Principais causas de aumento são o uso de diuréticos, dieta rica em sal, secreção inapropriada de ADH, doença de Addison, nefrites perdedoras de sal e acidose tubular renal.

Diminuição ocorre na síndrome nefrótica, necrose tubular, dieta pobre em sódio, insuficiência cardíaca congestiva e síndrome de Cushing.

SSA(Ro), Anticorpos

Código Tabela TUSS: 40306119

Os anticorpos anti-SSA/Ro são dirigidos contra o antígeno Ro, que é uma ribonucleoproteína constituída por pequenos ácidos nucleicos ricos em uridina. Sua detecção tem importância clínica porque em muitos pacientes com doença reumática autoimune o anti-Ro é o único autoanticorpo detectado. Anti-Ro e/ou anti-LA são um dos critérios de classificação laboratorial da síndrome de Sjögren primária (SS). Anti-Ro está presente em cerca de 60% a 70% dos pacientes SS, e em 40% dos casos de SS secundária. Na SS estão associados com o desenvolvimento de manifestações extra-glandulares, como vasculite e neuropatia. Podem ser detectados em 40% a 50% dos casos de LES e, quando presentes isoladamente, caracterizam uma forma mais branda da doença com pneumonite intersticial, fotossensibilidade, citopenia e baixa frequência de acometimento renal. São também encontrados no lúpus eritematoso subagudo, na deficiência homozigota de C2 e C4, e no LES com FAN negativo (o antígeno SSA/Ro pode ser perdido durante a fixação celular levando a resultados negativos na imunofluorescência). É marcador da síndrome do lúpus neonatal, caracterizada por manifestações cutâneas, hematológicas, hepáticas e principalmente bloqueio cardíaco completo em bebês nascidos de mães que possuem anticorpos anti-Ro. Podem estar presentes em uma pequena porcentagem de pacientes com esclerodermia, artrite reumatoide e miopatia inflamatória.

SSB(La), Anticorpos

Código Tabela TUSS: 40306089

O antígeno SSB/La é uma fosfoproteína nuclear que forma um complexo macromolecular com o antígeno Ro. Anti-Ro e/ou anti-LA são um dos critérios de classificação laboratorial da síndrome de Sjögren primária (SS). Anti-La está presente em cerca de 40% dos pacientes SS, e em 5% a 10% dos casos de SS secundária. Na SS estão associados com o desenvolvimento de manifestações extra-glandulares. Quando presentes juntamente com anti-Ro e na ausência de outros autoanticorpos, apresentam especificidade maior para SS. É encontrado em 6% a 15% dos pacientes com LES, em 35% dos pacientes com lúpus cutâneo subagudo, em 5% dos pacientes com artrite reumatoide e 60% das mães de bebês com lúpus neonatal.

### Streptococcus agalactiae Grupo B, Cultura Seletiva

Em mulheres grávidas o Streptococcus grupo B pode causar infecção clínica, sendo na grande maioria uma colonização assintomática. Estudos revelam que recém-nascidos de mulheres colonizadas durante a gestação apresenta risco 25 vezes maior de ter sepse neonatal por Streptococcus grupo B. Desta maneira, o teste está indicado para toda gestante no período entre 35 e 37 semanas de gestação como teste de triagem, feito por meio de cultura seletiva de swab vaginal e anal. Esta detecção torna-se importante para realização de antibioticoprofilaxia intraparto, prevenindo uma possível infecção do recém-nato.

### Streptococcus pyogenes Grupo A, Imunoteste Rápido

Código Tabela TUSS: 40310221

O Streptococcus pyogenes (beta-hemolítico do grupo A) difere dos demais grupos de Lancefield em virtude das características antigênicas e bioquímicas da parede celular. Embora a cultura do swab de orofaringe e amígdalas continue a ser o padrão ouro no diagnóstico, a demora do resultado é um problema. Em swab de orofaringe, pode ser realizado teste rápido que detecta antígenos bacterianos, não sendo influenciado pelo uso prévio de antibióticos. Os testes rápidos que utilizam imunoensaio são mais sensíveis que os de látex. Permitem tratamento imediato, com diminuição do período de infectividade e do curso da doença. Apresentam resultados concordantes com a cultura em 93% dos casos, com sensibilidade de 88% e especificidade de 95%. Assim, na presença de teste rápido negativo, a cultura é ainda necessária para que se afaste a infecção.

### Strongyloides, Anticorpos

A presença de IgG anti-Strongyloides sugere infestação pelo parasita atual ou no passado. O teste sorológico não substitui o exame parasitológico de fezes.

### Subunidade Alfa Livre dos Hormônios Glicoproteicos

Os hormônios glicoproteicos hipofisários (LH, FSH, TSH e hCG) são hormônios tróficos finamente relacionados, compostos de subunidades alfa e beta. As subunidades alfa dos quatro hormônios são idênticas, já as subunidades beta apresentam menos homologia, conferindo especificidade ao receptor tecidual.

Em condições fisiológicas, apenas pequenas quantidades das subunidades monoméricas são secretadas. Já em algumas condições patológicas, as subunidades alfa livres podem ser produzidas em quantidades desproporcionais, particularmente em alguns adenomas hipofisários. Quase sempre associada aos gonadotropinomas ou tireotropinomas, a secreção de subunidades alfa também pode ser observada nos corticotropinomas, somatotropinomas e adenomas lactotróficos.

Dependendo do tipo e tamanho do tumor, entre 5% a 30% dos adenomas hipofisários produzem quantidades elevadas de subunidade alfa livre que declinam com o sucesso terapêutico. Falência em reduzir os níveis pode indicar cura incompleta, e aumento secundário pode indicar recorrência tumoral.

Testes de estímulo com GnRH ou TRH podem resultar em elevações desproporcionais às encontradas em indivíduos sem tumor funcionante.

A dosagem da subunidade alfa livre tem importância também no diagnóstico diferencial entre os tumores secretores de TSH e a resistência ao hormônio tireoidiano.

Elevações falso-positivas podem ser vistas em mulheres na fase ovulatória, em pacientes com insuficiência renal terminal, pacientes com TSH elevado (reação cruzada), na hiperestimulação ovariana da fertilização in vitro e na gestação.

### Superóxido Dismutase

Superóxido dismutase é uma enzima antioxidante presente em todos os organismos aeróbicos que catalisa a dismutação do radical superóxido.

Existem três classes de superóxido dismutase: Fe-SOD, CuZn-SOD e Mn-SOD.

### T3 Livre

Código Tabela TUSS: 40316467

A triiodotironina ou T3 é o principal hormônio tireoidiano biologicamente ativo. Sua produção ocorre principalmente a partir da conversão periférica de T4. A maior parte do T3 circulante é ligada às proteínas (TBG, transtirretina e albumina) e somente 0,3% existe na forma livre, não ligada.

A medida do T3 é utilizada para diagnóstico e monitoramento do tratamento do hipertireoidismo.

Este teste de função tireoidiana está indicado em pacientes com TSH suprimido e T4 total e livre normais, situação em que a elevada concentração do T3 pode confirmar o hipertireoidismo.

Quando se suspeita que um nível sérico elevado de T3 total é consequente a um aumento na TBG, o ensaio de T3 livre pode diferenciar esta condição do verdadeiro hipertireoidismo.

Encontra-se aumentado na Doença de Graves, na tireotoxicose por T3, na resistência periférica ao hormônio tireoidiano. Diminuído na Síndrome do Eutireoidiano Doente e hipotireoidismo (1/3 dos casos).

Valores de referência variam entre diferentes métodos e populações.

### T3 Retenção

Código Tabela TUSS: 40316475

É uma medida indireta dos sítios de ligação da TBG (proteína ligadora dos hormônios tireoidianos) não saturados pelos hormônios tireoidianos. Não mede os níveis séricos de T3.

O T3 retenção é utilizado conjuntamente com a dosagem do T4 total no cálculo do ITL (Índice de Tiroxina Livre), para estimar a quantidade de T4 livre circulante.

Recentemente, os ensaios de TSH e hormônios tireoidianos livres tornaram-se mais específicos, sensíveis e reprodutivos, diminuindo a necessidade do ensaio de T3 retenção.

Aumento pode ocorrer no hipertireoidismo, mas também durante uso de drogas que deslocam o T4 da TBG (salicilato, fenitoína, etc), e mediante concentrações reduzidas de TBG.

Redução na T3 retenção pode ocorrer no hipotireoidismo e nos casos em que há aumento da TBG (uso de estrógenos, menopausa, gravidez).

### T3 Reverso

Código Tabela TUSS: 40316483

A 3,3',5'-Triiodotironina (T3 reverso, rT3) é, juntamente com o 3,5,3'-Triiodotironina (T3), um metabólito deiodinado da tiroxina ou T4 (o maior produto secretório da glândula tireoide). Assim como o T4 e o T3, o rT3 circula predominantemente ligado a proteínas. Ao contrário do T3, entretanto, o rT3 é metabolicamente inerte.

Encontra-se elevado na Síndrome do Eutireoidiano Doente, no recém-nato, na Síndrome do T3 baixo e no hipertireoidismo. A redução nos seus níveis é observada no hipotireoidismo.

### T3 Total

Código Tabela TUSS: 40316556

A tri-iodotironina total (T3) é produzida, primariamente, pela deiodinação do T4 (80%) em tecidos periféricos e é também secretada diretamente pela glândula tireoide.

A tri-iodotironina tem maior atividade biológica que o T4 e circula no sangue, predominantemente, ligada a proteínas plasmáticas, embora tenha menor afinidade à TBG que o T4. Essencialmente, as frações ligadas não exercem atividade biológica.

A medida do T3 é utilizada para diagnóstico e monitoramento do tratamento do hipertireoidismo.

Este teste de função tireoidiana está indicado em pacientes com TSH suprimido e T4

total e livre normais, situação em que a elevada concentração do T3 pode confirmar o hipertireoidismo.

Seus níveis são maiores na infância que no adulto. Apresenta-se elevado na Doença de Graves, T3 toxicose, nos casos de hipertireoidismo TSH dependente, aumento de TBG (uso de estrógenos) e gravidez.

Valores baixos podem ser encontrados nos quadros de doença não tireoidiana, anorexia nervosa, deficiência de iodo, reduções da TBG e uso de corticoides. Na fase inicial do hipotireoidismo o T4 encontra-se mais reduzido que o T3, que pode estar normal ou diminuído.

#### T4 Livre

Código Tabela TUSS: 40316491

O T4 livre corresponde a uma pequena fração (0,03-0,04%) da tiroxina total (T4) que se encontra não ligada às proteínas. É a fração metabolicamente ativa e precursora do T3 (tri-iodotironina).

É um teste útil para avaliar a função tireoidiana, menos sensível a mudanças nas concentrações de proteínas, estando aumentado no hipertireoidismo e diminuído no hipotireoidismo. Está normal em indivíduos eutireoidianos com TBG elevada, quando o T4 total apresenta-se elevado. Pode estar aumentado na hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar e na resistência ao hormônio tireoidiano.

TSH suprimido associado a T4 livre normal pode ocorrer no hipertireoidismo por T3, sendo, então, a dosagem do T3 indicada.

O T4 livre pode apresentar-se normal no hipertireoidismo subclínico (TSH diminuído) e no hipotireoidismo subclínico (TSH elevado).

A dosagem do T4 livre pode ser inadequada na presença de auto-anticorpos anti-tiroxina, fator reumatoide ou tratamento com heparina.

Discrepâncias nos níveis de T4 entre os diversos métodos são observadas e são ainda mais acentuadas na presença de alterações extremas das proteínas de ligação, doenças não tireoidianas, anticonvulsivantes e algumas outras drogas.

#### T4 Total

Código Tabela TUSS: 40316548

A Tiroxina (T4, tetraiodotironina) e a tri-iodotironina (T3) são os principais produtos secretados pela glândula tireoide. Sua secreção é estimulada pela tirotropina ou hormônio tireoestimulante (TSH).

No sangue, T4 é ligado a uma de três classes de proteínas: TBG (proteína de ligação da tiroxina), transtirretina (ou pré-albumina) e albumina. Somente uma pequena fração do T4 circula na forma livre (<0,1%). Nos tecidos periféricos T4 é convertido em T3, que é o hormônio biologicamente ativo.

Embora muito comumente utilizado, T4 total sérico pode se apresentar alterado no indivíduo eutireoidiano por variações na TBG, por isso, TSH e T4 livre são preferencialmente recomendados na avaliação da função tireoidiana.

Seus níveis são mais elevados na infância que no adulto.

Encontra-se elevado nos casos de hipertireoidismo, hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar, aumento da TBG (gravidez), aumento da transtirretina (TBPA). Sua concentração está diminuída no hipotireoidismo, no quadro de doenças sistêmicas graves não tireoidianas e na redução da TBG. Autoanticorpos anti-T4 podem interferir com o ensaio.

#### Tempo de Protrombina - PT

Código Tabela TUSS: 40304590

O PT representa o tempo decorrido entre a adição, ao plasma citratado do paciente, da tromboplastina/cálcio e o tempo da detecção da formação do coágulo. É um teste útil, quando associado ao RNI, no monitoramento de pacientes em uso de anticoagulantes orais. Pode também ser utilizado no rastreamento inicial para detectar deficiências hereditárias ou adquiridas de um ou mais fatores (I, II, V, VII, X).

## Tempo de Trombina

Código Tabela TUSS: 40304620

Teste baseado na formação do coágulo que mede a conversão do fibrinogênio em fibrina. O TT é muito sensível à heparina e tem sido utilizado para detectar ou excluir a presença de heparina na avaliação de tempos de coagulação prolongados.

## Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado - PTTa

Código Tabela TUSS: 40304639

Reflete a atividade dos fatores XII, pré-caliceína, HMWK (cininogênio de alto peso molecular), XI, IX e VIII, além da via comum (X, V, II e fibrinogênio). O teste é utilizado no monitoramento de pacientes em uso de heparina, na detecção de inibidores específicos e inespecíficos da coagulação (ex: anticoagulante lúpico), no rastreamento inicial da deficiência de um ou mais fatores.

## Teste de Mistura

Código Tabela TUSS: 40304639

O teste de mistura com plasma normal é um estudo realizado com o objetivo de elucidar as causas de um PT ou PTTa prolongados, diferenciando se o paciente é portador de uma deficiência de fator ou se é portador de um inibidor. O plasma do paciente é misturado com o plasma normal na proporção 1:1 e, em seguida é realizado o PT ou PTTa imediato e o PT ou PTTa pos-incubação em B.M a 37 graus Celsius por 2 horas. A correção do tempo de coagulação sugere a deficiência de fator (correção maior ou igual a 70%) ou presença de um inibidor circulante (correção inferior a 70%).

## Testosterona Livre e Biodisponível

Código Tabela TUSS: 40316505 | 40316513

Testosterona é o andrógeno mais abundante, responsável pelo desenvolvimento da genitália externa masculina e pelos caracteres sexuais secundários. Em mulheres, atua principalmente como um precursor estrogênico. Em homens, é secretado pelas células testiculares de Leydig e, em menor quantidade, pelo córtex adrenal. Nas mulheres pré-menopausa, os ovários são a principal fonte com menor contribuição das glândulas adrenais e do tecido periférico. Após a menopausa, a produção ovariana é significativamente reduzida.

Testosterona é tanto um hormônio quanto um pró-hormônio que pode ser convertido em outro potente andrógeno (di-hidrotestosterona) e um hormônio estrogênico (estradiol). A conversão em DHT ocorre em tecidos contendo a 5-alfa-redutase, enquanto a conversão em estradiol ocorre em tecidos contendo a aromatase.

A secreção da testosterona é primariamente dependente da estimulação das células de Leydig pelo LH que, por sua vez, depende da estimulação da hipófise pelo hormônio hipotalâmico liberador de gonadotropina (GnRH). A testosterona faz parte do mecanismo clássico de feedback do LH sérico. Testosterona tem uma variação diurna com picos séricos máximos entre 4 e 8 horas e mínimos entre 16 e 20 horas. Os níveis de testosterona podem flutuar substancialmente entre diferentes dias e, às vezes, mesmo mais frequentemente. Portanto, a avaliação do status androgênico deve ser baseada em mais de uma única medida.

A testosterona circula no plasma ligada a SHBG (65%) e albumina (30 a 32%). Aproximadamente 1 a 4% da testosterona no plasma está livre. A testosterona é fracamente ligada à albumina, da qual se dissocia livremente no leito capilar, tornando-se prontamente disponível para captação tecidual. Portanto, toda testosterona não ligada à SHBG é considerada biodisponível.

A testosterona livre é independente das mudanças nas concentrações da SHBG. Em tais situações, onde a SHBG está frequentemente elevada (hipertireoidismo, estados hiperestrogênicos tais como gravidez ou uso de contraceptivo oral, e uso de drogas antiepilépticas) ou reduzida (hipotireoidismo, excesso de andrógenos ou obesidade), a medida da testosterona livre pode ser mais apropriada que a medida da testosterona



total.

Os métodos para avaliar a fração de testosterona não ligada à SHBG incluem: diálise de equilíbrio, ultrafiltração centrífuga, estimativa da fração livre através do cálculo do índice de androgênios livres (FAI), análise direta por RIA ou cálculo da fração livre e/ou biodisponível. Os métodos de referência para dosagem da testosterona livre – diálise de equilíbrio e ultrafiltração centrífuga – são métodos manuais muito trabalhosos, demorados e de difícil aplicação rotineira em laboratórios de patologia clínica.

O FAI utiliza uma fórmula aritmética simples baseada na testosterona total e SHBG e pode ter utilidade na investigação de estados hiperandrogênicos em mulheres com concentração de testosterona total normal. Contudo, seu valor em homens tem sido questionado.

Os ensaios diretos da testosterona livre são simples e rápidos, contudo apresentam menor sensibilidade e exatidão, e os resultados entre laboratórios não são comparáveis.

A testosterona livre calculada utiliza valores da testosterona total, SHBG e algoritmos baseados na lei de ação das massas. Apresenta excelente correlação com os métodos de separação física - dependente da exatidão e sensibilidade dos ensaios da testosterona total e SHBG - sendo um marcador sensível de hiperandrogenemia em mulheres, tanto para o diagnóstico quanto para o acompanhamento terapêutico.

Testosterona Total

Código Tabela TUSS: 40316513

Testosterona é o andrógeno mais abundante, responsável pelo desenvolvimento da genitália externa masculina e pelos caracteres sexuais secundários. Em mulheres, atua principalmente como um precursor estrogênico. Em homens, é secretado pelas células testiculares de Leydig e, em menor quantidade, pelo córtex adrenal. Nas mulheres pré-menopausa, os ovários são a principal fonte com menor contribuição das glândulas adrenais e do tecido periférico. Após a menopausa, a produção ovariana é significativamente reduzida.

Testosterona é tanto um hormônio quanto um pró-hormônio que pode ser convertido em outro potente andrógeno (di-hidrotestosterona) e um hormônio estrogênico (estradiol). A conversão em DHT ocorre em tecidos contendo a 5-alfa-redutase, enquanto a conversão em estradiol ocorre em tecidos contendo a aromatase.

A secreção da testosterona é primariamente dependente da estimulação das células de Leydig pelo LH que, por sua vez, depende da estimulação da hipófise pelo hormônio hipotalâmico liberador de gonadotropina (GnRH). A testosterona faz parte do mecanismo clássico de feedback do LH sérico. Testosterona tem uma variação diurna com picos séricos máximos entre 4 e 8 horas e mínimos entre 16 e 20 horas. Os níveis de testosterona podem flutuar substancialmente entre diferentes dias e, às vezes, mesmo mais frequentemente. Portanto, a avaliação do status androgênico deve ser baseada em mais de uma única medida.

A testosterona circula no plasma ligada a SHBG (65%) e albumina (30 a 32%). Aproximadamente 1 a 4% da testosterona no plasma está livre. A testosterona é fracamente ligada à albumina, da qual se dissocia livremente no leito capilar, tornando-se prontamente disponível para captação tecidual. Portanto, toda testosterona não ligada à SHBG é considerada biodisponível.

O exame testosterona total mensura a concentração total de testosterona circulante, livre e ligada a proteínas. Encontra-se aumentada na puberdade precoce (masculina), resistência androgênica, testotoxicose, hiperplasia adrenal congênita, Síndrome dos Ovários Policísticos, tumores ovarianos, tumores adrenais, tumores produtores de gonadotropinas em homens, abuso ou reposição exógena de testosterona ou gonadotropinas.

Sua concentração pode estar reduzida no atraso puberal (masculino), hipogonadismo primário e secundário, uremia, distrofia miotônica, insuficiência hepática, terapia

antiandrogênica e algumas doenças sistêmicas.

Tireoglobulina

Código Tabela TUSS: 40316530

A Tireoglobulina é uma glicoproteína iodada produzida pelas células tireoidianas, sendo o maior componente do coloide intrafolicular da glândula tireoide. Sua produção é regulada pelo TSH. É a proteína precursora para a síntese do hormônio tireoideano. A maioria dos indivíduos eutireoidianos normais têm concentração de tireoglobulina sérica detectável.

Seus níveis séricos variam com o estado funcional da tireoide, estando elevados nos processos inflamatórios tireoidianos (tireoidites), carcinomas da tireoide (papilífero e folicular), hipertireoidismo ou após palpação vigorosa da glândula. Há também um aumento dos níveis séricos com o estímulo do TRH ou TSH. A administração de hormônio tireoideano diminui os níveis de tireoglobulina circulantes.

A tireoglobulina é um marcador tumoral para monitorização de pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide (folicular ou papilífero), após tireoidectomia total, sendo usada para determinar a presença de tecido tireoideano residual ou a recorrência da doença. A sensibilidade da tireoglobulina para detecção de recorrência pode ser aumentada com estímulo de TSH, mediante suspensão da tiroxina ou uso de TSH recombinante. Não tem utilidade no diagnóstico do carcinoma da tireoide.

A presença de anticorpos antitireoglobulina no soro pode afetar as determinações da tireoglobulina por imunoenaios. Na presença de anticorpos, a ausência de níveis de tireoglobulina mensuráveis não exclui a possibilidade de ter ocorrido uma recidiva do carcinoma da tireoide.

A dosagem da tireoglobulina também pode ser útil na investigação da tireotoxicose factícia, caracterizada por níveis baixos de tireoglobulina, e na investigação da etiologia do hipotireoidismo congênito.

Tireoglobulina, Anticorpos

Código Tabela TUSS: 40316106

Imunoglobulinas circulantes dirigidas contra a tireoglobulina estão presentes em pacientes com doenças autoimunes da tireoide como a tireoidite de Hashimoto (35% a 60%) e, em menor extensão, a Doença de Graves (12% a 30%). Os anticorpos antitireoglobulina também podem ser detectados em indivíduos sem doença tireoideana clinicamente evidente, estando presentes em até 3% da população geral.

Eles não definem o status da função tireoideana.

Anticorpos antitireoglobulina interferem na mensuração da tireoglobulina pelos imunoenaios. Consequentemente, o soro a ser estudado para tireoglobulina deve ser rastreado para a presença de anticorpos antitireoglobulina.

Tiroquinase Músculo Específica – MUSK, Anticorpos

Anticorpos anti-MUSK são encontrados em 5,0 a 40,0% dos pacientes com Miastenia Gravis e resultados negativos para anticorpos anti-receptor de acetilcolina. Definem um fenótipo particular de pacientes caracterizado por sintomas oculares e bulbares proeminentes, além de crise respiratória.

Toxocara, Anticorpos IgG

Código Tabela TUSS: 40307808

O *Toxocara canis* é um nematódeo com ciclo semelhante ao *Ascaris lumbricoides*. Apresenta prevalência de 3,6% no Brasil, e sua infecção pode ser assintomática ou manifestar-se com forma visceral (larva migrans visceral) ou forma ocular. A forma visceral acomete principalmente crianças manifestando-se com febre, hepatomegalia, eosinofilia, hipergamaglobulinemia. Na forma ocular, há diminuição da acuidade visual, dor ocular e estrabismo, com exame fundoscópico podendo evidenciar uveíte, endoftalmite e catarata, sendo diagnóstico diferencial de retinoblastoma. Muitos pacientes com formas oculares podem apresentar títulos baixos ou ausentes na

sorologia. A sorologia apresenta sensibilidade de 78% para formas viscerais e 73% para a forma ocular. Deve-se ressaltar a que presença de anticorpos detectáveis não significa necessariamente infecção ativa. Reações falso-positivas podem ocorrer em indivíduos com ascaridíase, esquistossomose e filariose.

Toxoplasmose, Anticorpos IgM, IgA, IgG e Aidez IgG

Código Tabela TUSS: 40307824 | 40307832

A sorologia para toxoplasmose é o método mais utilizado no diagnóstico, entretanto, não existe nenhum teste que, de forma única, suporte ou afaste o diagnóstico de infecção recente ou tardia. Assim, a análise do resultado deve ser cautelosa e envolver todos os marcadores:

Interpretação dos anticorpos na toxoplasmose

Anticorpos

Evolução

IgG

Surgem em 1 a 2 semanas; pico em 1 a 2 meses; caem variavelmente, podendo persistir por toda vida. Valores elevados com IgM negativo não significam maior probabilidade de infecção recente.

IgM

Surgem em 5 dias, diminuindo em poucas semanas ou meses. Podem persistir por até 18 meses, não significando necessariamente infecção recente. Um resultado de IgM negativo ou positivo na gravidez não confirma infecção aguda, sendo necessário complementação diagnóstica.

Não ultrapassa a placenta, sendo útil no diagnóstico da infecção congênita em recém-nascido.

IgA

Detectados em infecções agudas e na doença congênita. Podem persistir por meses, até mais de 1 ano. Maior sensibilidade que IgM na infecção congênita.

Imunoensaio enzimático IgA

Detectada na infecção recente, permanecendo elevada por no mínimo 26 semanas. Não atravessa a placenta e não é absorvida pelo leite materno, sendo útil no diagnóstico de toxoplasmose congênita. Apresenta sensibilidade de 83,3% e especificidade de 94% em crianças com toxoplasmose congênita durante os doze primeiros meses de vida. No primeiro mês de vida, a combinação de IgA e IgM melhora o desempenho dos ensaios em relação aos mesmos de forma isolada.

Quimioluminescência IgM

Trata-se de método totalmente automatizado, preciso, rápido e de alta reprodutibilidade. Apresenta especificidade de 98% e sensibilidade de 95%. Por tratar-se de método sensível, pode permanecer detectável até dois anos após a infecção aguda, por isso um único resultado positivo não pode ser considerado patognomônico de toxoplasmose recente. Orienta-se que resultados positivos devam ser confirmados por uma forma alternativa de ensaio, como ELFA, e teste de aidez de IgG.

Quimioluminescência IgG

Esse método apresenta alta especificidade e sensibilidade. Independente do nível de anticorpos, não pode prever se a infecção é recente ou tardia. Há alto índice de positividade na população brasileira adulta.

Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA) IgM - captura

Método automatizado, de grande reprodutibilidade, que elimina as interferências do fator reumatoide. Devido a sua alta sensibilidade, pode detectar níveis baixos de anticorpos por longos períodos após fase aguda (18 meses). Útil para confirmação de IgM positivos em outros ensaios. Apresenta sensibilidade de 100% e especificidade de 98,6%. Em pacientes imunocomprometidos, resultado negativo desse teste não exclui o diagnóstico de toxoplasmose.

## Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA) IgG

Títulos altos não predizem, de forma isolada, infecção recente.

Apresenta sensibilidade de 98,1% e especificidade próxima a 100%.

### Teste de avidéz IgG

Na fase aguda anticorpos IgG ligam-se fracamente ao antígeno (baixa avidéz). Na fase crônica (> 4 meses) tem-se elevada avidéz. É indicado para mulheres grávidas, principalmente no primeiro trimestre, que apresentam IgG e IgM positivos. A detecção de anticorpos de alta avidéz em pacientes com IgM positivo indica infecção adquirida há mais de 4 meses. Tratamento antiparasitário pode manter a baixa avidéz por mais de 4 meses. Estudo em amostra brasileira evidenciou ser o teste de IgG avidéz o melhor marcador de infecção aguda em pacientes com IgM positivo.

### Transaminase Oxalacética - TGO

Código Tabela TUSS: 40302504

Encontrada em grandes concentrações no fígado, coração, músculo esquelético, rins e em menor concentração no cérebro, pulmões, pâncreas, baço e leucócitos.

Valores elevados ocorrem na ingestão alcoólica (geralmente TGO>TGP), cirrose, deficiência de piridoxina, hepatites virais (geralmente TGP > TGO), hemocromatose, colescistite, colestase, anemia hemolítica, hipotireoidismo, infarto agudo do miocárdio (TGO>TGP), insuficiência cardíaca, doença musculoesquelética, esteatose, hepatite não alcoólica, metástase hepática, mononucleose, trauma, obstrução intestinal e acidose láctica.

Várias drogas e hemólise da amostra podem causar aumentos espúrios.

### Transaminase Pirúvica - TGP

Código Tabela TUSS: 40302512

TGP/ALT localiza-se principalmente no fígado. Útil no diagnóstico e monitoramento de doença hepática associada com necrose hepática. Mais sensível que a TGO/AST na detecção de injúria do hepatócito. São raras as situações de elevação sem doença do parênquima hepático. Altera-se antes dos sinais e sintomas clínicos aparecerem. Persiste por mais tempo elevada que a TGO/AST.

Valores elevados são encontrados no etilismo, hepatites virais, hepatites não alcoólicas, cirrose, colestase, hemocromatose, anemias hemolíticas, hipotireoidismo, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, choque, traumas extensos, pré-eclampsia, queimaduras, pancreatites graves, doenças musculoesqueléticas, Doença de Wilson e na deficiência de alfa-1-tripsina.

Os níveis de TGP são superiores à TGO nas hepatites e esteatose não alcoólicas.

Várias drogas e hemólise da amostra podem causar aumentos espúrios.

### Transglutaminase Tecidual, Anticorpos IgA — Anti-tTG

Código Tabela TUSS: 40308553

O exame padrão ouro para o diagnóstico da doença celíaca (DC) é a biópsia intestinal. Devido aos inconvenientes da biópsia intestinal, pacientes com suspeita ou sob risco aumentado de desenvolver DC devem ser avaliados com testes sorológicos de triagem, como anticorpos anti-endomísio, anti-gliadina deaminada e anti-transglutaminase tecidual (anti-tTG). Pacientes com resultados positivos nos testes de triagem são, então, encaminhados para biópsia. Os testes sorológicos também podem ser empregados no monitoramento da adesão do paciente à dieta isenta de glúten. A tTG é o autoantígeno detectado pelos anticorpos anti-endomísio. Anticorpos anti-tTG IgA apresentam sensibilidade de 94% e especificidade de 98,7% para o diagnóstico da DC. Devido a sensibilidade superior, anti-tTG IgA é o teste de escolha para triagem da DC. Alguns guidelines sugerem que a realização da biópsia intestinal poderia ser dispensada na vigência de resultados de anti-tTG IgA superiores a 10 vezes o valor de corte do teste, visto que esses valores apresentam especificidade de 100% para DC. Reduções significativas dos níveis de anti-tTG IgA ocorrem no período compreendido entre três

meses a um ano após a retirada do glúten da dieta. Anticorpos anti-tTG IgG devem ser reservados apenas para pacientes com suspeita de DC e deficiência de IgA, visto que, na ausência de deficiência de IgA, sua sensibilidade e especificidade são inferiores à do anti-tTG IgA.

Veja também Gliadina e Endomísio.

Treponema pallidum, Pesquisa

Código Tabela TUSS: 40307743

O *Treponema pallidum* é uma espiroqueta que não é visualizada à microscopia convencional. A microscopia em campo escuro é indicada na avaliação do cancro (lesão sífilítica primária) e da sífilis secundária (condiloma plano). Deve-se lembrar que o valor da pesquisa é menor em lesões orais e retais devido à presença de outras espiroquetas não patogênicas nestes sítios. A pesquisa em campo escuro encontra-se positiva antes da sorologia para sífilis tornar-se reativa.

Triagem Ampliada para Erros Inatos do Metabolismo

Código Tabela TUSS: 40502163 x8 | 40502090 x4 | 40502120 x4

A triagem ampliada para erros inatos do metabolismo, como o próprio nome sugere, serve como screening para as doenças metabólicas, podendo servir como guia para investigação mais detalhada. São realizados os seguintes exames: testes qualitativos urinários, cromatografia de aminoácidos no sangue, cromatografia de oligossacarídeos, sialiloligosacarídeos e aminoácidos na urina, além de ensaios enzimáticos para as enzimas beta-glicuronidase, quitotriosidase e hexosaminidases no plasma.

Trichomonas, Pesquisa

Código Tabela TUSS: 40310230

O *Trichomonas vaginalis* é um protozoário flagelado patogênico, de transmissão sexual que acomete homens e mulheres. Os homens são em sua maioria assintomáticos, e nas mulheres o parasita desenvolve vaginite persistente com secreção purulenta. A sensibilidade da pesquisa varia entre 40% e 80%, sendo menor quando o intervalo entre a coleta e a pesquisa é prolongado. A coleta deve preferencialmente ser realizada antes do toque vaginal.

Triglicérides

Código Tabela TUSS: 40302547

Os triglicérides ou triacilgliceróis são obtidos pela dieta ou produzidos pelo organismo a partir da esterificação do glicerol com três moléculas de ácidos graxos, principalmente na célula da mucosa intestinal, no tecido hepático ou no tecido adiposo. Constituem 95% do estoque de gordura tecidual. Não são solúveis no sangue e são, portanto, transportados como quilomícrons ou como VLDL. Apresentam um papel essencialmente energético, para uso imediato ou posterior armazenamento.

Os triglicérides, em conjunto com o colesterol, são úteis na avaliação do risco cardíaco. Sua dosagem é também importante no diagnóstico e tratamento de determinadas hiperlipidemias, na avaliação da dor abdominal e pancreatite e na estimativa do colesterol LDL através da equação de Friedewald.

Os níveis séricos de triglicérides são particularmente sensíveis às variações pré-analíticas, podendo apresentar alterações muito expressivas entre duas ou mais amostras coletadas com pouco tempo de diferença. Contribuem para esta variabilidade os efeitos do jejum, a dieta e o consumo de álcool prévios à coleta da amostra, bem como a elevada variabilidade biológica (CVb: 22,6% com amplitude de variação de 5% a 74%) deste analito. Portanto, o controle das variáveis pré-analíticas e o conhecimento das amplitudes de variação neste parâmetro são importantes para a correta interpretação dos resultados de triglicérides.

Além das dislipidemias primárias, algumas condições ou doenças estão associadas à

elevação de triglicérides: obesidade, intolerância à glicose ou diabetes tipo 2, hiperuricemia, hepatites virais, alcoolismo, cirrose biliar, obstrução biliar extrahepática, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, síndrome de Cushing, gravidez, infecção, doenças inflamatórias, algumas doenças do estoque do glicogênio e uso de algumas drogas (estrógenos, contraceptivos orais, prednisona, etc).

Níveis baixos de triglicérides podem ser encontrados na Abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia, má absorção, desnutrição e hipertireoidismo.

A dosagem de triglicérides pode também ser realizada em outros materiais que não o soro, para auxílio no diagnóstico diferencial de doenças:

Líquido ascítico

A ascite quilosa é entidade clínica rara, caracterizada por líquido ascítico de aparência leitosa, com conteúdo de triglicérides maior que 1000 mg/dL ou 2 a 8 vezes acima do nível plasmático. Pode estar presente em diversas situações clínicas, como cirrose hepática, traumas abdominais, fibrose pulmonar idiopática e anormalidades congênitas do sistema linfático. A maior parte dos casos, porém, está associada a malignidades, principalmente linfomas e carcinomas do trato digestivo. Quando a ascite quilosa associa-se a neoplasias malignas intra-abdominais, o tumor primário habitualmente é extenso, metastático e o prognóstico bastante reservado, com taxas de mortalidade superiores a 80% em um ano.

Líquido pleural

Valores maiores que 110 mg/dL são indicativos de derrames quilosos (ex.: linfomas, pós-operatório, carcinoma, traumáticos). Menos de 1% dos derrames não quilosos têm triglicérides maior que 110 mg/dL. Valores menores que 50 mg/dL são indicativos de derrame não-quiloso (ex.: insuficiência cardíaca, cirrose, pancreatite, carcinomas, tromboembolismo). Menos de 5% dos derrames quilosos têm triglicérides menores que 50 mg/dL. Valores entre 50 e 110 mg/dL podem ser encontrados em ambos os tipos, sendo, entretanto, mais frequentes nos derrames quilosos.

Triptase

Código Tabela TUSS: 40321665

Níveis elevados de triptase indicam ativação de mastócitos, que pode ocorrer no contexto de reações anafiláticas e na mastocitose sistêmica. Aumento sérico da triptase também pode ocorrer nas síndromes mielodisplásicas, leucemia mieloide aguda e síndrome hipereosinofílica.

Tripsina Pancreática

Código Tabela TUSS: 40302563

A tripsina está aumentada na pancreatite aguda, na doença renal crônica e, ocasionalmente, em casos de úlcera péptica, cálculos biliares e doenças hepáticas. Está diminuída na pancreatite crônica, principalmente se houver esteatorreia, e em alguns casos de câncer pancreático. Os níveis de tripsina apresentam variação diurna. Na pancreatite, sua dosagem não apresenta vantagens em relação aos testes usuais e a especificidade é baixa.

Tripsina Fecal, Atividade

Código Tabela TUSS: 40303160

Esse exame pode ser útil na investigação da insuficiência pancreática exócrina. A redução da atividade da tripsina fecal pode ser encontrada em pacientes com fibrose cística. Embora a tripsina tenha uma importante ação na digestão de proteínas, seu valor clínico é limitado. A tripsina pode estar aumentada em fezes diarréicas e sua pesquisa pode ser negativa devido à inativação da tripsina pelas bactérias intestinais. Material mal-conservado ou conservado por tempo prolongado podem apresentar resultados falseados.

Troponina T Alta Sensibilidade

Código Tabela TUSS: 40302571

Marcador de lesão da musculatura cardíaca, sendo útil na exclusão do infarto agudo do miocárdio (valor preditivo negativo de 99%), monitoramento e estratificação de risco das síndromes coronarianas agudas e para estimativa de prognóstico. Considerada o padrão-ouro entre os marcadores bioquímicos de necrose do tecido miocárdico.

É detectável em 4 a 6 horas após a lesão miocárdica, com pico entre 24a

48 horas, permanecendo elevada por 10 a 14 dias. Devido a sua meia-vida longa, na suspeita de reinfarto, outro marcador deverá ser utilizado, como a CK-MB.

Resultados positivos devem ser icorrelacionados com a clínica. O teste de alta sensibilidade, associado ao uso do percentil 99 como cut off, resultou em perda de especificidade (em torno de 70%).

Valores elevados podem ser detectados em pacientes com insuficiência renal crônica, pericardites, miocardites, tromboembolismo pulmonar, sepse, insuficiência cardíaca congestiva, taquiarritmias, acidente vascular cerebral, exercícios prolongados extremos.

Trypanosoma cruzi, Sorologia

Código Tabela TUSS: 40306615

Os testes sorológicos são utilizados como um dos critérios para confirmação da suspeita clínica de doença de Chagas e triagem em bancos de sangue. Entretanto, alguns cuidados são necessários na escolha do método e sua interpretação. O Machado Guerreiro (fixação de complemento) era o exame de escolha no passado, mas por apresentar baixa sensibilidade (69%), baixa especificidade e complexidade na sua execução, não deve ser mais utilizado. Os métodos hemaglutinação, imunofluorescência e imunoensaio apresentam sensibilidade próxima a 100%. Tendo em vista a possibilidade de falso-positivos (leishmaniose, malária, sífilis, toxoplasmose, hanseníase, doenças do colágeno, hepatites), é recomendado que o soro seja testado em pelo menos dois métodos diferentes para confirmação da positividade da sorologia. A imunofluorescência indireta IgG é um exame sensível no diagnóstico da doença de Chagas. A imunofluorescência indireta IgM é útil para caracterizar fase aguda. Ambos apresentam menor reprodutibilidade que o imunoensaio enzimático (ELISA). O imunoensaio enzimático utiliza antígenos altamente purificados com maior sensibilidade (98% a 100%), maior especificidade (93% a 100%) e leitura mais objetiva.

TSH Ultrassensível

Código Tabela TUSS: 40316521

O hormônio tireoestimulante (TSH) ou tirotropina é uma glicoproteína secretada pela hipófise anterior ou adenohipófise, tendo como principal efeito o de estimular a liberação de T3 e T4 pela tireoide. A secreção de TSH é controlada pelos níveis de T3 e T4 (feedback negativo) e estimulada pelo TRH (hormônio liberador de tirotropina) hipotalâmico. Sua liberação é pulsátil e apresenta ritmo circadiano, com níveis maiores à noite.

A disponibilidade de ensaios sensíveis de TSH modificou a estratégia de avaliação da função tireoidiana, tornando este o melhor teste isolado na triagem de distúrbios hormonais da tireoide.

A dosagem do TSH é importante no diagnóstico do hipotireoidismo primário, sendo o primeiro hormônio a se alterar nessa condição. Está aumentado principalmente do Hipotireoidismo primário, Tireoidite de Hashimoto, na secreção inapropriada de TSH (tumores hipofisários produtores de TSH) e no Hipotireoidismo subclínico. Está diminuído principalmente no Hipertireoidismo primário, Hipotireoidismo secundário ou terciário, na Síndrome do Eutireoidiano Doente e no Hipertireoidismo subclínico. Alterações transitórias são observadas nos casos de Tireoidites autolimitadas, em que o TSH pode apresentar-se inicialmente reduzido, a seguir elevado e finalmente normal com a resolução do quadro.

O TSH não se liga a proteínas e, portanto, não sofre influência de suas concentrações

como os hormônios tireoidianos T4 e T3.

Os valores de referência são idade e método dependentes. Para prematuros e na primeira semana de vida os níveis de TSH são significativamente maiores.

Os níveis de TSH sofrem influência de medicamentos tais como glicocorticoides, levodopa, lítio, metimazol, propiltiuracil, valproato e também iodo, amiodarona e contrastes radiológicos.

U1-RNP, Anticorpos Anti

Código Tabela TUSS: 40306100

O anticorpo anti-U1-RNP é dirigido contra a fração U1-RNP das pequenas ribonucleoproteínas nucleares (snRNP). É um dos critérios diagnósticos da doença mista do tecido conjuntivo (DMTC): altos títulos de anticorpos anti-U1-RNP, na ausência de anti-Sm e anti-DNAs, são fortemente sugestivos de DMTC. Podem ainda estar presentes em 13% a 32% dos pacientes com diagnóstico de LES, em 10% dos pacientes com esclerose sistêmica, 10% nas miopatias inflamatórias e em uma parcela de pacientes com doença indiferenciada do tecido conjuntivo.

Ureaplasma sp, Cultura

Código Tabela TUSS: 40310205

O Ureaplasma urealyticum é membro da classe dos micoplasmas, os menores organismos de vida livre conhecidos. A principal síndrome associada à infecção pelo U. urealyticum é a uretrite não-gonocócica (UNG). A maioria dos casos de UNG é causada pela C. trachomatis, sendo o U. urealyticum responsável por 20% a 30% dos casos restantes. Em mulheres, pode levar a complicações como salpingite, endometrite e corioamnionite. Prostatite e epididimite têm sido associadas a este agente em homens. Está associado com inflamação, parto prematuro, sepse, meningite e pneumonia no recém-nascido. Em pacientes imunocomprometidos, U. urealyticum tem sido associado com artrite, osteomielite, pericardite e doença pulmonar progressiva.

Ureia

Código Tabela TUSS: 40302580

A ureia é a principal fonte de excreção do nitrogênio, produto do metabolismo hepático das proteínas. É excretada pelos rins. Desta forma, está relacionada à função metabólica hepática e à função excretória renal. Sua concentração também é afetada pela dieta e estado de hidratação.

Útil no acompanhamento de pacientes em hemodiálise.

Eleva-se na insuficiência cardíaca congestiva, uso de diuréticos, cetoacidose, choque, uso de corticosteroides, sangramento gastrointestinal e após uso de drogas nefrotóxicas.

Níveis baixos são encontrados quando a ingestão proteica é baixa, após o uso de alguns antibióticos, durante a reposição volêmica venosa, e ao final da gestação.

Ureia, Clearance

Código Tabela TUSS: 40301524

Este teste, devido às variações de dieta, filtração, reabsorção renal e síntese hepática, é pouco útil na medição da taxa de filtração glomerular, sendo mais usado na medida da taxa de produção de ureia e na avaliação dos compostos nitrogenados não proteicos.

Urina Rotina

Código Tabela TUSS: 40311210

Importante na avaliação da função renal e afecções do trato urinário, podendo auxiliar no diagnóstico e avaliação da eficácia do tratamento.

O exame compreende três etapas: caracteres gerais (propriedades físicas), pesquisa de elementos anormais (pesquisa química) e sedimentoscopia (exame microscópico da urina).

Os métodos automatizados apresentam alta sensibilidade analítica e valor preditivo negativo elevado, o que os torna ideais para procedimentos de triagem, em que a máxima sensibilidade é necessária para diagnosticar amostras anormais.



Nestes sistemas, as amostras identificadas com algum elemento acima do critério de normalidade são sinalizadas pelo equipamento com a emissão de um "flag", para a realização da análise microscópica manual do sedimento urinário.

A contagem de bactérias, permite a triagem das amostras que serão encaminhadas para cultura ou liberadas automaticamente. Este procedimento reduz o tempo de liberação de amostras negativas, permitindo a exclusão diagnóstica de algumas doenças do trato urinário, sem que haja perda de sensibilidade e especificidade.

Urobilinogênio, Pesquisa na Urina

Código Tabela TUSS: 40302598

O urobilinogênio, assim como a bilirrubina, é um pigmento biliar resultante da degradação da hemoglobina. O aumento de sua concentração na urina é encontrado nas hepatopatias, nos distúrbios hemolíticos e nas porfirias.

A ausência do urobilinogênio na urina e nas fezes significa obstrução do ducto biliar, que impede a passagem normal de bilirrubina para o intestino.

Urocultura e Antibiograma

Código Tabela TUSS: 40310213

As infecções do trato urinário (ITU) são condições clínicas de espectro clínico variado, podendo se apresentar desde quadros assintomáticos ou leves até sepses com foco urinário. Classicamente, são caracterizadas por infecções baixas (cistite, uretrites) e infecções altas (pielonefrites). Na ausência de alterações morfológicas e fisiológicas do aparelho genitourinário, são consideradas não complicadas. O principal agente implicado nas ITU adquiridas na comunidade é a *Escherichia coli*, via de regra, com perfil de sensibilidade favorável. As ITUs adquiridas no ambiente hospitalar, que surgem como complicação do cateterismo vesical, já apresentam agentes variados, como os enterococos, *Klebsiella sp* e bactérias não fermentadoras da glicose, muitas vezes resistentes a vários antimicrobianos testados. Os antimicrobianos avaliados no teste de sensibilidade são aqueles padronizados pelo CLSI (Clinical and Laboratories Standards Institute), avaliados por disco de difusão ou por cultura automatizada. O método especifica a suscetibilidade antimicrobiana e determina a concentração inibitória mínima para uma ampla variedade de antibióticos.

Vasopressina – Hormônio Antidiurético

Código Tabela TUSS: 40305384

O ADH tem como principais reguladores os estímulos osmótico e volumétrico. Sua presença ou ausência é o principal determinante da retenção ou excreção de água livre urinária. A dosagem de ADH é utilizada na caracterização e diagnóstico do diabetes insipidus e polidipsia psicogênica, e auxilia no diagnóstico da Síndrome da Secreção Inapropriada do ADH (SIAD).

O diabetes insipidus (DI) central pode ser diferenciado do nefrogênico com a dosagem de ADH durante o teste de privação hídrica e análise da resposta diurética à administração exógena de ADH ao final do teste.

Se o ADH se encontra baixo apesar da elevada osmolalidade sérica, e a osmolalidade urinária aumenta significativamente após a administração de ADH exógeno, o diagnóstico é compatível com DI central. Mas se o ADH estimulado é elevado e a administração de ADH exógeno resulta em pouco ou nenhum aumento na osmolalidade urinária, o diagnóstico provável é DI nefrogênico.

Formas mistas de DI podem existir, e ambos central e periférico podem ser incompletos, dificultando a interpretação dos resultados.

Na polidipsia psicogênica, tem-se uma resposta normal à restrição hídrica ou, principalmente nos casos de longa duração, um padrão sugestivo de DI nefrogênico.

Um ADH elevado em um paciente euvolêmico e hiponatrêmico sugere SIAD.

Varicella-Zoster, Anticorpos IgG e IgM

Código Tabela TUSS: 40307107 | 40307115

O vírus Varicella Zoster é responsável por duas síndromes clínicas: a catapora e o herpes zoster. A catapora é uma grande ameaça a neonatos e indivíduos imunocomprometidos. O herpes zoster é mais comum acima dos 50 anos, sendo frequente em pacientes com imunidade comprometida por neoplasias, uso de drogas imunossupressoras ou em crianças expostas ao vírus no período neonatal. A presença de IgM ou alto título de IgG correlaciona-se com infecção ou exposição recente, enquanto baixos títulos de IgG são observados em adultos saudáveis. Na catapora, a IgM é detectada sete dias após o erupção, atingindo o pico em 14 dias. Quanto ao herpes zoster, a IgM aumenta em torno do 8º e 10º dia após a erupção, com pico geralmente no 18º e 19º dia. É importante ressaltar que as vacinações induzem à síntese de IgG, embora a grande proteção seja do tipo celular.

#### Vitamina A

Código Tabela TUSS: 40302601

A vitamina A é uma vitamina lipossolúvel essencial que é necessária para a integridade das células epiteliais. Apresenta-se sob duas formas naturais: o retinol (vitamina A1) e a 3-dehidro-retinol (vitamina A2), sendo o retinol a forma predominante. O betacaroteno é a pró-vitamina A mais comum. A vitamina A é encontrada em produtos de origem animal e os carotenoides, incluindo o betacaroteno, obtidos a partir de vegetais, sendo parcialmente convertidos a retinol. Circula ligada a proteína ligadora do retinol (RBP).

Crucial para a diferenciação celular e integridade no olho, sua deficiência causa xeroftalmia (fragilidade, secura e opacificação da córnea). A vitamina A também tem um papel importante na fototransdução e sua deficiência é causa de cegueira noturna, além de estar associada a crescimento ósseo ruim, problemas dermatológicos inespecíficos (por exemplo, hiperqueratose) e da função imunitária.

O diagnóstico de deficiência de vitamina A é geralmente feito pelos achados clínicos, mas pode ser apoiado pela medida dos níveis séricos de retinol. Níveis baixos são encontrados na deficiência dietética da vitamina, insuficiência pancreática exócrina, má absorção intestinal, fibrose cística, doença celíaca, doença hepática colestática, como a cirrose biliar primária, doenças do intestino delgado, parasitoses e etilismo. Níveis elevados podem ser encontrados na hipervitaminose A e uso de anticoncepcionais.

O método de escolha para dosagem do retinol é a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) que permite a detecção simultânea das vitaminas A e E.

#### Vitamina B1

Código Tabela TUSS: 40302784

Conhecida como vitamina B1, a tiamina é solúvel em água e parcialmente solúvel em álcool.

A tiamina é encontrada em maior quantidade em alimentos como a levedura, leguminosas, carne de porco, arroz e cereais. Produtos lácteos, frutas e vegetais são fontes pobres de tiamina. A tiamina é absorvida no intestino delgado através de difusão passiva e transporte ativo.

As maiores concentrações são encontradas nos músculos esqueléticos, no fígado, no coração, nos rins e no cérebro. Tiamina e todos os seus metabólitos são excretados, principalmente, na urina.

É um co-fator importante para enzimas envolvidas no metabolismo de aminoácidos e carboidratos. Tem um papel na iniciação da propagação do impulso nervoso que é independente das suas funções de coenzima.

A deficiência de tiamina pode ser avaliada através da concentração de tiamina no sangue, tiamina transcetolase eritrocitária (ETKA), ou excreção urinária de tiamina transcetolase (com ou sem uma carga de tiamina). A maioria dos laboratórios mede a concentração de tiamina no sangue diretamente, em preferência ao método ETKA.

Deficiência de tiamina tem sido associada a três doenças: Beribéri (infantil e adulto),

Wernicke-Korsakoff, Síndrome de Leigh.

Vitamina B2

Código Tabela TUSS: 40302792

A vitamina B2 (riboflavina) é importante para o metabolismo dos carboidratos, estando relacionada à descarboxilação oxidativa dos alfacetoácidos. Alguns medicamentos, como clorpromazina, imipramina e amitriptilina inibem o metabolismo da vitamina B2. Outras substâncias (zinco, cobre, ferro, teofilina, cafeína, ácido ascórbico, ureia e triptofano) alteram a solubilidade da vitamina B2, com consequente diminuição de sua utilização. A deficiência crônica de riboflavina pode se manifestar por sintomas neuropáticos, dermatológicos (estomatite angular, seborreia nasolabial), gastrointestinais (glossite, anorexia) e oculares (fotofobia, ardência, prurido, úlceras córneas).

Vitamina B3

Código Tabela TUSS: 40302806

A vitamina B3 (niacina ou ácido nicotínico) é uma vitamina hidrossolúvel que apresenta efeitos benéficos sobre o perfil lipídico, contribuindo principalmente para a elevação do HDL-colesterol.

Vitamina B5

A vitamina B5 (pantotenato ou ácido pantotênico) é encontrada de forma ubíqua nos alimentos (carnes, vegetais, peixes, ovos, cogumelos). Por isso, a deficiência dietética é bastante improvável.

Vitamina B6

Código Tabela TUSS: 40302814

A vitamina B6 é o termo empregado para designar compostos hidrossolúveis que incluem a piridoxina, bem como piridoxal e piridoxamina que apresentam qualitativamente a mesma atividade biológica, agindo de forma importante como coenzima no metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídios, e também na síntese do heme. Dentre suas diversas funções, participa da interconversão de aminoácidos, da síntese de neurotransmissores, do metabolismo do ácido fólico e das vitaminas B2 e B12, da regulação da ação de hormônios esteroides, da liberação de glicose a partir do glicogênio, e da transsulfuração da homocisteína à cisteína.

São encontrados predominantemente em alimentos vegetais e derivados de origem animal. Carnes, grãos integrais, vegetais e nozes são as melhores fontes. Cozimento, processamento de alimentos e armazenamento podem reduzir a disponibilidade de vitamina B6. Sua absorção ocorre no jejuno.

Concentrações reduzidas de vitamina B6 têm sido relatados na deficiência de B6, asma, diabetes, alcoolismo, doenças cardíacas, gravidez, lactação. Drogas como penicilamina, contraceptivos orais, disulfiram, teofilina, isoniazida, podem causar depleção de B6 em alguns casos. A deficiência de vitamina B6/B12 pode levar a elevações nas concentrações da homocisteína plasmática.

Em humanos, o status da vitamina B6 é melhor avaliado pelos níveis plasmáticos de PLP (piridoxal 5 fosfato). A determinação da PLP, coenzima ativa da vitamina B6, pode ser obtida por Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).

Vitamina B8

Código Tabela TUSS: 40322122

A vitamina B8 (biotina) presente nos alimentos encontra-se ligada a proteínas, degradadas por peptidases durante a digestão. O produto final deste processo sofre ação da enzima biotinidase para liberação da biotina. A deficiência de biotina é rara já que as necessidades diárias são baixas e supridas geralmente por uma dieta comum, mas pode ser observada na presença de doenças genéticas, como a deficiência de biotinidase.

Vitamina B12

Código Tabela TUSS: 40316572

A Vitamina B12 tem papel importante na hematopoiese, na função neuronal, no metabolismo do ácido fólico e na síntese adequada de DNA. Em humanos, é obtida somente de proteínas animais e requer Fator Intrínseco (FI) para absorção. A deficiência de vitamina B12 pode ocorrer por falta da secreção de FI pela mucosa gástrica (determinada pela atrofia da mucosa gástrica, resultando em anemia perniciosa) ou má absorção intestinal.

Apresenta-se diminuída na gastrite atrófica, gastrectomia, nas síndromes de má absorção (ressecção do intestino delgado, doença celíaca e espru tropical, cirurgia bariátrica), no alcoolismo, na deficiência de ferro e folato, no uso de medicamentos que podem levar a diminuição da absorção (metotrexato, pirimetamina, trimetropin, fenitoína, barbitúricos, contraceptivos orais, colchicina, metformina, aspirina, etc.), nas dietas vegetarianas estritas, gravidez, hemodiálise, mieloma múltiplo.

Concentrações séricas normais de vitamina B12 não afastam deficiência tecidual desta vitamina. O teste mais sensível para avaliar a deficiência celular de vitamina B12 é a dosagem do ácido metilmalônico. Se os sintomas clínicos sugerem a deficiência, dosagem de ácido metilmalônico e homocisteína - que se encontrarão elevadas - deve ser considerada, mesmo se concentrações de vitamina B12 estão normais.

Condições associadas a níveis aumentados de vitamina B12 incluem o tratamento de reposição, leucemia granulocítica crônica, insuficiência renal crônica, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, obesidade, doença pulmonar obstrutiva crônica, hepatopatias, ingestão de vitamina C, vitamina A ou estrógenos.

Vitamina C

Código Tabela TUSS: 40301060

A vitamina C (ácido ascórbico) é um antioxidante essencial para processos enzimáticos, produção de hormônios esteroides corticais adrenais, formação de colágeno e metabolismo da tirosina, lípidios e folato. A deficiência prolongada de vitamina C leva ao desenvolvimento do escorbuto, uma doença caracterizada pela incapacidade de formação de substância intracelular no tecido conjuntivo, que pode manifestar-se 60 a 90 dias após a privação desse oligoelemento.

A necessidade de vitamina C pode ser aumentada pelo uso de aspirina, contraceptivos orais, tetraciclina, barbitúricos e uma variedade de outras medicações, além de contato com metais pesados, nitrosaminas e paraldeído. Estresse psicológico e idade avançada também podem aumentar essa necessidade. Níveis baixos também são encontrados em pacientes com sepse, pós-operatório, AIDS, na síndrome do desconforto respiratório, tabagismo, Doença de Addison, cirrose, grandes queimados e pancreatite.

A hipervitaminose C pode induzir uricosúria, aumentando o risco de formação de cálculos renais, e em indivíduos com deficiência de glicose-6-fostato desidrogenase pode aumentar a fragilidade das hemácias.

A determinação por HPLC é o método de escolha.

Vitamina E

Código Tabela TUSS: 40302610

É uma vitamina lipossolúvel antioxidante que previne danos nas membranas celulares por radicais livres. Sua estrutura ocorre, naturalmente, sob a forma de quatro tocoferóis e quatro tocotrienóis (alfa, beta, gama e delta). A sua forma mais ativa é o alfatocoferol.

A deficiência de vitamina E por inadequada ingestão raramente ocorre em adultos normais. Mas por ser uma vitamina lipossolúvel, sua deficiência pode ser causada por má absorção, particularmente em crianças prematuras, crianças com atresia biliar ou fibrose cística (colestase intrahepática crônica). Outras causas são pancreatite, ressecções intestinais, etilismo, cirrose hepática, uso de anticonvulsivante, colestiramina, óleos minerais e contraceptivos orais.

A suplementação com elevadas doses de vitamina E pode significativamente prejudicar a absorção de vitamina D e vitamina K. Coletas sem jejum podem apresentar resultados

elevados.

Vitamina K

Código Tabela TUSS: 40302849

A vitamina K é essencial para a síntese hepática dos fatores de coagulação II, VII, IX e X. O composto K1 ou filoquinona é um dos compostos de vitamina K. Estes compostos são lipossolúveis e, depois de absorvidos, depositam-se principalmente no fígado. A hipovitaminose K pode ocorrer quando há restrição dietética da vitamina, má absorção de lípidios, modificações da flora intestinal (diarreia persistente, administração prolongada de antibióticos), doenças hepáticas ou tratamento com anticoagulantes. A deficiência de vitamina K caracteriza-se por hemorragias decorrentes da deficiência de síntese de fatores da coagulação.

Widal, Reação de Febre Tifoide

Código Tabela TUSS: 40307891

Teste de sorologia útil no diagnóstico da febre tifoide e febre paratifoide. A febre tifoide é uma doença causada pela *Salmonella typhi*, e a febre paratifoide pelas *Salmonella paratyphi* A, B e C. Manifestam-se com febre, cefaléia, alterações gastrointestinais, esplenomegalia, erupções cutâneas, astenia e prostração. O desenvolvimento de anticorpos ocorre em 25% a 100% dos casos, dependendo da gravidade da doença e da época da coleta da amostra. Aglutininas anti-O são as primeiras a surgir, por volta do 10º dia de doença, e desaparecem em 30 dias. As aglutininas anti-H surgem no fim da segunda semana com títulos ascendentes até 30 dias, quando começam a declinar. A queda é lenta e podem persistir por anos. Diante de um quadro clínico sugestivo, a positividade das aglutininas anti-O é o dado de maior valor diagnóstico. A sorologia possui maior valor diagnóstico quando são coletadas duas amostras (fase aguda e convalescença), onde aumento nos títulos em quatro vezes é sugestivo da infecção. Em áreas endêmicas, o valor diagnóstico de uma amostra é menor, sendo considerado a presença de títulos iguais ou maiores que 1:160 como indicativos de infecção aguda. No caso da ocorrência de títulos baixos, sugere-se a repetição da reação após uma semana. Falso-negativos podem ocorrer na presença de perfuração intestinal, uso de antibióticos ou corticoides.

Yersinia Enterocolitica, Cultura

Código Tabela TUSS: 40310124

A *Yersinia enterocolitica* é transmitida por água, leite e alimentos. Inúmeros animais são reservatórios: cães, carneiro, porcos e gatos. A transfusão de sangue pode também transmitir a doença. Manifesta-se com febre, diarreia, linfadenite mesentérica, dor abdominal, ileíte terminal e ocasionalmente disenteria. Pode ainda evoluir com artrite e abscesso hepático. A cultura em meios especiais de fezes recentes confirma a suspeita diagnóstica.

DROGAS TERAPÊUTICAS

Ácido Valproico

Código Tabela TUSS: 40301168

O ácido valproico é um anticonvulsivante que também tem sido utilizado no tratamento do transtorno bipolar e na profilaxia da enxaqueca. Sua dosagem é útil na monitorização dos níveis terapêuticos e toxicidade. Cerca de 90% da droga se liga à albumina, com pico plasmático em 1 a 8 horas e meia vida de 6 a 16 horas. Estado de equilíbrio ocorre após 3 dias de uso do medicamento. Alguns pacientes necessitam de níveis séricos superiores aos valores de referência para o controle das convulsões. A principal causa de níveis baixos é a não aderência ao tratamento. Seu metabolismo é hepático (95%), sendo que drogas que induzem o citocromo P-450, como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e primidona, reduzem seus níveis. O ácido valproico aumenta os níveis de lamotrigina e

fenobarbital. Valores acima de 200 mcg/mL são considerados tóxicos. Pacientes com hipoalbuminemia podem apresentar sinais de toxicidade mesmo com níveis normais.

Amiodarona e Metabólito – Dosagem

Código Tabela TUSS: 40301303

Amiodarona é um agente antiarrítmico de eliminação prolongada, convertido a N-desetil-amiodarona, seu principal metabólito ativo. A dosagem de amiodarona é útil na monitorização terapêutica, na investigação de possível toxicidade e na avaliação de aderência ao tratamento.

Bromazepam

Código Tabela TUSS: 40301745

Bromazepam é um benzodiazepínico usado como hipnótico, ansiolítico e miorelaxante. Seu pico plasmático ocorre em 2 horas após absorção, estando 70% da droga ligada às proteínas plasmáticas. Apresenta meia-vida de 20 horas e metabolismo hepático, sendo sua depuração influenciada por drogas que alteram o sistema microsomal hepático. A coleta ideal deve ser realizada imediatamente antes da administração da próxima dose do medicamento ou conforme orientação médica.

Carbamazepina

Código Tabela TUSS: 40301435

A carbamazepina é um anticonvulsivante também usado para tratamento de neuralgias e neuropatia diabética. Sua dosagem é útil para monitorização dos níveis terapêuticos e avaliação de toxicidade. O pico plasmático ocorre em 6 horas, estando 75% da droga ligada a proteínas. É metabolizada no fígado e apresenta meia-vida de 12 a 40 horas. Pode levar à indução das enzimas hepáticas e consequente aumento da depuração de outras drogas, bem como dela própria. Essa auto-indução é responsável pela diminuição da meia-vida da droga após 6 semanas de tratamento. Cerca de 3 a 7 dias são necessários para que ocorra o estado de equilíbrio. A principal causa de níveis baixos é a não adesão ao tratamento. Drogas como fenitoína, fenobarbital e primidona podem reduzir os níveis da carbamazepina. Algumas drogas podem elevar os níveis séricos da carbamazepina, como ácido valproico, cimetidina, eritromicina, isoniazida, fluoxetina, propoxifeno e verapamil. Toxicidade ocorre com níveis acima de 12 mcg/mL. Sua dosagem não detecta a oxcarbazepina.

Ciclosporina

Código Tabela TUSS: 40301486

A ciclosporina (Sandimmun ou Sigmasporim) é utilizada como imunossupressor especialmente em transplantados. A monitorização dos seus níveis sanguíneos é imperativa, tendo em vista sua farmacocinética complexa. É um polipeptídeo cíclico, derivado de um fungo, o *Tolypocladium inflatum*. Atinge pico de concentração entre 2 e 6 horas após dose oral, com meia-vida de 8 a 24 h. O tempo necessário para atingir níveis estáveis é de 2 a 6 dias. A ciclosporina pode apresentar toxicidade renal. A creatinina começa a se elevar 3 a 7 dias após aumento da ciclosporina plasmática e cai 2 a 14 dias após sua redução. Drogas que aumentam nível da ciclosporina: corticoides, cimetidina, ranitidina, danazol, diltiazem, testosterona, anfotericina B, eritromicina, nicardipina, cetoconazol, anticoncepcionais, furosemida, amiodarona, warfarin, metoclopramida, etanol. Drogas que diminuem nível da ciclosporina: fenobarbital, carbamazepina, ácido valproico, fenitoína, primidona, rifampicina, isoniazida, sulfametoxazol, trimetoprima.

CLOBAZAN

Código Tabela TUSS: 40301745

Exame destinado à monitorização dos níveis séricos de Clobazam, utilizado como terapia adjuvante para crises convulsivas parciais e generalizadas refratárias e terapia intermitente (por exemplo, crises catameniais). Também é usado como hipnótico, ansiolítico e miorelaxante. Alguns autores sugerem que a dosagem de clobazam deva

ser reservada para situações específicas como uso concomitante de fenitoína, tratamento com múltiplos anticonvulsivantes, alteração da função hepática ou renal, e não aderência ao tratamento. Outros afirmam que a monitorização é raramente necessária já que o medicamento não costuma ser utilizado por períodos longos.

Clonazepam

Código Tabela TUSS: 40301745

O Clonazepam é indicado como ansiolítico e antiepiléptico. A quantificação sérica é realizada para auxiliar o clínico a estabelecer um esquema de dosagem que proporcione a concentração ótima para cada paciente considerado individualmente.

Clozapina

Código Tabela TUSS: 40321754

A clozapina é um antipsicótico atípico utilizado no tratamento de esquizofrenia e transtornos esquizoafetivos. Pacientes em uso de clozapina devem ser acompanhados com hemogramas seriados devido ao risco de agranulocitose. A dosagem de clozapina é útil na monitorização de aderência ao tratamento e pode auxiliar na obtenção dos níveis plasmáticos desejados.

Diazepam

Código Tabela TUSS: 40301745

Medicamento utilizado no tratamento da ansiedade, em crises convulsivas, na desintoxicação alcoólica, e indução anestésica. A quantificação sérica é realizada para auxiliar o clínico a estabelecer um esquema de dosagem que proporcione a concentração ótima para cada paciente individualmente.

Difenilhidantoína - Fenitoína

Código Tabela TUSS: 40301826

A difenil-hidantoína ou fenitoína (Epelin, Hidantal) é utilizada como anticonvulsivante. Sua dosagem é útil para a monitorização dos níveis terapêuticos e avaliação de toxicidade. Cerca de 90% da fenitoína circula ligada às proteínas plasmáticas com meia-vida de 20 a 40 horas (10 horas em crianças). O metabolismo é hepático, e o estado de equilíbrio é alcançado em 1 a 5 semanas. A principal causa de níveis baixos é a não aderência ao tratamento. A absorção da droga pode ser mais baixa em menores de um ano de idade e quando há uso concomitante de antiácidos e fenobarbital. Crianças e alguns adultos podem ter metabolismo hepático mais rápido, o que resulta em níveis séricos mais baixos. Gravidez, doenças virais, dieta enteral, etilismo e algumas drogas (carbamazepina, ácido fólico, oxacilina, nitrofurantoína, cimetidina, warfarin, ácido valproico) podem diminuir níveis da fenitoína. Níveis elevados podem decorrer de interação com outras drogas: cimetidina, etanol, fenilbutazona, ibuprofeno, amiodarona, imipramina, miconazol, metronidazol, nifedipina, isoniazida e trimetoprima. A fenitoína pode diminuir níveis de várias drogas: ácido valproico, carbamazepina, primidona, corticoides, cloranfenicol, doxiciclina, lamotrigina, warfarin e ciclosporina.

Digoxina

Código Tabela TUSS: 40301753

É um digitálico utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca sistólica e no controle de distúrbios do ritmo cardíaco. A dosagem deve ser realizada 6 horas após a última dose do medicamento, sendo útil para prevenir toxicidade. Cerca de 25% da digoxina encontra-se ligada às proteínas plasmáticas com meia-vida de 20 a 60 horas, se a função renal estiver normal. O estado de equilíbrio é alcançado em cinco dias. A toxicidade pelo digital pode ocorrer mesmo em níveis terapêuticos quando há hipocalemia, hipomagnesemia, alcalose, hipercalcemia. Alguns compostos endógenos e exógenos têm sido descritos como capazes de apresentar reatividade cruzada com a digoxina, particularmente em pacientes portadores de insuficiência renal ou hepática, gestantes e neonatos. Quinidina, verapamil e amiodarona podem elevar os níveis séricos da digoxina. Níveis baixos podem ser encontrados nas tireoidopatias e na diminuição do fluxo

mesentérico. Algumas drogas diminuem a absorção da digoxina: metoclopramida, colestiramina, antiácidos, laxativos e fenitoína. Drogas que aumentam níveis de digoxina: indometacina, diltiazem, eritromicina, itraconazol, espironolactona. Ressalta-se que sua dosagem não detecta a digitoxina.

Fenobarbital

Código Tabela TUSS: 40301834

O fenobarbital (Edhanol, Gardenal) é utilizado como anticonvulsivante. Sua dosagem é útil para monitorização dos níveis terapêuticos e avaliação de toxicidade. Pico plasmático ocorre em 2 a 4 horas após absorção. Apresenta meia-vida de 40 a 70 horas em crianças e de 50 a 120 horas em adultos, sendo que 50% da droga encontra-se ligada às proteínas plasmáticas. Possui metabolismo hepático, sendo um indutor enzimático potente. Cerca de 8 a 25 dias são necessários para que níveis séricos se estabilizem. A principal causa de níveis baixos é a não adesão ao tratamento. Interações medicamentosas com antipsicóticos, cloranfenicol, acetazolamida, fenitoína e piridoxina podem reduzir os níveis do fenobarbital. Crianças e alguns adultos podem ter metabolismo hepático da droga acelerado. Níveis elevados podem ocorrer quando há uso concomitante de ácido valproico, fenitoína e furosemida, nas hepatopatias e na insuficiência renal. O fenobarbital pode reduzir os níveis de fenitoína, teofilina, ciclosporina, cimetidina, warfarin, anticoncepcionais orais, vitamina D, ácido valproico, carbamazepina e oxcarbazepina.

Gabapentina

A gabapentina (Neurotin, Progresse) é uma droga utilizada como anticonvulsivante complementar no tratamento de crises convulsivas parciais, algumas neuralgias e doenças psiquiátricas. Sua absorção não é influenciada pela alimentação, estando menos de 3% da droga ligada às proteínas plasmáticas. A meia-vida é de 5 a 8 horas, sendo eliminada predominantemente pelos rins, por filtração glomerular. Antiácidos podem diminuir sua absorção. A gabapentina pode diminuir os níveis plasmáticos da fenitoína.

Haloperidol

Código Tabela TUSS: 40321193

A dosagem do antipsicótico Haloperidol pode ser utilizada para sua monitorização terapêutica, na avaliação de toxicidade e de reações adversas, e na investigação de alterações associadas a interações medicamentosas.

Lamotrigina

Código Tabela TUSS: 40316238

A lamotrigina é um anticonvulsivante complementar no tratamento de crises convulsivas tônico-clônicas e parciais complexas. Indicada no tratamento de transtorno bipolar e dor pós-operatória.

Estudos in vitro sugerem que a lamotrigina inibe os canais de sódio sensíveis à diferença de potencial, estabilizando as membranas neuronais e, conseqüentemente, modulando a transmissão

pré-sináptica, por diminuir a liberação de aminoácidos excitatórios, especialmente o glutamato, que desempenha um papel fundamental no desencadeamento de crises epiléticas.

Sua dosagem é útil para a monitorização dos níveis terapêuticos e tóxicos. Apresenta pico sérico 5 horas após sua absorção, com meia-vida de 23 a 72 horas (menor em crianças). Cerca de 55% da droga está ligada às proteínas plasmáticas. O ácido valproico inibe o metabolismo desta droga, podendo causar níveis elevados. Drogas que induzem o sistema microsomal podem diminuir seus níveis (ex: carbamazepina, fenobarbital). Quadro de hipersensibilidade cutânea pode ocorrer independentemente do nível sérico.

Lítio

Código Tabela TUSS: 40302229

Os sais de lítio são largamente utilizados no transtorno bipolar e outros distúrbios



psiquiátricos. Sua dosagem é útil para monitorização dos níveis terapêuticos e avaliação de toxicidade. A coleta deve ser realizada 12 h após a última dose. Apresenta pico plasmático 2 h após a absorção (4 h em caso de preparações de liberação lenta), com meia-vida de 18 a 24 h. O estado de equilíbrio ocorre em 90 a 120 h. A depuração da droga aumenta na gravidez, na reposição de sódio, no uso de acetazolamida, teofilina e cafeína. Os níveis aumentam na insuficiência renal, desidratação, hiponatremia, uso de diuréticos, inibidores da ECA, haloperidol, clorpromazina e anti-inflamatórios não esteroides. Pode causar diminuição de T4 e elevação do TSH transitória.

#### Nitrazepam

Código Tabela TUSS: 40301745

O Nitrazepam é um benzodiazepínico usado no tratamento da insônia, de crises convulsivas mioclônicas e em espasmos musculares. Sua dosagem é útil para monitorização dos níveis terapêuticos e avaliação de toxicidade. Apresenta meia-vida de 18 a 57 horas. Intoxicações graves podem levar ao coma, depressão cardiorrespiratória e apneia. Uso de anticoncepcional oral pode reduzir sua depuração.

#### Oxcarbazepina

Código Tabela TUSS: 40302288

A oxcarbazepina (Auran, Trileptal), um análogo da carbamazepina, é um anticonvulsivante.

Apresenta meia-vida de 2 horas, sendo que seu metabólito ativo tem meia-vida de 9 horas. Sua dosagem é útil para monitorização dos níveis terapêuticos e avaliação de toxicidade. Concentrações estáveis ocorrem pós 2 a 3 dias de uso, estando 40% da droga ligada às proteínas plasmáticas. Apresenta eliminação principalmente renal.

A oxcarbazepina pode aumentar os níveis de anticoncepcionais orais e lamotrigina. A fenitoína, o ácido valproico e o verapamil podem reduzir os níveis de oxcarbazepina e seus metabólitos. Não é recomendado o uso concomitante com Inibidores de Monoamina Oxidase (IMAO).

A oxcarbazepina e o seu metabólito ativo, o DMH, são excretados no leite materno. A oxcarbazepina pode atravessar a placenta durante a gestação.

Os principais efeitos colaterais decorrem da ação no Sistema Nervoso Central, como enjoos, tonturas, ataxia, cefaléia, diarreia, náuseas, vômitos e anorexia. A oxcarbazepina pode causar hiponatremia.

#### Paracetamol

Código Tabela TUSS: 40301036

Paracetamol é um analgésico e antipirético seguro e efetivo, amplamente disponível como componente único ou em combinações com outras substâncias em diversas medicações. Apesar de ser seguro quando utilizado corretamente, o paracetamol é uma causa comum de intoxicação, seja por superdosagem aguda ou ingestão excessiva repetida. Intoxicação involuntária pode ocorrer pelo uso concomitante de diversos medicamentos contendo paracetamol. Intoxicação grave resulta em lesão hepática que pode progredir para falência fulminante.

#### Primidona

Código Tabela TUSS: 40302334

A Primidona é um anticonvulsivante utilizado nas crises convulsivas tônico-clônicas e parciais. Seu metabolismo é hepático, sendo seu principal metabólito ativo o fenobarbital, que também deve ser monitorado durante o uso da Primidona. Após sua absorção, o pico plasmático ocorre em 3 a 6 horas. Apresenta meia-vida de 4 a 12 horas, estando 20 a 30 % da droga ligada às proteínas plasmáticas. A Primidona e seus metabólitos são indutores enzimáticos. Pacientes metabolizadores rápidos apresentam meia-vida mais curta da droga. A Primidona diminui os níveis de anticoagulantes e anticoncepcionais orais. Pacientes com insuficiência renal, em uso de ácido valproico e clonazepam tendem a apresentar níveis mais elevados de Primidona. A razão

Fenobarbital/Primidona ótima é de 2,5, podendo ser mais alta se o paciente estiver usando outros anticonvulsivantes.

#### Risperidona

Risperidona é um medicamento antipsicótico convertido pela CYP2D6 a 9-hidroxi-risperidona, seu principal metabólito ativo. A concentração sérica de risperidona pode ser reduzida pelo uso concomitante de carbamazepina ou fenitoína, e aumentada por medicamentos como fluoxetina e paroxetina.

#### Sirolimus

Código Tabela TUSS: 40321568

Sirolimus é um potente imunossupressor utilizado na prevenção de episódios de rejeição aguda em pacientes transplantados. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da progressão do ciclo celular estimulado pela interleucina-2. Devido ao estreito intervalo terapêutico, é indicada a monitorização da concentração sanguínea de Sirolimus. A Cromatografia Líquida Acoplada a Espectrometria de Massas é considerada um método padrão-ouro para a dosagem de sua concentração em sangue total.

#### Tacrolimus

Código Tabela TUSS: 40302458

O Tacrolimus (Prograf), formalmente chamado de FK506, é um antibiótico macrolídeo com propriedades imunossupressoras. É utilizado para suprimir a rejeição de transplante de órgãos autólogos. Tacrolimus pode causar neurotoxicidade e nefrotoxicidade, particularmente quando mantido em dose elevada. A monitorização da concentração de Tacrolimus no sangue é útil para ajuste de dose e obtenção de imunossupressão ótima com mínima toxicidade.

#### Topiramato

Código Tabela TUSS: 40316238

O Topiramato é um medicamento utilizado no tratamento da epilepsia e, em psiquiatria, no tratamento do transtorno bipolar e no controle de impulsos. Ele pode reduzir a concentração sérica de bicarbonato por inibir a anidrase carbônica e aumentar a perda renal de bicarbonato, levando a acidose metabólica. Os efeitos colaterais de seu uso são disfunção cognitiva, parestesias, sedação, tontura, fadiga, perda de peso, diarreia, urolitíase e hipertermia.

#### Tricíclicos, Antidepressivos

Código Tabela TUSS: 40301370

Amitriptilina (Tryptanol, Limbitrol), clomipramina (Anafranil), imipramina (Tofranil) e nortriptilina (Pamelor) são drogas amplamente usadas como antidepressivos. Suas dosagens são úteis para monitorização dos níveis terapêuticos e avaliação de toxicidade, uma vez que apresentam janela terapêutica estreita. Os níveis estão estáveis após 2 a 3 semanas de uso das drogas. O pico plasmático ocorre 4 a 8 horas após absorção. A coleta deve ser realizada 12 horas após a última dose. A amitriptilina possui meia-vida de 20 a 40 horas. A imipramina possui meia-vida de 5 a 24 horas. A desipramina é um metabólito da imipramina com meia-vida maior (20 a 90 horas). A nortriptilina, principal metabólito da amitriptilina, possui meia-vida de 20 a 60 horas. Níveis elevados podem advir de interações medicamentosas: hidrocortisona, neurolépticos, cimetidina e anticoncepcionais orais. Os níveis podem ser diminuídos pelo uso de barbitúricos e tabaco. Indivíduos negros tendem a ter níveis mais elevados da droga. Níveis plasmáticos terapêuticos podem não se correlacionar com a efetividade do tratamento.

#### Vigabatrina

Código Tabela TUSS: 40321681

A vigabatrina é um anticonvulsivante análogo estrutural do ácido gama-aminobutírico (GABA). Apresenta meia-vida de 5 a 8 horas, sendo excretada principalmente pela urina. A vigabatrina reduz em cerca de 20% as concentrações plasmáticas da fenitoína

## Drogas de Abuso

### Anfetaminas

Código Tabela TUSS: 40316238

O termo anfetaminas engloba várias drogas, sendo a anfetamina e a metanfetamina (derivado n-metil da anfetamina) estimulantes do Sistema Nervoso Central. A metanfetamina é excretada inalterada na urina (44%) com uma pequena fração de anfetamina (6%). O imunoensaio utilizado no teste de triagem detecta anfetamina e metanfetamina na urina, fornecendo resultados qualitativos. Os resultados dos testes de triagem se tornam positivos dentro de 3 horas após o uso de anfetamina ou metanfetamina, e a positividade persiste por 24 a 48 horas. Descongestionantes nasais contendo efedrina, fenilpropanolamina, e outras drogas lícitas (fenfluramina, clorpromazina, metoxifenamina, quinacrina, ranitidina, isometeptina e procaína) também podem produzir resultados positivos nos testes de triagem de anfetaminas. Teste positivo também ocorre com o consumo de MDMA (Ecstasy). Os métodos cromatográficos usados como testes confirmatórios (HPLC, GC/MS) podem separar especificamente os metabólitos, sendo a GC/MS o método confirmatório mais fidedigno.

### Canabinoides

Código Tabela TUSS: 40322092

O delta-9-tetrahidrocannabinol (9-THC) é o ingrediente psicoativo primário presente na planta *Cannabis sativa*, consumida como droga de abuso na forma de maconha e haxixe. O 11-nor-9-carboxi-delta-9-THC (9-carboxiTHC), principal derivado, tem sua concentração na urina influenciada pela dose de 9-THC absorvida, frequência do uso, tempo de coleta após a última exposição, concentração de 9-THC armazenado no tecido adiposo e quantidade de líquidos ingerida antes da coleta. No uso ocasional (menos de duas vezes por semana), as amostras geralmente são positivas por 1 a 3 dias após o consumo. Nos pacientes em uso crônico (duas vezes por semana ou mais), espera-se encontrar amostras de urina positivas continuamente. O pico das concentrações urinárias após uso da maconha ocorre entre 7 e 14 horas, sendo dependente da concentração da droga e de características individuais do usuário. Os métodos cromatográficos (HPLC, GC/MS) estão indicados para confirmação dos resultados positivos no teste de triagem.

### Cocaína

Código Tabela TUSS: 40316238

A cocaína (metilbenzoilecgonina) é um alcaloide estimulante do Sistema Nervoso Central (SNC). Por via intra-nasal, 80% da droga é absorvida e seu pico plasmático é alcançado em 30 a 40 minutos. A meia-vida é de 5 horas e independente da via de administração. A cocaína é extensamente metabolizada no fígado e pelas esterases plasmáticas e apenas 1% da dose é excretada inalterada na urina. A benzoilecgonina é o principal metabólito encontrado na urina (40%). O imunoensaio utilizado no teste de triagem detecta a benzoilecgonina 4 horas após a inalação, possibilitando sua detecção por 24 a 48 horas, e fornecendo resultados qualitativos. Os métodos cromatográficos usados como testes confirmatórios (HPLC, GC/MS) podem separar especificamente os metabólitos, sendo a GC/MS o método confirmatório mais fidedigno.

### Drogas de Abuso no Cabelo

O cabelo é um dos tipos de amostras biológicas utilizadas para pesquisa de drogas de abuso. Nesta matriz analítica, o consumo de drogas leva de 5 a 7 dias para tornar-se detectável e este período poderá se estender por aproximadamente 90 ou 180 dias, conforme a natureza e tamanho da amostra coletada. O Teste possui parâmetros quantitativos.

### Etanol Sérico e Urinário

Código Tabela TUSS: 40313140

O etanol ou álcool etílico é uma das substâncias químicas mais consumidas no mundo e o uso abusivo é um grave problema de saúde pública.

A principal via de absorção é a oral, e a mais importante manifestação da intoxicação pelo etanol é a depressão do Sistema Nervoso Central.

A intoxicação aguda provoca alterações digestivas e nervosas, enquanto a intoxicação crônica provoca alterações digestivas, hepáticas, cardiovasculares, sanguíneas, endócrinas e psíquicas.

O tipo de bebida alcoólica, a concentração do etanol, o ritmo de ingestão e a presença de alimentos no trato gastrointestinal podem alterar a taxa de absorção.

Fenciclidina

Código Tabela TUSS: 40311406

Fenciclidina é um agente anestésico que possui propriedades alucinógenas, sendo conhecida como "pó de anjo". Após ser fumada, o tempo de detecção é de 5 a 15 minutos no soro e de aproximadamente oito dias na urina. Há relatos na literatura de resultados falso-positivos devido ao uso de venlafaxina.

Opiáceos

Código Tabela TUSS: 40321991

Morfina, codeína e derivados semissintéticos da morfina pertencem à classe de drogas chamadas opiáceos. O imunoensaio utilizado no teste de triagem detecta codeína e morfina nas formas livres e conjugadas, mas não é capaz de diferenciá-las, fornecendo resultado qualitativo. Outros narcóticos detectados pelo imunoensaio incluem dihidrocodeína, dihidromorfina e hidromorfina, meperidina e antagonistas de narcóticos (nalorfina). Resultados falso-positivos determinados pelo uso de ofloxacina são descritos. A morfina decorrente do uso de heroína pode ser detectada por 2 a 4 dias após a última dose. Geralmente, resultados positivos são obtidos por 48 a 72 horas após uso de opioides. Os métodos cromatográficos (HPLC, GC/MS) utilizados para confirmação dos resultados positivos podem diferenciar os metabólitos, sendo a GC/MS o método confirmatório mais fidedigno

TOXICOLOGIA

2,5 - Hexanodiona Urinária

Código Tabela TUSS: 40311236

O n-Hexano é um hidrocarboneto amplamente utilizado em diversos processos industriais como solvente orgânico na preparação de tintas, colas, extração de óleos vegetais, bem como diluente na produção de plásticos e borrachas, entre outras aplicações. Após o processo de biotransformação, o principal produto excretado na urina de indivíduos expostos ocupacionalmente ao n-hexano é a 2,5 hexanodiona. O n-hexano é prontamente absorvido por qualquer via, mas a intoxicação comumente ocorre pela inalação de seus vapores nas exposições ocupacionais ou quando é usado como droga de abuso. Pode produzir neuropatia periférica, e nas intoxicações graves: fraqueza, perda de peso, anorexia e câibras nas extremidades dos músculos inferiores

Acetona Sérica e Urinária

Código Tabela TUSS: 40301052

A acetona é usada principalmente como solvente. Apresenta-se como líquido volátil e de odor característico. A absorção ocorre pelas vias inalatória, oral e cutânea.

Níveis elevados de acetona podem ser encontrados na exposição ocupacional à acetona e ao isopropanol, na cetoacidose diabética e no jejum prolongado. Na exposição ocupacional à acetona, cerca de 70%

da concentração inalada é rapidamente absorvida pelo trato respiratório. Apresenta efeitos tóxicos sobre o sistema nervoso central, além de causar broncoespasmo, bradicardia e hipotermia.

Na ingestão, observam-se vômitos e diarreia. Podem ocorrer ainda, ataxia, irritação cutânea, depressão, intensa acidose, icterícia e tosse.

Pode ocorrer elevação da acetona no sangue dos pacientes em uso de propranolol, ácido ascórbico, levodopa, ácido valproico, fenilcetonas, pyridium e n-acetilcisteína, entre outros.

#### Ácido 2-Tio-Tiazolidina

A determinação da concentração urinária de ácido 2-tio-tiazolidina (TTCA) é utilizada para a monitorização biológica da exposição ocupacional a dissulfeto de carbono. A ingestão de vegetais crucíferos ou brássicas, como repolho, brócolis, couve, couve-flor e nabo, pode elevar os níveis urinários de TTCA.

#### Ácido Delta Aminolevulínico Urinário

Código Tabela TUSS: 40313018

A norma brasileira adota o ácido delta aminolevulínico urinário (ALA-U) como indicador biológico para a vigilância de trabalhadores expostos ao chumbo e recomenda iniciar as avaliações biológicas no mínimo um mês após o início da exposição. A ação nociva do chumbo no organismo é precocemente revelada pelos sinais decorrentes da alteração na síntese do heme, causada pela inibição de algumas enzimas envolvidas neste processo. A ligação do metal à enzima ácido aminolevulínico desidratase (ALA-D) provoca o acúmulo do ácido delta aminolevulínico (ALA) no sangue e na urina. Deste modo, a determinação da concentração do ácido delta aminolevulínico urinário (ALA-U) tem sido proposta para o monitoramento da exposição ocupacional ao chumbo, paralelamente aos níveis do metal no sangue (Pb-S).

#### Ácido Fenilglioxílico

Código Tabela TUSS: 40313034

A determinação dos ácidos mandélico e fenilglioxílico é realizada para a monitorização biológica de trabalhadores expostos a estireno. Níveis elevados destes metabólitos na urina indicam exposição ocupacional excessiva ao composto.

O estireno possui ação irritante na pele e mucosa e apresenta neurotoxicidade central e periférica, além de ser hepatotóxico e carcinogênico.

A relação Ácido Mandélico/Ácido Fenilglioxílico varia com a concentração ambiental, sendo maior em concentrações mais elevadas de estireno.

#### Ácido Hipúrico Urinário

Código Tabela TUSS: 40313042

O tolueno é um hidrocarboneto aromático com origem e produção nas indústrias petroquímica e siderúrgica. É um solvente com inúmeras aplicações na indústria, sendo constituinte importante na produção de resinas, tintas, tiner, colas, carvão, solvente para óleos, borracha natural e sintética. O tolueno está presente na gasolina e é lançado no meio ambiente como contaminante. Além disso é, o mais importante constituinte dos vapores de solventes utilizados como "inalantes" por usuários de drogas. No setor químico, o tolueno é matéria-prima para a síntese orgânica de fármacos, vinil tolueno, tolueno diisocianato, trinitrotolueno, antioxidantes, cloreto de benzoato, sacarina, cloramina T, entre outros.

O ácido hipúrico é o principal metabólito urinário do tolueno e é o indicador biológico de dose interna mais utilizado no Brasil. Sua concentração na urina coletada ao final da jornada de trabalho correlaciona-se com a exposição média no dia, quando avaliada em grupos de trabalhadores.

#### Ácido Mandélico

Código Tabela TUSS: 40313050

O ácido mandélico é um indicador biológico da exposição ocupacional ao estireno e ao etilbenzeno.

O estireno (feniletileno) é um solvente utilizado na produção de polímeros plásticos, borrachas e resinas, sendo neurotóxico e hepatotóxico. Apresenta metabolismo hepático, tendo como metabólitos principais o ácido mandélico (85%) e fenilglioxílico (10%). A excreção urinária desses metabólitos ocorre em duas etapas: 6 a 7 horas após a

exposição e 16 horas após o término da mesma. A relação ácido mandélico/ ácido fenilgloxílico varia com a concentração ambiental do estireno, sendo maior em concentrações mais elevadas deste.

O etilbenzeno é um intermediário químico de alto valor comercial, utilizado extensivamente nas indústrias química, petroquímica e farmacêutica, em diferentes aplicações, tais como solvente na fabricação de tintas e vernizes e como precursor de diversos outros produtos.

Ácido Metil-Hipúrico Urinário

Código Tabela TUSS: 40313069

O xileno é um hidrocarboneto aromático que produz depressão do Sistema Nervoso Central (SNC) e irrita pele e mucosas. É similar ao tolueno, mas acumula-se preferencialmente no cérebro e tecido adiposo. O xileno está presente no ambiente em geral, principalmente pela emissão de veículos automotores, devido à sua presença na gasolina. O xileno também é utilizado na produção de perfumes, formulações de praguicidas, produtos farmacêuticos e nas indústrias de tinta, de plástico, de borracha e de couro. O ácido metil-hipúrico representa mais de 95% da fração metabolizada do xileno. A determinação do ácido metil-hipúrico urinário é empregada na monitorização biológica de trabalhadores expostos ocupacionalmente ao solvente. Níveis elevados de ácido metil-hipúrico urinário indicam uma exposição ocupacional excessiva ao xileno.

Ácido Trans, Trans-Mucônico

Código Tabela TUSS: 40316793

O ácido trans, trans-mucônico urinário (ATTM) é o biomarcador de exposição adotado pela legislação brasileira para a monitorização da exposição ocupacional ao benzeno. O benzeno, o mais simples dos hidrocarbonetos aromáticos, é obtido da destilação do carvão mineral e do petróleo e apresenta-se como um líquido incolor e lipossolúvel.

O benzeno pode ser absorvido pelas vias cutânea e pulmonar. A biotransformação do benzeno em ácido trans, trans-mucônico atinge seu pico em 5 horas após o início da exposição.

Alguns fatores são capazes de alterar a excreção urinária do ATTM e constituem, portanto, limitações do uso deste metabólito na avaliação da exposição benzênica. São eles: a co-exposição a outros solventes como o tolueno, a dieta (o ATTM é formado na biotransformação do aditivo alimentar sorbital, que pode ser utilizado como umectante em alimentos que necessitam conservar a umidade e edulcorante em bolos, pães, balas, chocolates, sucos, geleias, chicletes e outros confeitos dietéticos), e o tabagismo (o tabaco pode aumentar em até oito vezes a quantidade de ATTM excretado na urina quando comparada à de indivíduos não-fumantes). As principais fontes de exposição ocupacional ao benzeno são siderurgias, indústrias petroquímicas, indústrias químicas, laboratórios de análise química e postos de combustíveis.

Ácido Tricloroacético Urinário

Código Tabela TUSS: 40313280

Da linha de clorados, o Brasil consome basicamente tricloroetileno, cloreto de metileno e percloroetileno, em aplicações diversas. Em decorrência do uso industrial, tanto o tricloroetileno como o percloroetileno encontram-se amplamente distribuídos nos diferentes compartimentos do meio ambiente, e são detectados em água de chuva, águas superficiais e subterrâneas e alimentos, possíveis fontes de exposição para a população geral. As principais vias de introdução na exposição ocupacional são a pulmonar e a dérmica. Após sua rápida absorção, esses toxicantes são distribuídos particularmente para o fígado, rim, sistema cardiovascular, Sistema Nervoso Central e tecido adiposo. Tricloroetano, tricloroetileno e percloroetileno apresentam o ácido tricloroacético (TCA) como produto de biotransformação comum, o qual pode ser utilizado como indicador biológico de dose interna na exposição a estes compostos.

Alumínio Sérico e Urinário

Código Tabela TUSS: 40301273 | 40313190

O alumínio é um elemento não essencial, utilizado como antiácido estomacal e agente quelante de fosfato para pacientes em diálise. As vias de absorção são: inalatória, oral, dérmica e parenteral (principalmente em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, devido à presença de alumínio nas soluções).

Os rins são a principal via de eliminação de alumínio derivado da ingestão. Os principais efeitos tóxicos afetam o Sistema Nervoso Central e o metabolismo ósseo. O Ministério da Saúde define que o alumínio deve ser monitorado pelo menos uma vez ao ano nos serviços de hemodiálise.

Os valores de referência para pacientes em hemodiálise e para trabalhadores expostos não devem ser comparados, porque os compostos de alumínio não são os mesmos.

Cuidados na fase pré-analítica são fundamentais para evitar contaminação da amostra devido a partículas de poeira no ar e traços de alumínio provenientes da pele do paciente ou do tipo de recipiente utilizado. Recipientes de vidro são contraindicados devido à presença de óxido de alumínio.

Arsênico Sangue e Urina

Código Tabela TUSS: 40313190

Os compostos arseniacais são altamente tóxicos. A absorção ocorre pelas mucosas e o elemento se acumula no organismo. Nos ossos e cabelos, ficam retidos por longos períodos. Efeitos locais: irritação da pele e trato respiratório superior e mucosas, contato prolongado pode causar câncer de pele e perfuração do septo nasal. Efeitos sistêmicos: Neurite periférica, paralisia motora, pneumoconiose, distúrbios eritropoieticos e câncer de pele e pulmão. Compostos arseniacais são carcinogênicos, mutagênicos e teratogênicos.

A dosagem de arsênico na urina é um exame destinado principalmente à avaliação da exposição ocupacional a este elemento. As exposições ao arsênico no ambiente de trabalho normalmente são por compostos inorgânicos. Ele também aparece contaminando vários alimentos (especialmente peixes e crustáceos) e água. Deve-se sempre avaliar as fontes não ocupacionais e a dieta do trabalhador, para melhor correlacionar os níveis urinários do arsênico com a exposição ocupacional.

Cádmio Sangue e Urina

Código Tabela TUSS: 40313190

O potencial de exposição ao cádmio e seus compostos em ambiente de trabalho pode ocorrer em diversos setores. As exposições ocupacionais podem ocorrer em fundição e refino de zinco, chumbo e cobre, eletrodeposição, manufaturas de ligas de cádmio, pigmentos e estabilizadores de plásticos, produção de baterias níquel-cádmio e solda metálica que contenha cádmio. O cádmio é um agente tóxico cumulativo e sua meia vida biológica é de 10 a 30 anos. Pode ser absorvido pelo trato respiratório e pelo trato gastrointestinal. Acumula-se nos pulmões, fígado e rins, sendo muito lentamente excretado pela urina. A inalação de cádmio pode causar danos pulmonares e renais. A lesão renal leva

a distúrbios no metabolismo de cálcio e fósforo. Os alimentos e o cigarro constituem as principais fontes de exposição ao cádmio pela população em geral, exceto para os trabalhadores ocupacionalmente expostos em seus ambientes de trabalho.

Carboxihemoglobina

Código Tabela TUSS: 40313093

O monóxido de carbono (CO), considerado um dos gases mais nocivos, é causa frequente de intoxicações de origem ocupacional ou doméstica.

Apesar de existirem fontes naturais (atividade vulcânica, oxidação do metano, entre outras) e endógenas de CO (catabolismo do heme), as mais importantes fontes do ponto de vista toxicológico são as que resultam da atividade humana (queima de gasolina por veículos automotores). A fumaça resultante da queima do tabaco, assim como de

maconha, é importante fonte de exposição humana ao CO.

A carboxihemoglobina é utilizada na avaliação de exposição ao monóxido de carbono e ao diclorometano (cloreto de metileno). Sua ação tóxica advém da forte ligação química que o CO estabelece com o átomo de ferro da fração heme da hemoglobina, formando a carboxihemoglobina, pigmento anormal do sangue incapaz de transportar o oxigênio. A presença da carboxihemoglobina também dificulta a dissociação da oxihemoglobina presente, diminuindo ainda mais a disponibilidade de oxigênio nos tecidos. O diclorometano libera o CO no organismo por biotransformação e possui potencial mutagênico. As altas concentrações de carboxihemoglobina provocam hipóxia tecidual, estimulando a eritropoiese e causando uma elevação do hematócrito.

A meia-vida da carboxihemoglobina no organismo, em condições de repouso, é de cerca de 4 a 5 horas.

**Chumbo Sérico**

Código Tabela TUSS: 40313107

A determinação de chumbo no sangue é referida como o melhor indicador e o mais aceito para avaliação biológica da exposição ao metal. Níveis elevados de chumbo causam danos nos sistemas cardiovascular, nervoso, reprodutivo, hematológico e renal. Exposição ocupacional ocorre nas indústrias de petróleo, baterias, tintas, cerâmicas, tubulações, cabos, explosivos e quando da utilização de soldas e estruturas que contêm o chumbo como liga. É absorvido pelas vias respiratórias, digestiva e cutânea. A eliminação é principalmente urinária (cerca de 70%) e fecal (cerca de 10%). Apresenta efeito cumulativo no organismo e deposita-se nos ossos com uma meia-vida de cerca de 20 anos.

**Chumbo Urinário**

Código Tabela TUSS: 40313107

É considerado indicador biológico de exposição recente menos exato que o chumbo no sangue em função das flutuações de sua excreção. A NR-7 considera o chumbo urinário como indicador biológico para as exposições ao chumbo tetraetila (chumbo orgânico). Níveis elevados de chumbo causam danos nos sistemas cardiovascular, nervoso, reprodutivo, hematológico e renal. Exposição ocupacional ocorre nas indústrias de petróleo, baterias, tintas, cerâmicas, tubulações, cabos, explosivos e quando da utilização de soldas e estruturas que contêm o chumbo como liga. É absorvido pelas vias respiratórias, digestiva e cutânea. A eliminação é principalmente urinária (cerca de 70%) e fecal (cerca de 10%). Apresenta efeito cumulativo no organismo e deposita-se nos ossos com uma meia-vida de cerca de 20 anos.

**Cobalto**

Código Tabela TUSS: 40313190

A dosagem de cobalto em soro é útil na detecção de toxicidade e na monitorização do uso de próteses metálicas. Concentrações séricas elevadas podem ser observadas em caso de exposição ocupacional ou ambiental e em pacientes com próteses articulares contendo cobalto.

A dosagem de cobalto urinário é o indicador biológico mais recomendado para monitorar a exposição a cobalto no ambiente de trabalho. Uma vez absorvido pelo trato gastrointestinal ou pelo trato respiratório, o cobalto urinário é excretado principalmente pela urina (aproximadamente 80%). A eliminação urinária é caracterizada por uma fase rápida de poucos dias de duração e uma fase lenta (10%), com meia-vida biológica de 2 a 15 anos. A dosagem de cobalto também é útil na monitorização de pacientes com próteses articulares metálicas contendo cobalto.

**Cobre Sérico e Urinário**

Código Tabela TUSS: 40301567

O cobre sérico é utilizado juntamente com o cobre urinário e a ceruloplasmina no diagnóstico da Doença de Wilson, na monitorização de pacientes em nutrição parenteral



total ou enteral, no diagnóstico diferencial da cirrose biliar primária e da colangite esclerosante primária, e na avaliação da deficiência ou intoxicação por cobre. Cobre sérico e ceruloplasmina altos são encontrados na intoxicação por cobre, cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária. Cobre sérico baixo é encontrado na Doença de Wilson, desnutrição e Doença de Menkes (doença de herança recessiva ligada ao cromossomo X). Uso de estrógenos também eleva a ceruloplasmina e o cobre sérico, como observado em pacientes em uso de anticoncepcionais orais e grávidas. O cobre sérico se eleva durante o uso de ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína. Pode ser baixo nas situações de hipoproteïnemia (síndrome nefrótica, má-absorção, desnutrição). No caso de avaliação ocupacional, a interpretação dos resultados fica a critério médico, já que não está determinado o Índice Biológico Máximo Permitido (IBMP) na NR-7.

#### Colinesterase Plasmática

Código Tabela TUSS: 40313115

A atividade da pseudocolinesterase (benzocolinesterase ou colinesterase II ou colinesterase plasmática) é reduzida de forma mais rápida e intensa que a colinesterase eritrocitária, refletindo a exposição aguda aos organofosforados. Apresenta meia-vida de 8 dias, tendo pouco valor nas intoxicações crônicas. A recuperação da atividade da pseudocolinesterase nas intoxicações por carbamatos ocorre após 24 horas. Na intoxicação por organofosforados, inicia-se em 72 horas.

Pacientes com formas atípicas da enzima pseudocolinesterase, com baixa atividade enzimática, podem apresentar predisposição à apneia após uso de relaxantes musculares.

Outras condições também cursam com diminuição da pseudocolinesterase: gravidez, hipocolesterolemia, desnutrição, hepatite, cirrose hepática, tuberculose, tromboembolismo pulmonar, choque, distrofia muscular, infecções agudas, pós-operatórios, doença renal crônica, insuficiência cardíaca congestiva, policitemias, artrite reumatoide, hipoproteïnemia, plasmaférese, uso de medicamentos.

Algumas condições cursam com aumento da pseudocolinesterase: hipercolesterolemia, obesidade, hipertrigliceridemia, hipertireoidismo, diabetes, polineurites, parkinsonismo, transfusão de hemácias e plasma, hemocromatose, síndrome nefrótica, doenças psiquiátricas, tireotoxicose, uso de benzodiazepínicos, androgênios, antibióticos e insulina.

#### Cromo Sérico e Urinário

Código Tabela TUSS: 40313310

O cromo é irritante e corrosivo para pele e mucosas, devido a sua capacidade de desnaturar proteínas e ácidos nucleicos. A exposição ocupacional pode provocar dermatite de contato, eczemas, ulcerações, rinite, asma brônquica e câncer do trato respiratório, uma vez que sua principal via de absorção é a pulmonar. Os compostos de cromo atingem o trato respiratório nas formas de vapores, névoas, fumos e poeiras. O cromo é transportado pelo sangue para vários órgãos e tecidos, concentrando-se, especialmente, no fígado, rins, baço e pulmões. Na maioria dos alimentos, encontra-se em baixas concentrações.

#### Estanho Sangue e Urina

Código Tabela TUSS: 40313190

O estanho é usado na produção de ligas metálicas. Compostos de estanho orgânico são encontrados em plásticos, fungicidas, inseticidas e anti-helmínticos. O estanho inorgânico não é prontamente absorvido. A ingestão de sais solúveis ou grandes doses de estanho metálico pode resultar em irritação gástrica. A exposição aguda a óxido de estanho resulta em irritação leve dos olhos, pele e membranas mucosas. A exposição ocupacional a fumos e poeira de estanho e sua deposição nos pulmões pode causar estanhose. Altas concentrações de outros metais podem aumentar a concentração

urinária de estanho e altas concentrações de ânions podem diminuí-la.

#### Fenol Urinário

Código Tabela TUSS: 40313158

O fenol é utilizado na fabricação de antissépticos, desinfetantes, solventes e resinas para madeiras e plásticos.

A exposição ocupacional aguda ao composto pode levar a lesões eritematosas e a exposição crônica pode afetar a maturação celular no compartimento medular ósseo, devido à formação de quinonas livres e 1,4-benzoquinona, proveniente do metabolismo hepático da hidroquinona via CYP2E1.

O fenol é eliminado pela urina, fezes, saliva e suor, sendo a primeira a principal via de excreção. Sua meia-vida biológica é de, em média, 12 horas.

É um teste útil para avaliar a exposição ao fenol que é facilmente absorvido através da mucosa, pele e excretado pela urina principalmente na forma conjugada.

A presença de polifenóis em grande quantidade pode resultar em coloração escura da urina ou até negra.

#### Fluoreto Sérico e Urinário

Código Tabela TUSS: 40313166

O fluoreto é utilizado na siderurgia, na fabricação e emprego de flúor e de ácido fluorídrico, na fabricação de telhas, ladrilhos, cerâmica, cimento, fibra de vidro, esmalte, fertilizantes fosfatados, na produção de gasolina, na soldagem elétrica, galvanoplastia, calefação de superfícies, como eletrólito na produção de alumínio e em estações de tratamento de água. Os efeitos agudos dependem do grau de exposição e incluem irritação da pele, olhos e trato respiratório, anormalidades neurológicas, gastrite, tetania e morte.

A dosagem do fluoreto urinário é utilizada como indicador biológico da exposição ao fluoreto e flúor. Grande parte do fluoreto deposita-se nos ossos (podendo levar a aumento da atividade osteoblástica), na tireoide, aorta e rins. A ingestão de 10-80 mg/dia de fluoreto pode levar ao desenvolvimento da fluorose óssea. Concentrações elevadas de flúor na água potável, bem como o consumo de chá, frutos do mar e cremes dentais podem resultar em valores elevados.

#### Formaldeído

Código Tabela TUSS: 40301850

O formaldeído é um aldeído muito utilizado na indústria, principalmente como germicida, na fabricação de pesticidas e como componente de produtos cosméticos (exemplo: alisantes capilares). Ele pode causar vários graus de toxicidade (aguda, subaguda e crônica). Resultados elevados de formaldeído na urina também podem ocorrer devido à possível interferência do formaldeído presente em frutas, legumes, carnes e derivados, e fumo.

#### Hidroxi pireno

O hidroxipireno é um produto da biotransformação do pireno, um hidrocarboneto aromático policíclico (HAP) não carcinogênico presente em praticamente todas as misturas de HAPs em concentrações relativamente altas e constantes. Tendo em vista sua abundância, o hidroxipireno foi selecionado para avaliação da exposição aos HAPs. Segundo a International Agency for Research on Cancer (IARC), seis HAPs são provavelmente carcinogênicos para o homem: benzo(a)antraceno, benzo(b)fluoranteno, benzo(k)fluoranteno, benzo(a)pireno, dibenzo(a,h) antraceno e indeno(1,2,3-cd)pireno.

#### Lítio Endógeno

Exame destinado a clientes que não estão em uso de medicamentos à base de Lítio. Na ausência de tratamento, traços de lítio são encontrados nos líquidos biológicos. Suas principais fontes alimentares são grãos e produtos hortícolas, laticínios e carnes. Seu papel fisiológico ainda não está totalmente elucidado.

#### Mangânês Soro e Urina

Código Tabela TUSS: 40313190

O manganês (Mn) é um elemento existente em abundância na crosta terrestre, água e atmosfera, na forma particulada. Este elemento tem diversas aplicações industriais, sendo que 90% da demanda total de manganês são utilizados na produção de aço. Além disso, este metal e seus compostos são usados na galvanoplastia, fabricação de varetas para soldas, produção de baterias, porcelanas e materiais à base de vidros.

A determinação da concentração de manganês em sangue e urina não contribui para a avaliação do grau de exposição individual. As diferenças entre os valores encontrados em indivíduos expostos e não expostos são mínimas e podem ser usadas somente como um teste de grupo. A Norma Regulamentadora nº 7 (NR-7) não inclui o manganês.

Mercúrio Sérico e Urinário

Código Tabela TUSS: 40313190

O mercúrio é um metal de elevada toxicidade. Penetra no organismo através de diferentes vias, podendo causar toxicidade sistêmica ou lesões locais da pele e membranas mucosas, dependendo de sua forma de apresentação. A exposição ao mercúrio e seus compostos ocorre pela ingestão de água e alimentos contaminados, principalmente peixes contendo organomercuriais, como o metilmercúrio, resultante das diversas transformações ambientais do mercúrio metálico, com posterior incorporação e acúmulo na cadeia alimentar. A inalação representa a principal via de absorção nas exposições ocupacionais, sendo que seu acúmulo ocorre no Sistema Nervoso Central, rins, fígado, pulmão, coração, baço e intestino. Nas exposições acidentais, ocorre bronquite erosiva e pneumonite intersticial, tremores e aumento da excitabilidade no Sistema Nervoso Central. A intoxicação crônica é caracterizada por vômitos, diarreia, ansiedade, perda de peso e tremores. São excretados principalmente pelas fezes (por secreção biliar e por esfoliação das células do intestino grosso) e, em menores proporções, pela urina, saliva, suor e leite materno.

Metanol Sérico e Urinário

Código Tabela TUSS: 40313204

Na exposição ocupacional aos vapores de metanol, a introdução e absorção se dá por via respiratória, embora possa ocorrer também a absorção cutânea. A ingestão oral de metanol dificilmente pode ser vista como um risco ocupacional.

A sua toxicidade elevada se deve à metabolização em ácido fórmico e formaldeído, sendo o único álcool alifático capaz de produzir uma acentuada acidose metabólica. O formaldeído apresenta efeitos danosos seletivos nas células retinianas.

Meta-Hemoglobina

Código Tabela TUSS: 40313182

A metahemoglobina é formada pela oxidação do ferro da hemoglobina do estado ferroso (Fe<sup>2+</sup>) para férrico (Fe<sup>3+</sup>).

A metahemoglobina é incapaz de transportar o oxigênio, levando à cianose.

A meta-hemoglobina constitui um indicador de exposição à anilina, embora não seja específica, pois também é indicador de exposição a outros amino ou nitrocompostos ou do uso de certos fármacos. A anilina produz ação local no tecido cutâneo e mucosas e, após absorvida, depressão no Sistema Nervoso Central. O primeiro sintoma, comumente, é a cefaléia, que tende a se tornar mais intensa, na medida em que se agrava a metahemoglobinemia. O seu metabólito, a fenilhidroxilamina é o responsável, em grande parte, por suas ações metahemoglobinizantes.

Metil-Etilcetona

Código Tabela TUSS: 40313344

A metil-etil-cetona (MEC) é amplamente utilizada na indústria calçadista, moveleira, química, de tintas, beneficiamento de madeira, entre outras. Também é utilizada como solvente em removedores de tinta, adesivos e revestimentos poliméricos.

A MEC excretada na urina pode ser utilizada como indicador de avaliação das exposições

ocupacionais. A principal ação da MEC é a depressão do Sistema Nervoso Central. A MEC potencializa a toxicidade de outros solventes, especialmente a hepatotoxicidade do tetracloreto de carbono e a neurotoxicidade do hexano, por inibição da biotransformação do metabólito 2,5-hexanodiona.

#### Metilisobutilcetona

A dosagem de Metilisobutilcetona (MIBK) na urina pode ser utilizada para avaliar a exposição ocupacional a este solvente. A MIBK está entre os solventes orgânicos mais utilizados na indústria. Os efeitos tóxicos mais comuns são irritação de mucosas e cefaleia.

#### Mineralograma

Teste útil para avaliação de deficiência ou excesso de elementos essenciais com fins nutricionais; eficácia e controle dos tratamentos de quelação; níveis endógenos de minerais, oligoelementos e metais tóxicos; e controle e monitorização de contaminação ambiental.

CABELO (38 elementos dosados):

Minerais essenciais - Fósforo (P), Cálcio (Ca), Magnésio (Mg), Sódio (Na), Potássio (K), Ferro (Fe), Manganês (Mn), Zinco (Zn), Cobre (Cu), Cromo (Cr), Enxofre (S), Selênio (Se), Vanádio (V), Lítio (Li), Molibdênio (Mo), Tungstênio (W), Estrôncio (Sr), Boro (B), Silício (Si), Germânio (Ge), Níquel (Ni), Cobalto (Co).

Elementos tóxicos: Chumbo (Pb), Berílio (Be), Mercúrio (Hg), Cádmio (Cd), Arsênio (As), Bário (Ba), Zircônio (Zr), Titânio (Ti), Telúrio (Te), Alumínio (Al)

Suplementares: Antimônio (Sb), Escândio (Sc), Ouro (Au), Prata (Ag), Bismuto (Bi) e Estanho (Sn).

Sangue (30 elementos dosados):

Minerais essenciais: Fósforo (P), Cálcio (Ca), Magnésio (Mg), Sódio (Na), Potássio (K), Ferro (Fe), Manganês (Mn), Zinco (Zn), Cobre (Cu), Enxofre (S), Selênio (Se), Estrôncio (Sr), Boro (B), Germânio (Ge).

Elementos tóxicos: Chumbo (Pb), Berílio (Be), Mercúrio (Hg), Cádmio (Cd), Arsênio (As), Bário (Ba), Zircônio (Zr), Titânio (Ti), Telúrio (Te), Alumínio (Al).

Suplementares: Antimônio (Sb), Escândio (Sc), Ouro (Au), Prata (Ag), Bismuto (Bi) e Estanho (Sn).

#### Molibdênio

Código Tabela TUSS: 40313190

O molibdênio é um elemento essencial, cofator de enzimas envolvidas no metabolismo nitrogenado. Como ele está amplamente distribuído no ambiente, sua deficiência é rara em adultos com dieta normal. A dosagem de molibdênio é útil para monitorizar pacientes em nutrição parenteral, uso de próteses metálicas, e para investigar deficiência do cofator de molibdênio, uma doença genética grave causada por mutações nos genes MOCS1, MOCS2 e GEPH. A intoxicação por molibdênio é rara e geralmente associada à exposição ocupacional em minerações. O molibdênio interfere na captação do cobre, sendo sua toxicidade provocada principalmente pela deficiência deste elemento (anemia hipocrômica e neutropenia) e pela inibição da enzima xantina-oxidase (acúmulo de ácido úrico). Níveis elevados de molibdênio podem estar associados ao uso de próteses metálicas contendo este elemento e a doenças como hepatite viral aguda e doença hepática alcoólica.

#### Níquel Sérico e Urinário

Código Tabela TUSS: 40313190

Indicador biológico de exposição ao níquel e seus compostos inorgânicos. A utilização do níquel e de seus compostos na indústria é muito diversificada. A aplicação mais importante é na fabricação do aço inoxidável, além de ser utilizado na galvanização, catálise, manufatura de baterias alcalinas, pigmentos inorgânicos e próteses clínicas e dentárias. A inalação de níquel no local de trabalho, seguida do contato cutâneo são as

principais vias de exposição. O níquel acumula-se no pulmão e, em concentrações mais baixas, nos rins, fígado, coração e baço.

A principal manifestação na intoxicação pelo níquel carbonila é a dispneia. A cianose é indício de gravidade. Outros sinais e sintomas são: hipertermia, tosse, tonteira, mal-estar generalizado, vômitos, náuseas, apneia, edema agudo de pulmão, taquicardia, e parada cardiorrespiratória.

#### N-Metilformamida

Exame destinado à avaliação da exposição ocupacional a dimetilformamida (DMF), utilizada como solvente industrial e empregada na produção de fibras acrílicas, poliuretanos, tintas, resinas, couro sintético e na indústria farmacêutica.

#### Painel Mineral nas Hemácias

A hemácia possui uma vida média de 120 dias, sendo um espelho das condições teciduais.

A dosagem de elementos nutricionais na hemácia fornece informação sobre o que está ocorrendo nos tecidos naquele determinado momento, principalmente no caso de elementos que se concentram no espaço intracelular, como o magnésio, por exemplo.

#### Paraminofenol

Código Tabela TUSS: 40313212

O paraminofenol é um metabólito da anilina, sendo sua determinação na urina empregada na monitorização biológica de trabalhadores expostos ocupacionalmente a esse composto. A produção de paraminofenol é maior para doses mais altas de anilina (utilizada em tintas, medicamentos, borrachas e plásticos).

#### Selênio Sérico

Código Tabela TUSS: 40313255

O selênio é utilizado como material semicondutor na eletrônica, e também na metalurgia e na fabricação de pigmentos, vidros e cerâmicas. A principal fonte de selênio para a população em geral é a alimentação.

O selênio encontra-se diminuído na infecção pelo HIV, em doenças graves, kwashiorkor, doenças inflamatórias intestinais, insuficiência renal, fenilcetonúria, baixa ingestão de proteínas, baixo peso ao nascer, queimaduras e doenças hepáticas.

#### Tiocianato Sérico e Urinário

Código Tabela TUSS: 40313271

Após absorção, o cianeto pode ser biotrans formado no fígado a tiocianato. Este metabólito é excretado pela urina.

A dosagem do tiocianato urinário é utilizada para monitorar exposição ocupacional aos compostos cianídricos, inorgânicos e orgânicos.

É importante notar que indivíduos fumantes apresentam uma concentração plasmática de tiocianato mais elevada do que indivíduos não fumantes, devido à presença do ácido cianídrico no tabaco.

Alimentos como nabo, rábano, couve, alho, amêndoa e mandioca brava, entre outros, causam aumento nos níveis de tiocianato.

Alguns medicamentos como o nitroprussiato de sódio podem ser fonte de HCN<sub>3</sub>.

#### Triclorocompostos Totais

Código Tabela TUSS: 40313280

Os três hidrocarbonetos alifáticos clorados contemplados pela NR-7 atual (tetracloroetileno, tricloroetano, tricloroetileno) são absorvidos tanto por via respiratória quanto pela pele íntegra.

O tricloroetano (TCE) e o ácido tricloroacético (TCA) são os principais metabólitos encontrados no sangue e na urina, sendo que a proporção entre as partes eliminadas varia de uma substância para outra. O processo de eliminação dos hidrocarbonetos alifáticos clorados é relativamente lento, podendo ocorrer certo acúmulo destes e de seus metabólitos em caso de exposição frequente.

Os efeitos locais da exposição ao agente químico são: dermatite, irritação nos olhos e trato respiratório superior. Os efeitos sistêmicos são depressão do Sistema Nervoso Central, alterações hepáticas, fibrilação ventricular, arritmias cardíacas e alterações renais. A exposição excessiva pode provocar narcose, cefaleia, sonolência, vômitos, náuseas e diarreia.

O tricloroetano está presente em removedores de manchas, propelentes e na lavagem a seco. O tricloroetileno em operações de fosfatização, solventes, desengraxantes e lavagem a seco.

Vanádio

Código Tabela TUSS: 40321673

A dosagem de vanádio é útil na investigação de toxicidade e na monitorização de pacientes com próteses metálicas. Concentrações séricas elevadas podem ser observadas em caso de exposição ocupacional, função renal comprometida, e em pacientes com próteses articulares metálicas.

Zinco Protoporfirina

Código Tabela TUSS: 40304523

A intoxicação por chumbo, também chamada de saturnismo ou plumbismo, é considerada uma porfiria adquirida.

O chumbo pode ser absorvido pela pele, pelo trato gastrointestinal e pelo trato respiratório. A intoxicação também pode ser decorrente de projéteis e seus estilhaços localizados na pele e músculos.

A exposição ao chumbo pode ocorrer ocupacionalmente nas seguintes atividades: fabricação de cerâmicas, de tintas, corantes, vernizes e esmaltes, armas de fogo e munições; soldagens; fabricação de cabos elétricos, tubos e chapas; indústria química; produção de antidetonantes e acumuladores elétricos chumbo/ácido.

A elevação dos níveis de zinco protoporfirina no sangue periférico constitui um dos efeitos da absorção do chumbo pelo organismo. O chumbo inibe a última enzima na biossíntese do heme, a hemossintetase. Com isso, o ferro da molécula de protoporfirina é substituído pelo zinco dos reticulócitos, levando à formação de zinco protoporfirina (ZPP), que se liga à globina.

A intoxicação por chumbo é considerada uma doença ocupacional séria e pode ser uma fonte potencial, em áreas urbanas, de danos cerebrais, retardamento mental e problemas comportamentais graves em bebês.

A protoporfirina livre ou ligada ao zinco não transpõe membranas biológicas e, conseqüentemente, não existe a possibilidade de ser detectada na urina.

Zinco Soro e Urina

Código Tabela TUSS: 40313328

O Zinco (Zn) é um oligoelemento essencial amplamente encontrado na natureza. A principal aplicação industrial do zinco é na galvanização de aço e outros metais. A dosagem de zinco sérico é utilizada para avaliação de intoxicação ou deficiência deste metal. No entanto, os níveis séricos são insensíveis para deficiências leves, alterando-se apenas em deficiências moderadas a graves, e podem estar normais em quadros de intoxicação. O zinco urinário é usado para avaliar toxicidade e deficiência de zinco em conjunto com os níveis séricos. Zinco urinário elevado na presença de zinco sérico baixo pode ocorrer na cirrose hepática, etilismo, neoplasias, hepatite viral, drepanocitose, períodos pós-operatórios, uso de nutrição parenteral total e aumento do catabolismo. Zinco urinário e sérico diminuídos podem ser encontrados na deficiência do metal. Algumas drogas podem elevar o zinco urinário: bumetanida, clortalidona, cisplatina, furosemida, hidroclorotiazida, naproxeno, penicilamina e triantereno.

BIOLOGIA MOLECULAR

Chlamydia, Aplicações das TAAN

### Código Tabela TUSS: 40314243

Casos de uretrites em homens e mulheres e cervicite nas mulheres, tendo como potencial complicação a Doença Inflamatória Pélvica, que pode levar à esterilidade, estão associadas à bactéria intracelular *Chlamydia trachomatis*.

Este patógeno apresenta cultivo difícil e o diagnóstico sorológico não permite diferenciar infecção aguda de infecção prévia, já resolvida.

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos constituem o exame mais apropriado para diagnóstico e triagem das infecções genitais por clamídia, estando as técnicas de PCR disponíveis no Brasil.

As recomendações norte-americanas orientam a triagem anual para clamídia em jovens sexualmente ativas, até os 25 anos de idade e durante a gestação, em qualquer idade. Homens com comportamento de risco para doenças sexualmente transmissíveis ou, mesmo, mulheres acima dos 25 anos com perfil de risco aumentado para infecções por clamídia, podem, eletivamente, ser submetidos à triagem periódica. A amostra de escolha para mulheres é a vaginal, por autocoleta ou por coleta assistida por profissional de saúde. Caso a mulher seja submetida ao exame especular para coleta citológica, sugere-se utilizar material endocervical, acondicionado em meio de transporte específico para o teste molecular. Se compatível com a metodologia, o meio destinado à citologia (CML) poderá ser empregado.

### Hepatite B, Aplicações da TAAN

Código Tabela TUSS: Código sob consulta na fonte pagadora

A infecção crônica pelo vírus B da hepatite apresenta diagnóstico complexo, seja pela diversidade de marcadores seja pela grande capacidade de mutação do vírus.

As técnicas moleculares quantitativas apresentam papel fundamental para avaliar o risco de progressão para doença hepática terminal. Após o início do tratamento, a carga viral do vírus B (HBV-DNA) é um excelente parâmetro para avaliar a resposta ao tratamento.

Pacientes com vírus mutante pré-core (portanto com HBeAg negativo) se beneficiam com o HBV-DNA, capaz de predizer doença em atividade nestes casos especiais.

### Hepatite C, Aplicações da TAAN

Código Tabela TUSS: 40314090

A infecção crônica pelo vírus C da hepatite apresenta diagnóstico sorológico insuficiente, já que cerca de 15 % dos infectados evoluirão para a cura sem tratamento específico.

A confirmação do diagnóstico é classicamente realizada com a PCR qualitativa.

Atualmente, as técnicas moleculares quantitativas apresentam elevada sensibilidade, às vezes superando a da PCR quantitativa, dispensando assim dois exames diferentes. O HCV-RNA quantitativo permite avaliar as repostas parciais ao tratamento (Resposta Viroológica Rápida em quatro semanas, resposta virológica precoce em 12 semanas, resposta virológica ao término do tratamento e resposta virológica sustentada).

Na hepatite C aguda, muitas vezes o anti-HCV surge semanas após o início dos sintomas. Nestes casos, o HCV-RNA é o teste ideal para o diagnóstico.

### Hepatite C, Estudo do Polimorfismo da IL-28B

Como o tratamento preconizado (interferon e ribavirina) apresenta efeitos colaterais potencialmente graves e como a taxa de sucesso não é elevada, preditores de resposta são pesquisados para a decisão do tratamento. Estudos identificaram dois polimorfismos únicos em nucleotídeos, no gene da IL-28B. O genótipo C/C no nucleotídeo rs12979860 e o genótipo T/T no nucleotídeo rs8099917 estão associados a maiores taxas de resposta virológica sustentada e de clareamento viral espontâneo após infecção aguda, no genótipo 1. Para os genótipos 2 e 3, já é esperada uma elevada taxa de sucesso terapêutico, portanto o estudo do polimorfismo da IL28B nestas circunstâncias apresenta valor limitado. O conhecimento do polimorfismo pode auxiliar na decisão de iniciar ou protelar o tratamento.

### Hepatite C, Genotipagem

Código Tabela TUSS: 40314111

A definição do genótipo do vírus C apresenta relação com a resposta ao tratamento convencional com interferon e ribavirina. O genótipo 1 é o mais prevalente no Brasil e no mundo. Este genótipo apresenta menor resposta ao tratamento, devendo-se prolongar o mesmo por pelo menos 48 semanas.

HIV-1, Infecção: Aplicações das TAAN

Código Tabela TUSS: Código sob consulta na fonte pagadora

As técnicas moleculares apresentam diversas indicações na infecção pelo HIV. Nos casos de infecção recente, a detecção do DNA pró-viral no creme leucocitário é ferramenta essencial para o diagnóstico, haja vista a janela imunológica de até 4 semanas. Nos casos de transmissão vertical, o diagnóstico sorológico perde efeito em razão da transmissão passiva de anticorpos na gestação. Nestes casos, a PCR também é utilizada para confirmar o diagnóstico.

As técnicas quantitativas, como o PCR em tempo real, são úteis para avaliar o risco de progressão para a aids e auxiliam na indicação do tratamento. Após início do tratamento, também são importantes para avaliar a resposta à terapêutica instituída.

Atualmente, as técnicas de PCR em tempo real apresentam excelente sensibilidade, podendo ser utilizadas tanto para o monitoramento terapêutico quanto para o diagnóstico molecular em casos de janela imunológica, alternativamente à pesquisa do DNA pró-viral.

O teste de resistência genotípica aos antirretrovirais, conhecido como genotipagem do HIV-1, pesquisa a presença de mutações no gene pol. Do HIV-1, que levam à resistência aos medicamentos utilizados no tratamento da infecção pelo HIV-1, como os inibidores nucleosídeos e não nucleosídeos da transcriptase reversa e os inibidores da protease. Este teste está indicado para:

Determinar o melhor esquema terapêutico quando o paciente apresenta falência ao tratamento atual.

Avaliar o padrão de resistência na gestante.

Devido ao acúmulo de dados relacionados à interpretação dos testes de resistência aos antirretrovirais, será realizada uma atualização semestral da tabela de mutações relacionadas à resistência.

Tanto os testes genotípicos quanto aos fenotípicos são pouco sensíveis a variantes minoritárias, presentes em um percentual abaixo de 20% do total da população viral. Como os métodos analisam os vírus que estão se replicando ativamente no momento da amostragem, não são detectados vírus resistentes às drogas às quais o paciente foi exposto no passado. A descontinuação da terapia leva à proliferação do tipo selvagem que pode enganosamente sugerir susceptibilidade.

Para a realização do teste, é necessária carga viral acima de 1.000 cópias/mL e o paciente deve estar em uso dos antirretrovirais.

HTLV I e II

Código Tabela TUSS: 40314162

Para o diagnóstico sorológico da infecção pelo HTLV, é altamente recomendado a pesquisa de anticorpos por Western blot, nos casos com triagem por ELISA reagentes.

HPV, Aplicações das TAAN

Código Tabela TUSS: 40314154

A infecção pelo HPV é muito prevalente em todo o mundo. A transmissão ocorre majoritariamente por via sexual. Na maioria das vezes, a infecção é assintomática. Quando ocorrem manifestações clínicas, lesões verrucosas na região genital e atipias em células epiteliais do colo uterino são as mais frequentes. Estas últimas, quando persistentes, estão associadas ao câncer de colo de útero.

Há forte evidência de que o HPV desempenha papel na carcinogênese da genitália externa, das neoplasias intraepiteliais vulvares, dos carcinomas escamosos de vagina e



dos carcinomas do colo de útero. Em mais de 90% dos casos de câncer cervical, existe a presença de DNA do Papiloma vírus Humano (HPV). Há mais de 70 genótipos do HPV, e já foram identificados mais de 30 tipos infectando a genitália humana. Os tipos de HPV associadas à infecção genital são divididos em categorias de alto (grupo B) e baixo risco (grupo A), conforme seu potencial oncogênico.

HPV, Captura Híbrida

Código Tabela TUSS: 40601293

Trata-se do exame de escolha para o diagnóstico e acompanhamento da infecção pelo HPV. Este teste é capaz de identificar 18 tipos do HPV, divididos em sondas de baixo e alto risco para neoplasia cervical. Permite a detecção de 1 pg/mL de DNA-HPV, equivalente a 0,1 cópia de vírus por célula. Considera-se positivo quando as relações RLU/PCA para os vírus do grupo A (6, 11, 42, 43 e 44) e/ou RLU/PCB para os vírus do grupo B (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68) forem iguais ou maiores que 1.

HPV, PCR

Código Tabela TUSS: 40314154

Esta técnica apresenta alta sensibilidade para detecção da infecção pelo HPV e é capaz de definir exatamente o tipo do HPV relacionado às lesões clínicas. Identifica também a presença de infecções mistas (por mais de um tipo diferente). A sensibilidade do teste é de 15 cópias do genoma do HPV. Para avaliar a eficácia do tratamento, indica-se colher nova amostra após três meses do término da terapêutica.

JC, Polioma Vírus

Código Tabela TUSS: 40503135

O teste é útil para o diagnóstico da Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva, demência causada pelo vírus JC e associada a imunossupressão grave.

Parvovírus B19 - PCR

Código Tabela TUSS: 40314189

O parvovírus B19 apresenta replicação em progenitores eritroides. A infecção geralmente é transmitida por meio de secreções respiratórias. A infecção pode ser assintomática ou causar quadro clínico com manifestações variadas, como o eritema infeccioso, artralgia, anemia, meningite e aborto. Na maioria das vezes, o diagnóstico laboratorial é feito com a detecção de IgM e IgG por imunoensaio enzimático. O diagnóstico molecular por PCR apresenta excelentes resultados, mas um teste negativo não permite excluir a infecção.

Mycobacterium sp, PCR

Código Tabela TUSS: 40314170

A PCR permite o diagnóstico relativamente rápido de tuberculose pulmonar atípica e neurotuberculoses atípicas, nos casos de pesquisa direta negativa.

O resultado deve ser avaliado com o contexto clínico e epidemiológico.

Toxoplasmose, Aplicações das TAAN

Código Tabela TUSS: 40314227

O *Toxoplasma gondii* é um protozoário ubíquo que infecta humanos e animais de sangue quente. A prevalência em mulheres adultas é aproximadamente 60% no Brasil (Varella et al, 2003). A cada 1.000 gestações, é esperado pelo menos um caso de infecção materna, com risco de transmissão fetal variando de 11% no primeiro trimestre até 90% no último trimestre de gestação.

A principal utilidade da PCR, na toxoplasmose, é confirmar infecção fetal, quando pesquisada no líquido amniótico, coletado após 18 semanas de gestação. Em razão de limitada sensibilidade, o teste negativo não permite excluir a toxoplasmose fetal (NCCLS, 2004). O teste apresenta sensibilidade de 64%, com especificidade de 100%.

EXAMES MOLECULARES

Ácidos graxos de cadeia muito longa

Código Tabela TUSS: 40302903

Valores alterados ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFA) podem ser vistos nos distúrbios da biogênese e nos distúrbios de beta-oxidação peroxissomais. Manifestações neurológicas, esqueléticas, hepáticas, intestinais e oculares podem fazer parte do quadro clínico. Além disso, aumento nos VLCFA são também observados na adrenoleucodistrofia ligada ao X, que se manifesta com distúrbio do comportamento, regressão intelectual, insuficiência adrenal e leucodistrofia em crianças do sexo masculino.

Ácido metilmalônico

Código Tabela TUSS: 403133

O ácido metilmalônico (MMA) é metabolizado a metilmalonil CoA a partir do catabolismo de determinados aminoácidos e ácidos graxos. A metilmalonil CoA é então convertida a ácido succínico pela enzima metilmalonil CoA mutase tendo a vitamina B12 como cofator. A elevação sérica de MMA pode refletir níveis teciduais reduzidos de vitamina B12, podendo cursar com alterações hematológicas ou neurológicas. Além disso, a acidemia metilmalônica pode ser devida a atividade deficiente da enzima metilmalonil CoA mutase, distúrbio autossômico recessivo que cursa com déficit cognitivo, distúrbios do movimento, osteoporose e insuficiência renal progressiva.

Ácidos orgânicos [S]

Código Tabela TUSS: 40301192

Raramente realizada, a análise de ácidos orgânicos no sangue pode ser uma alternativa nos casos em que não se pode obter amostra de urina para o teste.

Ácidos orgânicos [U]

Código Tabela TUSS: 40301192

A dosagem de ácidos orgânicos na urina, realizada por cromatografia de gases / espectrometria de massa, pode ser empregada em certos casos de triagem metabólica seletiva; em crise metabólica sem explicação evidente; na suspeita de acidúria orgânica, aminoacidopatia, distúrbio de oxidação de ácidos graxos ou distúrbio do metabolismo energético; na vigência de hepatopatia, doença neuromuscular, encefalopatia epiléptica, distúrbio cognitivo moderado a grave e distúrbio multissistêmico progressivo ou flutuante.

Acondroplasia, Estudo genético

A acondroplasia é a forma mais comum de baixa estatura desproporcional hereditária. O gene FGFR3 é o único gene conhecido que está relacionado a acondropalsia, sendo a mutação G1138A a mais frequente. A prevalência na população em geral varia de 1:15.000 a 1:40.000 nascidos vivos. O gene do receptor 3 do fator de crescimento de fibroblasto (FGFR3) está localizado no braço curto do cromossomo 4 e possui penetrância de 100%. Um resultado negativo não exclui a possibilidade de existência de outras mutações.

Alfa-1 antitripsina, Mutação

A deficiência de alfa-1 antitripsina é uma doença genética com espectro de manifestações que engloba o enfisema pulmonar de início precoce em adultos e doença hepática em crianças e adultos. É causada por mutações no gene SERPINA1, localizado no cromossomo 14 e que codifica a alfa-1 antitripsina que faz parte da superfamília dos inibidores de protease. Existem várias mutações conhecidas para deficiência de alfa 1 antitripsina, sendo a mutação mais comum denominada variante Z e a segunda mais comum variante S. A deficiência de alfa-1 antitripsina pode variar de intermediária a grave e está relacionada com diferentes genótipos. Mutações em outros genes ou outras mutações que causem deficiência de alfa-1 antitripsina não podem ser excluídas por esse exame.

## Aminoacidurias – Dosagem

Código Tabela TUSS: 40301290

A dosagem de aminoácidos na urina é usada para triagem de doenças metabólicas incluindo as determinadas por herança genética. Estas doenças estão, muitas vezes, associadas com problemas mentais e alterações degenerativas do sistema nervoso.

## Aminoácidos, Cromatografia Quantitativa

Código Tabela TUSS: 40301672

A análise quantitativa de aminoácidos, realizada por cromatografia líquida de alta performance, é empregada para confirmação de alterações detectadas na triagem neonatal; na suspeita de aminoacidopatia ou distúrbio do metabolismo energético; na vigência de hiperamonemia, doença renal ou encefalopatia epiléptica ou ainda no controle de dieta com restrição proteica. Os valores de cada aminoácido dependem do estado metabólico e a coleta deve ser realizada, caso a condição clínica do paciente permita, de 4 a 6 horas após a última refeição.

## APC, Sequenciamento do Gene

A polipose adenomatosa familiar (PAF) é uma síndrome de predisposição ao câncer com desenvolvimento de centenas ou milhares de lesões polipoides colônicas. Trata-se de uma condição genética autossômica dominante e em 75% a 80% dos casos a mutação é herdada de um dos pais. Os pólipos podem também estar presentes em duodeno e estômago, além de outras manifestações relacionadas a tumores benignos e malignos. Até 35 anos, 95% dos indivíduos tem pólipos e o câncer é inevitável sem a colectomia. A polipose pode ainda ser atenuada e o câncer de manifestação mais tardia. As mutações no gene APC também estão associadas à Síndrome de Gardner: polipose colônica associada à osteomas e tumores de tecido mole; e à Síndrome de Turcot: polipose colônica e tumores em sistema nervoso central.

As diferenças no fenótipo podem estar relacionadas às variantes encontradas no próprio gene APC. O diagnóstico da doença se baseia em achados clínicos e a mutação pode ser detectável em até 90% dos indivíduos com PAF. O teste genético é frequentemente usado no diagnóstico precoce de um familiar em risco para a mutação e também para confirmar a doença em indivíduos com diagnóstico pouco esclarecido (ex: menos que 100 pólipos no cólon). A identificação da mutação específica em um parente afetado é recomendada antes de qualquer teste preditivo em um indivíduo assintomático.

## APC, Sequenciamento da Mutação – Estudo Familiar

O estudo de mutação alvo familiar no gene APC pode ser solicitado quando já existe uma mutação específica identificada na família ou em um caso índice na família. Normalmente, utiliza-se a técnica de amplificação do DNA por PCR (polimerase chain reaction) seguido do sequenciamento bidirecional da região específica do gene APC, dependendo da mutação já conhecida. Nesse caso, é importante o laboratório conhecer a mutação a ser investigada com a documentação do exames prévio que identificou a mutação.

## Apolipoproteína E, Estudo Genético

A apolipoproteína E (Apo-E) é uma proteína plasmática que funciona como ligante para receptores de lipoproteínas de baixa densidade. Tem importante papel na manutenção da homeostase lipídica e no reparo neuronal. Foram descritas três variantes comuns da Apo-E, designadas como E2, E3 e E4. Essas variantes são codificadas pelos alelos 2, 3 e 4 do gene, que está localizado no cromossomo 19. A isoforma E2 tem uma afinidade reduzida pelo receptor LDL em comparação às outras formas e sua presença pode levar ao acúmulo de lipoproteínas contendo apo-E. Embora aproximadamente 90% dos pacientes com hiperlipoproteinemia tipo III sejam homozigotos para E2, apenas uma pequena parcela dessa população (de homozigotos) desenvolvem a alteração, sugerindo que outros fatores (genéticos e/ou ambientais) são necessários para a manifestação da doença. A Apo-E4 é mais comum na hiperlipoproteinemia tipo V, que é caracterizada por

hipercolesterolemia grave e risco aumentado para ocorrência de pancreatite. Além disso, a Apo-E4 tem sido considerada um fator de risco genético relacionado à doença de Alzheimer.

#### Arilsulfatase A

Código Tabela TUSS: 40502112

A arilsulfatase A é uma enzima lisossômica que se encontra diminuída em pacientes com leucodistrofia metacromática. Em decorrência disso, ocorre acúmulo de galactosil sulfato na mielina de células do sistema nervoso central, nervos periféricos e outros. Valores diminuídos estão associados à doença, embora pequena parcela da população normal apresente níveis reduzidos de atividade de arilsulfatase A, sem maiores repercussões clínicas.

#### Ataxias Espinocerebelares, Painel

As ataxias cerebelares autossômicas dominantes (ACAD) representam um grupo heterogêneo de doenças genéticas neurodegenerativas progressivas, caracterizadas por ataxia cerebelar, instabilidade da marcha e disartria. Muitas vezes, as ACAD são chamadas de ataxias espinocerebelares (SCA – Spinocerebellar ataxias). Na população em geral, a prevalência média das ataxias é de 3:100.000 indivíduos, mas cada população apresenta frequências distintas para os diferentes tipos de ataxias. A doença de Machado-Joseph (também conhecida como SCA tipo 3) é a ACAD mais comum no Brasil. As ataxias hereditárias, frequentemente, estão associadas às mutações caracterizadas pelo aumento do número de repetições de uma determinada sequência de nucleotídeos acima do limite da normalidade para cada tipo de ACAD. A heterogeneidade clínica dos diferentes tipos de ataxias pode dificultar o diagnóstico baseado somente nos achados clínicos. Assim, o diagnóstico das SCAs é realizado pela análise da história familiar, exame físico, exames de imagem e testes genéticos. O painel das ataxias cerebelares engloba: SCA 1, 2, 3, 6, 7 e 10 (sujeito a alterações). Além das SCA contempladas pelo painel (que podem ser solicitadas de forma isolada), estão disponíveis os exames moleculares para SCA 4, 8, 12 e 14.

#### Atrofia Dentatorubro Palidolusiana (DRPLA)

A atrofia Dentatorubro Palidolusiana (DRPLA) é uma doença autossômica dominante, neurodegenerativa e com manifestação clínica variável. Geralmente, em pacientes adultos, a DRPLA manifesta-se com ataxia, coreoatetose, demência e distúrbios psiquiátricos, enquanto, em crianças, convulsões, mioclonia e regressão do desenvolvimento neuropsicomotor são as manifestações mais comuns. É causada pela expansão de trinucleotídeos CAG no gene ATN1, localizado no braço curto do cromossomo 12. A DRPLA possui sobreposições clínicas com a doença de Huntington e com as ataxias espinocerebelares.

#### Atrofia Muscular Espinhal, Estudo Molecular

A atrofia muscular espinhal (Spinal Muscular Atrophy; SMA) é caracterizada por perda da força progressiva resultante da degeneração e perda de células do corno anterior da medula espinhal, ou seja, de neurônio motor inferior. A classificação da SMA é dada pela idade de aparecimento dos sinais e pela máxima função motora adquirida: A nova classificação subdivide a doenças nas seguintes forma: SMA 0, forma mais grave, com manifestação ainda pré-natal, com contratura, falência respiratória; SMA I Síndrome de Werding Hoffmann), aparecimento antes de 6 meses; SMA II aparecimento entre 6 e 12 meses; SMA III, após 12 anos e SMA IV início em a maioria dos pacientes com diagnóstico clínico de SMA apresenta deleção em homozigose no gene SMN1, tipicamente no éxon 7.

#### Atrofia Muscular Espinhal - SMA, Estudo Molecular

O gene SMN existe como dois homólogos, sendo um gene telomérico (SMN1) e um gene centromérico (SMN2), por cromossomo em um indivíduo normal. SMN1 e SMN2 se diferenciam somente por 5pb entre os éxons 7 e 8. A maioria dos casos de SMAI resulta de uma deleção homozigótica do gene SMN1, enquanto SMAII e SMAIII derivam de

conversões de SMN1 para SMN2. SMAII ocorre quando a conversão de SMN1 para SMN2 esta presente em apenas um alelo (deleção em hemizigose), enquanto na SMAIII a conversão de SMN1 para SMN2 ocorre nos dois alelos (deleção em homozigose). A análise molecular visa detectar a deleção no gene SMN1.

Becker e Duchenne, Distrofinopatias – MLPA

As distrofias musculares são um grupo heterogêneo de desordens genéticas caracterizadas pela degeneração progressiva do tecido muscular e incluem um espectro de distrofias musculares causadas pela mutação no gene DMD que codifica a proteína DISTROFINA. A Distrofia muscular de Duchenne é a distrofia muscular mais comum em crianças e afeta 1 a cada 3500 nascidos vivos. Já a Distrofia muscular de Becker é caracterizada por início mais tardio das manifestações musculares em relação à do tipo Duchene e é a segunda forma mais comum com uma incidência de 1 para 30 000 homens nascidos vivos. O diagnóstico definitivo é realizado através de testes genéticos que identificam a mutação no gene DMD localizado no cromossomo X, locus Xp21. Por se tratar de uma doença genética recessiva ligada ao X, indivíduos do sexo masculino manifestam a doença. Mulheres que apresentam a mutação geralmente são assintomáticas. Entretanto, 2,5% a 7,8% delas podem apresentar alguns sintomas muscular e miocardiopatia, atribuídos à redução na produção da distrofina, provavelmente pelo padrão de inativação do cromossomo X nas células. Mais de 4.700 mutações estão associadas ao gene DMD e estão subdivididas em três tipos principais: deleções, duplicações e mutações de ponto. As deleções e duplicações representam 79,4 % das mutações e as mutações de ponto, 20,6%. A estratégia adequada para o diagnóstico molecular em meninos afetados deve-se concentrar inicialmente na pesquisa das microdeleções e duplicações com técnicas de exames específicos como é o caso do MLPA (Multiplex Ligation Probe Amplification). Definir o diagnóstico genético no indivíduo afetado é fundamental, permite aprimorar o aconselhamento genético e avaliar alternativas para planejamento familiar e reprodutivo.

Beta Galactosidase

Código Tabela TUSS: 40502112

Deficiência da enzima beta-galactosidase, causada por mutações no gene GLB1, pode causar tanto Gangliosidose GM1 como Mucopolissacaridose IV B, dependendo da variação genética ou mutação apresentada. A gangliosidose GM1 é dividida em três tipos, dependendo da idade de início dos sintomas, que varia de antes dos seis meses até a vida adulta. Suas manifestações normalmente envolvem o sistema nervoso central. A Mucopolissacaridose IV B apresenta-se com baixa estatura, anormalidades esqueléticas graves, opacidade de córnea e com inteligência geralmente normal. O diagnóstico é definido pela alteração no estudo enzimático.

Beta Glicuronidase

Código Tabela TUSS: 40301389

Deficiência de beta-glicuronidase é observada na mucopolissacaridose tipo VII, distúrbio de depósito lisossômico de amplo espectro de apresentação clínica, podendo ocorrer hidropisia fetal, hepatoesplenomegalia, déficit cognitivo e disostose multiplex. Observa-se elevação de glicosaminoglicanos na urina. O diagnóstico é definido pela alteração no estudo enzimático.

Biotinidase – Dosagem

Código Tabela TUSS: 40306488

A deficiência profunda de biotinidase não tratada, causa anormalidades neurológicas que incluem hipotonia, crises epilepsia, atraso do desenvolvimento, alterações visuais e auditivas, além de outras manifestações que podem acometer os indivíduos em diferentes fases da vida. Trata-se de um distúrbio metabólico autossômico recessivo.

Foi estabelecido que um paciente tem deficiência profunda de biotinidase quando a atividade da mesma for inferior a 10% da atividade média. Um indivíduo terá deficiência

parcial se sua atividade enzimática estiver entre 10% e 30% da Média. Entende-se por atividade média a média aritmética entre 5,0 e 10,0 – os valores de referência. Assim, a atividade média da atividade da biotinidase pelo método que empregamos é 7,5 nmoles/min/mL. O paciente com deficiência profunda terá atividade da biotinidase inferior a 0,75 (= a 10% do valor médio normal). O paciente com deficiência parcial terá atividade da biotinidase entre 0,75 e 2,25 (= a 10 a 30% do valor médio normal).

As duas formas, profunda e parcial, requerem tratamento. Saberemos se um indivíduo tem deficiência parcial ou profunda, ou se necessita ou não o tratamento, medindo a atividade da biotinidase no soro do indivíduo suspeito clinicamente ou com atividade diminuída no teste de triagem neonatal, medindo-se a atividade da enzima no soro do paciente, do pai, da mãe e de um indivíduo presumidamente normal, que não seja familiar deste trio.

Este soro pode ser o de qualquer pessoa ou paciente do laboratório que tenha feito a coleta no mesmo momento. O soro de alguém que não seja familiar – no qual se espera um resultado normal – tem como objetivo servir de controle do transporte.

**BRCA 1 e BRCA 2 – Estudo Familiar**

O estudo de mutação alvo familiar tanto no gene BRCA 1 e BRCA 2 pode ser solicitado quando já existe uma mutação específica identificada na família ou em um caso índice na família. Normalmente, utiliza-se a técnica de amplificação do DNA por PCR (polimerase chain reaction) seguido do sequenciamento bidirecional da região específica do gene ou BRCA 1 ou BRCA 2, dependendo da mutação já reconhecida.

**BRCA 1 e BRCA 2 – Mutações-Alvo para Judeus Ashkenazi**

Mutações específicas em BRCA1 e BRCA 2 para câncer hereditário de mama e ovário tem alta prevalência em populações de judeus Ashkenazi. Portanto, o BRCA triteste para as seguintes mutações; BRCA 1-185delAG, BRCA 15382insC e BRCA 2-6174delT, é indicado para indivíduos com tal ascendência familiar.

**BRCA 1 e BRCA 2 – Pesquisa de Deleções e Duplicações por MLPA**

Mutações no gene humano BRCA 1 localizado no cromossomo 17 é um importante fator de causa para câncer de mama e ovário de padrão hereditário. As mutações causadas por variações do número de cópias (CNV's – ex: microdeleções e microduplicações) representam uma parte das mutações encontradas em indivíduos com CA de mama em diferentes populações estudadas. Na Holanda, por exemplo, mais de 30% dos casos as mutações eram causadas por CNV's . Estima-se que nas demais regiões a frequência é menor, entre 5% a 10% dos casos. Inúmeros são os tipos de CNV's descritas.

Já as mutações no gene BRCA 2, locus13q3.1 são menos frequentes que no BRCA 1, mas estão mais associadas ao câncer de mama em homens. Outros tipos de câncer, com de ovário, próstata, pâncreas estão também associados mais ao BRCA 2. O MLPA pode ser uma opção de estudo dos genes, principalmente quando não se define a pesquisa de mutação por sequenciamento completo dos genes.

**BRCA 1 e BRCA 2 – Sequenciamento Genético Completo**

A síndrome hereditária de câncer de mama e ovários está associada às mutações nos genes BRCA 1 e BRCA 2 e tem um padrão de herança familiar autossômico dominante que confere risco aumentado para câncer de mama (40-80%), ovário (11-40%), próstata (mais de 39%), pâncreas (1-7%), câncer de mama em homens (1-10%). Indivíduos com mutação de BRCA 2 também tem um risco maior para melanoma. A penetrância dessas mutações é amplamente variável e depende de muitos fatores como populacionais e individuais. A suspeita de uma possível mutação se baseia em dados clínicos, laboratoriais e história familiar. As principais indicações de teste genético para pesquisa de mutações nesses genes podem ser: avaliação de risco para câncer de mama e ovário em indivíduos com uma história pessoal ou familiar de câncer de mama antes de 50 anos ou câncer de ovário em qualquer idade, indivíduos com dois ou mais diagnósticos primários de câncer de mama ou ovário, indivíduos com ascendência judaica (Ashkenazi)

e história de familiar com a doença, câncer de mama em homens. A estratégia de pesquisa de mutações é variável de acordo com a história de cada indivíduo. O sequenciamento completo dos genes, normalmente, é indicado como exame para pesquisa de mutações quando não se tem uma mutação já conhecida na família e/ou quando o teste de mutações-alvo para populações específicas (judeus Askenazi) não encontrou variantes. A interpretação do teste é muito importante e deve ser feita por profissionais capacitados para o aconselhamento genético. Um teste negativo ou inconclusivo não exclui o risco para desenvolvimento de câncer, bem como um teste positivo não determina a ocorrência da doença.

#### Cadasil, Estudo Molecular – Sequenciamento

CADASIL é a sigla em inglês para arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia, caracterizada pela presença de depósitos granulares nas artérias cerebrais pequenas, acarretando paralisia pseudobulbar e demência. Clinicamente, a CADASIL manifesta-se a partir da terceira década de vida com episódios de enxaqueca, sendo que a penetrância completa somente se dá entre 50 a 60 anos de idade. A maioria dos infartos são lacunares que aparecem na ausência de hipertensão e outros fatores de risco cardiovasculares. CADASIL é uma doença autossômica dominante hereditária que se deve a mutações no gene NOTCH3. Aproximadamente 75% das mutações se encontram nos éxons 3 e 4 deste gene. A mutação mais frequentemente relacionada à patologia é a substituição de uma citosina por timina na posição 268 do éxon 3 do NOTCH3 (R90C). A técnica é realizada com a amplificação dos éxons 3 e 4 e subsequente sequenciamento em duplo sentido e análise da sequência mediante BLAST - Basic Local Alignment Search Tool.

#### Câncer Colorretal, Análise de 18Q

A perda de heterozigocidade na região 18q está claramente associada ao carcinoma colorretal. Aproximadamente 70% dos casos de câncer colorretal primário apresentam perda da heterozigose na região 18q. Este percentual aumenta significativamente quando comparados com os estágios avançados da doença. A perda alélica na região 18q está associada com menor sobrevida e maior recorrência de doença em pacientes com câncer colorretal, estadiamento II e III. Além disso, tem valor prognóstico no tratamento adjuvante com 5-fluorouacil.

#### Câncer de Mama, Painel Genético de Predisposição

A avaliação do risco de desenvolvimento de câncer pode ser realizado por estratégias que buscam a identificação de variantes/mutações associadas ao desenvolvimento de câncer. Estudos do Genome-Wide Association (GWAS), tem identificado inúmeras variantes como polimorfismos de um único nucleotídeo (SNP's) que estão associados ao risco aumentado para desenvolvimento de CA de mama. Painéis de marcadores de SNP's são conhecidos e disponíveis comercialmente como uma forma de melhorar o manejo do risco pra CA de mama. A associação do resultado desses painéis com fatores indicadores de risco para desenvolvimento do tumor como idade, história familiar, história reprodutiva, história de biópsia de mama ou hiperplasia mamária possibilita estabelecer um modelo de determinação de risco como, por exemplo, o BCRAT – Breast Cancer Risk Assesment Tool, também conhecido com Gail model. Michailidou et. al, 2013 publicou um estudo que avaliou 41 variantes SNPS's de baixa penetrância em indivíduos com ascendência europeia que culminou em achados de risco moderado, alto ou muito elevado de desenvolver o câncer em algum momento da vida em comparação a população geral.

O Painel Genético de Predisposição ao Câncer de Mama é um teste genético rápido, desenvolvido pelo Laboratório Progenetica, que se baseia em um painel de polimorfismos selecionados por apresentarem uma forte correlação estatística com a susceptibilidade ou o risco do aparecimento do câncer de mama.

O Painel Genético de Predisposição ao Câncer de Mama faz parte de uma estratégia para

a implementação de medidas preventivas, tais como periodicidade de realização de exames de rastreamento e intervenção precoce, baseando-se nas mais avançadas descobertas científicas relacionadas com o código genético. Os resultados desse teste não significam que o paciente tenha no presente ou irá desenvolver no futuro as doenças investigadas. O exame visa avaliar o risco relativo (RR) baseado no genótipo do paciente para determinados polimorfismos com embasamento em trabalhos científicos

Carnitina Total e Livre

Código Tabela TUSS: 40322416

A análise de carnitina é útil para o diagnóstico e para monitorização de pacientes com deficiência de carnitina (primária ou secundária). A deficiência primária de carnitina é um distúrbio autossômico recessivo em que a absorção celular de carnitina é prejudicada, devido a um defeito no transportador de carnitina da membrana, presentes nas células musculares esqueléticas e cardíacas, fibroblastos, linfoblastos. Deficiência secundária de carnitina pode ser vista tanto em indivíduos com dieta pobre em carnitina, como também em vários distúrbios metabólicos. Nestes distúrbios, a carnitina se associa com o substrato acumulado na via metabólica comprometida, formando determinado éster de acilcarnitina, que é excretado na urina. Com isso, ocorre depleção de carnitina no paciente.

Carnitina Livre

Código Tabela TUSS: 40301443

A dosagem enzimática de carnitina livre pode ser utilizada para monitorizar tratamento com carnitina, em determinados distúrbios metabólicos.

Caxumba, PCR

Código Tabela TUSS: Código sob consulta na fonte pagadora

Infecção viral aguda, benigna, autolimitada, cujo agente etiológico tem tropismo por glândulas, especialmente as salivares e sistema nervoso central. Das infecções, 30 a 40% são assintomáticas. Na era pós-vacinal (década de 90), indivíduos com 15 anos de idade ou mais, passaram a responder por 30 a 40% dos casos de caxumba, sem predileção por sexo. Trata-se de um vírus RNA, da família Paramyxoviridae, gênero Rubulavirus, ao qual pertencem outros vírus da espécie humana o Parainfluenza tipos 2, 4a e 4b. Vírus alcança o hospedeiro por meio de contato direto, gotículas de saliva ou por fômites de um indivíduo infectado. Maior período de transmissão é de 1 a 2 dias antes do início dos sintomas. Pode se manifestar através de parotidite, orquiepidimite, ooforite, pancreatite e manifestações mais raras como meningite, encefalite, insuficiência renal, surdez, miocardite, etc. A reação em cadeia pela polimerase após a transcrição reversa permite a detecção do RNA do vírus da caxumba em swab de orofaringe, urina, líquido seminal, sangue e biópsia.

CBS, Estudo Molecular de Polimorfismos do Gene

Código Tabela TUSS: Código sob consulta na fonte pagadora

A elevação do aminoácido homocisteína plasmático é um fator de risco estabelecido para TEV (tromboembolismo venoso). Deficiências nutricionais de vitaminas B6, B12 e folato e alterações genéticas nas enzimas metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) e cistationina  $\beta$  sintetase (CBS) influenciam o metabolismo intracelular da homocisteína.

Cistina, Dosagem

Código Tabela TUSS: 40311066

A dosagem sérica de cistina auxilia no diagnóstico de distúrbios do metabolismo dos aminoácidos sulfurados. Na cistinúria, os níveis de cistina sérica estão normais ou levemente diminuídos.

Cistina, Quantitativo

Código Tabela TUSS: 40311244

O distúrbio metabólico que leva ao acúmulo de cistina na urina é denominado cistinúria. Clinicamente, é observada predisposição à urolitíase e infecções recorrentes do trato



urinário, podendo levar à insuficiência renal. A dosagem de cistina em amostra de urina de 24 horas é útil para o diagnóstico e acompanhamento de pacientes com o distúrbio.

#### C-Kit, Pesquisa de Mutação do Gene

Tumores estromais do trato gastrointestinal (GIST) são tipicamente caracterizados por mutações ativadoras nos genes c-KIT e Receptor Tipo Alfa Para Fator De Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGFR $\alpha$ ). Aproximadamente 80% dos GIST possuem uma mutação oncogênica no gene KIT e 15% dos GIST possuem uma mutação no gene PDGFR sendo KIT negativo. A presença de mutações nos genes c-KIT e PDGFR dão suporte ao diagnóstico de GIST e tem valor preditivo na resposta ao tratamento com o medicamento Gleevec (imatinib). As respostas de pacientes com GIST aos inibidores de tirosina quinase, como o imatinib, variam de acordo com o tipo de mutação observada. Pacientes com mutações no éxon 11 do c-KIT tendem a mostrar uma resposta maior e mais duradoura ao imatinib, que pacientes com mutações no éxon 9 ou pacientes sem expressão. Cerca de 35% dos pacientes com mutações de PDGFRA serão beneficiados pelo tratamento com imatinib. Este teste de rastreio de mutações não tem o objetivo de confirmar o diagnóstico de GIST. A presença ou ausência de uma mutação não confirma nem afasta o diagnóstico de GIST. Mutações de c-KIT são também encontradas em 21% de melanomas de mucosas, em 11% de melanomas acrais, e em 17% dos melanomas que surgem em pele cronicamente danificada pelo sol. Estes casos têm uma aparente boa resposta aos inibidores de tirosina-quinase. Aplicações principais: estratificação para uso de inibidor de tirosina quinase em pacientes diagnosticados com GIST ou melanoma.

#### Clonalidade T, PCR Gama

Ensaio baseado na amplificação do receptor gama de células T através da amplificação da reação em cadeia de polimerase (PCR). Útil para auxiliar na diferenciação entre doenças linfoproliferativas clonais T de hiperplasias reativas e para auxiliar na definição da linhagem em leucemias agudas indiferenciadas.

#### Clonalidade B FR123, PCR

A avaliação da clonalidade utilizando a amplificação dos genes de imunoglobulinas de cadeia pesada constitui uma importante ferramenta diagnóstica para o diagnóstico das doenças linfoproliferativas B. Este exame avalia a clonalidade B em sequências conservadas das regiões FR1,2 e 3 da cadeia pesada.

#### Clonalidade B para LLA, PCR FR3

A avaliação da clonalidade utilizando a amplificação dos genes de imunoglobulinas de cadeia pesada constitui uma importante ferramenta diagnóstica para o diagnóstico das doenças linfoproliferativas B. Este exame avalia a clonalidade B em sequências conservadas das regiões FR3 da cadeia pesada.

#### Clonalidade B para LLA, PCR FR2

A avaliação da clonalidade utilizando a amplificação dos genes de imunoglobulinas de cadeia pesada constitui uma importante ferramenta diagnóstica para o diagnóstico das doenças linfoproliferativas B. Este exame avalia a clonalidade B em sequências conservadas das regiões FR2 da cadeia pesada.

#### Clonalidade B, PCR FR2

A avaliação da clonalidade utilizando a amplificação dos genes de imunoglobulinas de cadeia pesada constitui uma importante ferramenta diagnóstica para o diagnóstico das doenças linfoproliferativas B. Este exame avalia a clonalidade B em sequências conservadas das regiões FR2 da cadeia pesada.

#### Diabetes Tipo 2, Painel Genético de Predisposição

A Diabetes tipo 2 é conhecida por ser uma doença caracterizada por uma resposta inadequada das células beta do pâncreas a progressiva resistência à insulina. A doença é uma importante causa de morbimortalidade na população geral devido à associação com doenças cardiovasculares. A identificação de variantes de DNA que influenciam a predisposição à doença podem fornecer pistas para os processos envolvidos na

patogênese da doença oferecendo oportunidades para a utilização da medicina personalizada através da estratificação do indivíduo de acordo com o risco e na classificação mais precisa do subtipo da doença.

A recente interação entre as áreas de informática e biologia molecular (bioinformática) permitiu o aparecimento dos Estudos de Associação Genômica Ampla (do inglês genome-wide association studies, GWAS). Os estudos GWAS comparam as frequências alélicas de diversos marcadores polimórficos (SNPs – single nucleotide polymorphism) simultaneamente em indivíduos não relacionados que possuam um determinado sintoma ou patologia em comparação com um grupo controle de indivíduos saudáveis com o objetivo de identificar SNPs associados com doenças complexas. Recentemente, estudos de GWAS identificaram e validaram dentre todos os marcadores polimórficos já identificados para doenças complexas, 4 SNPs em quatro regiões cromossômicas distintas significativamente associadas à susceptibilidade para a diabetes tipo 2.

O PreventCode Diabetes tipo 2 é um teste genético rápido desenvolvido pelo Laboratório Progenética que se baseia em um painel de 4 SNPs selecionados por apresentarem uma forte correlação estatística com a susceptibilidade ou risco do aparecimento da diabetes tipo 2. O teste genético PreventCode Diabetes tipo 2 faz parte de uma estratégia para a implementação de medidas preventivas tais como periodicidade de realização de exames de rastreamento e intervenção precoce baseando-se nas descobertas científicas relacionadas com o código genético.

Doença Cardiovascular, Painel Genético de Preventcode

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte por doença no mundo. Nos últimos 50 anos ocorreram consideráveis progressos na definição e identificação dos fatores de risco associados às doenças cardiovasculares. Baseando-se em evidências epidemiológicas, fatores como dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica, fumo, idade, diabetes mellitus, obesidade, sedentarismo, dieta e histórico familiar demonstraram uma consistente associação com o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Após o sequenciamento do genoma humano, diversos genes envolvidos nas doenças cardiovasculares de caráter monogênico (mendelianas) foram identificados. Estas formas de doenças cardiovasculares são raras constituindo a minoria dos casos clínicos. Exemplos incluem: infarto prematuro do miocárdio, cardiomiopatia dilatada e hipertrófica, aneurisma aórtico, displasia arritmogênica do ventrículo direito, entre outras<sup>3</sup>. No entanto, a grande maioria das doenças cardiovasculares possui um caráter poligênico e multifatorial, contendo tanto contribuições de fatores hereditários como também de fatores ambientais e comportamentais. Estima-se que os fatores hereditários sejam responsáveis por aproximadamente 30%-60% da variação interindividual no risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana<sup>2</sup>.

A recente interação entre as áreas de informática e biologia molecular (bioinformática) permitiu o aparecimento dos Estudos de Associação Genômica Ampla (do inglês genome-wide association studies, GWAS). Os estudos GWAS comparam as frequências alélicas de diversos marcadores polimórficos (SNPs) simultaneamente em indivíduos não relacionados que possuam um determinado sintoma ou patologia em comparação com um grupo controle de indivíduos saudáveis com o objetivo de identificar SNPs associados com doenças complexas. Recentemente, estudos de GWAS identificaram e validaram dentre todos os marcadores polimórficos já identificados para doenças complexas, 22 SNPs em 17 regiões cromossômicas distintas significativamente associadas à susceptibilidade para o desenvolvimento da doença arterial coronariana<sup>2,4,5</sup>.

O PreventCode Cardiovascular é um teste genético rápido desenvolvido pelo Laboratório Progenética que se baseia em um painel de 22 SNPs selecionados por

apresentarem uma forte correlação estatística com a suscetibilidade ou risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O teste genético PreventCode Cardiovascular faz parte de uma estratégia para a implementação de medidas preventivas tais como periodicidade de realização de exames de rastreamento e intervenção precoce baseando-se nas mais avançadas descobertas científicas relacionadas com o código genético.

#### Doença Celíaca; Estudo Molecular de DQA0501 e DQB0201

A doença cética é uma desordem multifatorial influenciada por fatores ambientais e genéticos que acometem o sistema gastrointestinal, podendo produzir, em outros sistemas, sintomas como anemia, cefaleia e depressão. A doença celíaca é induzida por uma dieta que contém glúten em indivíduos geneticamente susceptíveis. A maioria dos indivíduos com doença celíaca tem anticorpos associados à doença e variantes alélicas em dois genes HLA, HLA-DQA1 e HLA-DQB1. Como 30% da população em geral têm um dos alelos HLA associados à doença celíaca e apenas cerca de 3% dos indivíduos com um ou dois alelos desenvolvem a doença, a presença de alelos HLA associados à doença celíaca não é diagnóstica, entretanto a sua ausência praticamente exclui tal diagnóstico.

#### Doença de Gaucher, Diagnóstico Molecular

A doença de Gaucher é um erro inato do metabolismo de depósito lisossomal ocasionado pela deficiência da enzima glicocerebrosidase, o que promove um acúmulo de glicolípídeos no interior dos macrófagos do sistema retículo-endotelial (principalmente no baço, fígado, medula óssea e pulmão). É constituída por um espectro de achados clínicos, podendo variar desde a forma perinatal letal até formas assintomáticas, e possui herança autossômica recessiva. As manifestações fenotípicas da doença de Gaucher podem ser divididas em três tipos: tipo I (forma não-neuropática – forma mais comum da doença, principalmente nos descendentes de judeus Ashkenazi), tipo II (forma neuropática aguda) e tipo III (forma neuropática crônica). Divide-se ainda em outras duas formas: peri-natal (forma grave e letal) e forma cardiovascular. O estudo molecular para doença de Gaucher pode ser útil na confirmação diagnóstica e no aconselhamento genético. Mutações no gene GBA são as únicas mutações conhecidas, até o momento, que estão relacionadas à doença de Gaucher.

#### Doença de Huntington, Teste Molecular

A doença de Huntington é uma doença autossômica dominante causada pela expansão de trinucleotídeos CAG no gene HTT localizado no braço curto do cromossomo 4. É uma desordem neurodegenerativa, progressiva e com início dos sintomas na vida adulta. Distúrbios motores (coréia), psiquiátricos e cognitivos são os principais sintomas da doença. Existe uma correlação inversa entre o número de repetições CAG e a idade de início dos sintomas.

#### Doença de Kennedy, Estudo Genético

A doença de Kennedy (ou Atrofia muscular espinobulbar) é uma doença neuromuscular progressiva em que ocorre degeneração dos neurônios motores inferiores, provocando fraqueza muscular, atrofia muscular e fasciculação em indivíduos do sexo masculino. Os pacientes também podem apresentar ginecomastia, atrofia testicular e oligospermia. É uma doença recessiva ligada ao cromossomo X e causada pela expansão de trinucleotídeos CAG no éxon 1 do gene AR.

#### ECA, Polimorfismo do Gene

Os níveis plasmáticos da enzima conversora da angiotensina (ECA) estão relacionados ao polimorfismo no gene da ECA. Trata-se de um polimorfismo bialélico denominado deleção (D) e inserção (I) que afeta diretamente a quantidade circulante dessa enzima. Indivíduos com o genótipo DD (homozigose para o alelo D) têm concentrações séricas mais elevadas da ECA, enquanto os indivíduos com o genótipo II (homozigose para o alelo I) tem concentrações mais baixas da ECA. Estudos têm associado o genótipo DD da ECA a um maior risco de doença arterial coronariana em comparação aos genótipos DI ou

## II.

### EGFR, Estudo de Mutações do Gene

O gene EGFR (epidermal growth factor receptor), localizado no cromossomo 7p11.2 é um oncogene associado à resposta aos quimioterápicos inibidores da tirosina quinase usado para tratamento de ao Câncer de pulmão. O gene e seus ligantes são sinalizadores moleculares envolvidos em várias funções celulares como proliferação celular, diferenciação celular, motilidade, desenvolvimento do tecido. Os principais fatores preditores da resposta a esse tipo de droga é a presença de mutações somáticas ativadoras do gene EGFR que causa um estímulo aberrante na membrana celular e, conseqüentemente, crescimento celular e ativação de outras vias sinalizadoras como RAS/MAPK/Akt e STAT. No grupo específico de Câncer de pulmão não pequenas células indivíduos com a mutação apresentam uma taxa de resposta a medicação que varia de 55% a mais de 85% associada a melhor qualidade de vida e maior tempo livre de progressão da doença. A pesquisa de mutação, portanto, pode direcionar o tratamento oncológico.

### Enterovírus, PCR

Vírus RNA, não envelopados, família Picornaviridae, transmissão fecal-oral, secreção naso e orofaringe, na fase inicial da doença, com elevada taxa de mutação devida intensa replicação no trato gastrointestinal humano. A dupla infecção da mesma célula por diferentes cepas de enterovírus pode criar condições para surgimento de cepas recombinantes especialmente quando as cepas são dos mesmos sorotipos. Em função disso, são responsáveis pelo caráter emergente, em diferentes momentos da história, como epidemias de poliomielite do século XX. Poliovírus derivado da vacina foi detectado pela primeira vez em uma epidemia de poliomielite parálitica ocorrida na ilha Hispaniola em 2000 e 2001. Responsável além da poliomielite, por infecções assintomáticas, meningoencefalite viral, doença parálitica, exantema febril, doença respiratória aguda, doença mão, pé, boca e herpangina. Exame de PCR qualitativo para poliovírus, echovírus (não amplifica sequências do tipo 22 e 23), vírus coxsackie A e B. Padrão ouro no diagnóstico de meningites causado por esses agentes, através da pesquisa no líquido. Utilizado em outros materiais como sangue periférico (EDTA), medula óssea (EDTA), tecido a fresco, biópsia e bloco de parafina. Sensibilidade de 95% e especificidade de 97%.

### Estudo Molecular de Síndromes Genéticas em Descendentes Judaicos

Pesquisa molecular de variações genéticas mais frequentes em populações com ascendência judaica. Esse estudo pode ser solicitado para casais que serão submetidos a aconselhamento genético e engloba os seguintes exames: estudo genético para Doença de Tay-Sachs, doença de Gaucher (mutações N370S, L444P, R463C), ataxia espinocerebelar de Machado-Joseph (SCA3), hemocromatose (mutação S65C), surdez congênita (mutação 167T no gene da conexina) e doença de Kennedy.

### Estudo de Síndromes Genéticas mais frequentes

O estudo molecular para algumas das principais síndromes genéticas é um estudo indicado para indivíduos ou casais que pretendam fazer uma triagem dos seguintes estudos moleculares: mutação A985G no gene MCAD, detecção molecular da mutação 202 (G A) da G6PD, mutações C282Y e H63D para hemocromatose, mutação 35 delG no gene da conexina e mutação pontual delta F508 para fibrose cística.

### Estudo Genético fetal, PCR

Esse estudo é realizado por meio de DNA fetal extraído de material de aborto, permitindo identificar aneuploidias (alterações numéricas, como trissomias ou monossomias) dos cromossomos 13, 16, 18, 21, X e Y. Essas aneuploidias estão entre as principais causas de abortamento espontâneo. Esse exame não identifica translocações cromossômicas balanceadas envolvendo os cromossomos pesquisados.

### EGFR, Estudo de Mutações do Gene

Presença de mutação de ganho de função no gene do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em tecido tumoral constitui alvo terapêutico para o tratamento de câncer de pulmão e carcinoma colorretal metastáticos. Existem atualmente dois tipos de drogas que bloqueiam o EGFR: A primeira classe inclui os anticorpos monoclonais, como o panitumumabe e cetuximabe. A segunda classe inclui os inibidores de tirosina quinases, como o gefitinibe e erlotinibe. Ambos os tipos de droga inibem a sinalização molecular deflagrada por EGFR mutado. Uma resposta favorável às terapias anti-EGFR no carcinoma de pulmão são observadas em pacientes com mutações específicas do gene EGFR. O teste é recomendado para uso de terapia alvo específica em pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de não pequenas células.

#### Fator V Leiden

A molécula do fator V da coagulação apresenta três sítios de clivagem para a proteína C ativada. Quando ocorre uma mutação resultante da transição do nucleotídeo G para A na posição 1691 no gene do Fator V, essa mutação é conhecida como fator V Leiden e é responsável pelo fenótipo resistência à proteína ativada. O fator V Leiden torna o fator V (pró-coagulante) ativo por um maior período. Indivíduos heterozigotos (com uma mutação) têm risco aumentado para TEV em aproximadamente 5 vezes comparado com a população geral, e cerca de 50 vezes em homozigose (com duas mutações).

#### Fenilalanina/Tirosina, Relação

A fenilcetonúria é um distúrbio do metabolismo dos aminoácidos decorrente da atividade deficiente na enzima fenilalanina hidroxilase. Níveis aumentados de fenilalanina e reduzidos de tirosina são observados na doença, que, se não tratada, leva a danos no sistema nervoso central com déficit intelectual, convulsões e espasticidade. O tratamento inclui introdução precoce de dieta pobre em fenilalanina. O teste de relação fenilalanina/tirosina pode ser utilizado para monitorar a aderência de pacientes fenilcetonúricos ao tratamento.

#### Fibrose Cística, Estudo Genético

A Fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva, mais comum na população caucasiana, com incidência de 1:3.000 nascidos vivos e, em Minas Gerais, aproximadamente 1:10.000. Os pulmões e o pâncreas exócrino são os principais órgãos acometidos pela doença, mas a principal característica diagnóstica é o aumento de sódio e cloreto no suor. O estudo molecular pode ser utilizado para confirmação do diagnóstico em indivíduos sintomáticos, identificação de portadores de mutação no gene da FC, diagnóstico pré-natal e doadores de esperma ou óvulo. O gene CFTR é o único gene conhecido associado a FC. A mutação mais comum é a delta F508, representando cerca de 70% de todos os alelos mutados na FC na população caucasiana. Várias mutações já foram descritas para FC e a taxa de detecção de cada mutação varia com o grupo étnico estudado.

#### Fibrose Cística – Sequenciamento Completo do Gene CFTR

A Fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva, mais comum na população caucasiana, com incidência de 1:3000 nascidos vivos e, em Minas Gerais, aproximadamente 1:10.000. Os pulmões e o pâncreas são os principais órgãos acometidos pela doença e uma das características diagnósticas é o aumento de sódio e cloreto no suor. O estudo molecular pode ser utilizado para confirmação do diagnóstico em indivíduos sintomáticos, identificação de portadores de mutação no gene da FC, diagnóstico pré-natal e doadores de esperma ou óvulo. O gene CFTR é o único gene conhecido associado à FC. A mutação mais comum é a delta F508, representando cerca de 70% de todos os alelos mutados na FC na população caucasiana. Várias mutações já foram descritas para FC e a taxa de detecção de cada mutação varia com o grupo étnico estudado. O estudo molecular por sequenciamento completo do gene e também pode direcionar o estudo para pesquisa de mutação familiar quando esta já foi identificada em familiares.

### Fibrose Cística, Mutação Familiar do Gene CFTR

Em situações que há uma mutação do gene CFTR já identificada, o sequenciamento pode ser voltado para a mutação específica e auxiliar no diagnóstico e no aconselhamento genético. É importante apresentar o laudo do exame que documenta a mutação para o laboratório que realizará o exame.

### G6PD, Detecção Molecular da Mutação 202 (G A)

A deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é um defeito enzimático com padrão de herança recessivo ligado ao X, afetando cerca de 400 milhões de pessoas no mundo. A deficiência de G6PD ocorre com maior frequência na África, Ásia, Mediterrâneo e Oriente Médio. As principais manifestações clínicas são icterícia neonatal e anemia hemolítica induzida por situações em que há aumento do estresse oxidativo, como infecções ou uso de medicações (sulfonamidas, dapsona e naftaleno p. ex.). A pesquisa molecular de deficiência de G6PD – mutação 202 (GA) – pode ser utilizada para confirmar a suspeita da deficiência pelo exame de triagem neonatal (“teste do pezinho”), avaliação de mulheres portadoras (heterozigotas) dessa mutação e avaliar membros de uma família em que essa mutação já tenha sido detectada. A ausência da mutação 202 (GA) não exclui existência de outras mutações na mesma região.

### Galactose 1 Fosfato Uridil Transferase

Código Tabela TUSS: 40301982

A galactosemia clássica ocorre quando a atividade de GALT é inferior a 5% da atividade normal, levando ao acúmulo de galactose e galactose-1-fosfato após início da ingestão de leite. Recém-nascidos afetados apresentam vômitos, diarreia, icterícia, alteração da função hepática e renal e sepse. A catarata nuclear aparece precocemente e torna-se irreversível em poucas semanas. A dosagem de atividade de GALT pode definir o diagnóstico, porém pode estar reduzida também em formas variantes de galactosemia e em indivíduos heterozigotos para mutação em GALT.

### Gene FLT3, Prognóstico Molecular de LMA

FLT3 (FMS-like tyrosina kinase 3) é um receptor de tirosina quinase com função bem conhecida na sobrevivência, proliferação e diferenciação celular. É expresso, normalmente, em células progenitoras hematopoiéticas, o que não ocorre nas células hematopoiéticas diferenciadas. As leucemias mieloides agudas (LMA) apresentam super-expressão da proteína FLT3. As FLT3/ITD (internal tandem duplication) são duplicações de 3 a 400 pares de base no éxon 11 que afetam cerca de 23% dos pacientes com LMA e sua presença indica pior prognóstico. Outra alteração que pode ser pesquisada no gene FLT3 é a mutação pontual FLT3/D835, localizada no éxon 20, que está presente em 8 a 12% dos pacientes com LMA e também está associada a um pior prognóstico. Deve-se dar preferência para a pesquisa em amostras de sangue de medula óssea em EDTA com a finalidade de aumentar a sensibilidade do teste.

### Hemocromatose, ligada às Mutações no Gene HFE

A Hemocromatose hereditária (HH) é uma doença autossômica recessiva caracterizada pelo aumento inapropriado de absorção de ferro pela mucosa gastrointestinal, resultando em um estoque excessivo de ferro principalmente no fígado, pele, pâncreas, coração, articulações e testículos. Os sintomas iniciais, geralmente, são dor abdominal, fraqueza, letargia e perda de peso. A fibrose hepática ou cirrose pode ocorrer em indivíduos não tratados após os 40 anos de idade. Os exames de triagem para HH são: o índice de saturação da transferrina e a ferritina. O gene HFE é o principal gene associado a HH e as mutações C282Y e H63D são as mais comuns. Cerca de 90% dos indivíduos afetados são homozigotos para a mutação C282Y ou heterozigotos compostos para as mutações C282Y/H63D. A homozigose para H63D é mais rara e tem menor penetrância. A mutação S65C é ainda mais rara e está relacionada a formas mais leves da doença.

É importante ressaltar que o encontro de um determinado genótipo para HH apenas indica susceptibilidade genética para doença, para firmar o diagnóstico deve-se

correlacionar achados clínicos, bioquímicos e moleculares.

Hemocromatose Hereditária – 5 Mutações (GENE HFE)

A hemocromatose hereditária causada por mutações bialélicas no gene HFE é caracterizada por armazenamento excessivo de ferro em fígado, pele, pâncreas, coração, articulações e testículos. Os indivíduos afetados podem apresentar dor abdominal, fraqueza, letargia e perda de peso, além de diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, arritmias, artrite e hipogonadismo. Há tendência ao aparecimento de cirrose, com predisposição ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. A detecção de mutação específica define o diagnóstico.

Hexosaminidase A e Total

Código Tabela TUSS: 40302091

Deficiência de hexosaminidases A e B são observadas nas gangliosidoses GM2 (doença de Tay-Sachs e Sandhoff). Tais distúrbios cursam com macrocefalia, neurodegeneração, regressão psicomotora, mancha vermelho cereja na mácula e retinopatia. A dosagem de hexosaminidase A e total pode ser feita no plasma, para diagnóstico da doença de Tay-Sachs ou para detecção de heterozigotos portadores.

HER2/ERBB2, Pesquisa de Mutação do Gene

A pesquisa de mutação HER2 (ERBB2) é um indicador prognóstico para carcinoma de mama linfonodo positivo ou negativo e para câncer metastático. Também está associado a outros tipos de câncer (pulmão, gástrico, esôfago). Trata-se de um oncogene presente no braço longo do cromossomo 17 que encontra-se amplificado ou com aumento da expressão em aproximadamente 15% a 20% dos casos de câncer de mama. Essa alteração está associada a um tempo livre de doença menor e, um pior prognóstico. Pacientes com HER2 positivo para mutação são candidatos ao tratamento com drogas alvo do receptor do fator de crescimento epidérmico HER2 (trastuzumab) ou de drogas que regulam negativamente o fator (pertuzumab e lapatinib). A confirmação da mutação torna o paciente um candidato ao uso dessas drogas.

HHV6, PCR

Vírus DNA, família herpes vírus, responsável pela roséola, eritema multiforme e mononucleose like na criança, otite, febre e encefalite. Não cursa com infecções recorrentes, como o herpes vírus 1 e 2, causa de febre, pneumonite, hepatite, meningite e encefalite, mielossupressão, erupção, GHVD, falha do enxerto, microangiopatia trombótica, sinergismo com a reativação do citomegalovírus, infecções fúngicas, hepatite fulminante, febre de origem indeterminada em imunocomprometidos como submetidos a transplantes hematopoiéticos, órgãos sólidos, AIDS, etc.

Não tem relato de transmissão vertical, apenas por contato direto, com soroprevalência de 80-100% em crianças saudáveis e 60-100% em distribuição mundial na população geral. Pode ser utilizado em sangue total em EDTA, aspirado ou lavado brônquico, líquido pleural, tecido a fresco/ biópsia, bloco de parafina e líquido. A negatividade do exame no líquido, não exclui a infecção devido a baixa sensibilidade e baixo extravasamento de vírus para o SNC. PCR qualitativo que detecta o genoma de HHV-6, sensibilidade de 95%, e especificidade de 98,8% em sangue periférico.

Hiper-Homocisteinemia, Predisposição

Na investigação genética a hiper-homocisteinemia, são pesquisadas mutações nos genes da metileno-tetra-hidrofolato redutase e da cistationina  $\beta$  sintetase. A elevação da homocisteína plasmática é um fator de risco estabelecido para tromboembolismo venoso (TEV). Deficiências nutricionais de vitaminas B6, B12 ou folato e alterações genéticas nas enzimas metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) e cistationina  $\beta$  sintetase (CBS) influenciam o metabolismo intracelular da homocisteína.

HHV7, PCR

Vírus DNA, família herpes vírus, responsável pela roséola e eritema multiforme na criança, não cursa com infecções recorrentes, causa de febre, erupção, encefalites,

pneumonites e mielossupressão, reativação CMV, infecções fúngicas, disfunção do enxerto, em pacientes imunossuprimidos como submetidos a transplantes hematopoiéticos e de órgãos sólidos, AIDS, etc. Transmissão por contato direto, sem relato de transmissão perinatal, prevalência de 40-80% nas crianças saudáveis, 40-100% em adultos (distribuição mundial). Pode ser utilizado em sangue total em EDTA, aspirado ou lavado brônquico, líquido pleural, tecido a fresco/biópsia, bloco de parafina e líquido. A negatividade do exame no líquido, não exclui a infecção devido a baixa sensibilidade do exame no líquido. PCR qualitativo detecta o genoma de HHV-7.

HLA DQ8 - DQA1\*0301/DQB1\*0302, Estudo Molecular

Útil para a avaliação de pacientes com suspeita clínica de doença celíaca

(DC). Cerca de 99% dos pacientes com DC possui um dos haplótipos DQ2/ DQ8. Portanto, a ausência dos dois marcadores praticamente exclui o diagnóstico de DC.

IDH1 E IDH2 – Éxon 4, Análise de Mutações

Exame para detecção de mutações no éxon 4 dos genes IDH1 e IDH2 em leucemia mieloide aguda citogeneticamente normal e gliomas. O gene da Isocitrato desidrogenase 1 e 2 (e IDH1 IDH2) catalisa a descarboxilação oxidativa do isocitrato alfa-cetoglutarato. Mutações no gene IDH1, raramente no gene IDH2, ocorrem em mais de 70% de astrocitomas OMS grau II e grau III e em oligodendrogliomas e nos glioblastomas que desenvolveram a partir destas lesões de menor grau. Também ocorrem em 15% a 22% dos casos de LMA citogeneticamente normais. Mutações associadas a tumores nos genes IDH1 e IDH2 estão limitadas ao éxon 4, sendo essas mutações polimorfismos de um único nucleotídeo (SNP). A identificação dessas mutações auxiliam na determinação de risco para pacientes recém-diagnosticados com AML citogeneticamente normal e determinação de risco para pacientes com gliomas.

IL28B, Estudo do Polimorfismo do Gene

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C afeta 170 milhões de pessoas no mundo inteiro e é importante causa de cirrose e câncer de fígado. O tratamento indicado para o genótipo 1 (mais frequente) é feito por 48 semanas. A resposta virológica sustentada (RVS) é atingida em cerca de 40 a 50% dos pacientes tratados. Como o tratamento preconizado (interferon e ribavirina) apresenta efeitos colaterais potencialmente graves e como a taxa de sucesso não é elevada, preditores de resposta são pesquisados para a decisão do tratamento. Estudos identificaram dois polimorfismos únicos em nucleotídeos, no gene da IL-28B. O genótipo C/C no nucleotídeo rs12979860 e o genótipo T/T no nucleotídeo rs8099917 estão associados a maiores taxas de resposta virológica sustentada e de clareamento viral espontâneo após infecção aguda, no genótipo 1. Para os genótipos 2 e 3, já é esperada uma elevada taxa de sucesso terapêutico, portanto o estudo do polimorfismo da IL28B nestas circunstâncias apresenta valor limitado. O conhecimento do polimorfismo pode auxiliar na decisão de iniciar ou protelar o tratamento.

Instabilidade de Microssatélites, Tecido Fresco ou Parafina

O câncer colorretal (CCR) é a quinta causa de morte por câncer mais frequente no Brasil, sendo que 10 a 15% dos casos diagnosticados correspondem a CCR hereditário, principalmente sob a forma de câncer colorretal hereditário não-polipoide (HNPCC ou síndrome de Lynch). O HNPCC é caracterizado por câncer de cólon de herança autossômica dominante que ocorre durante a vida adulta, mas em idade relativamente jovem, e sem os pólipos adenomatosos. Apesar da penetrância incompleta, a detecção de mutação nos genes de reparo, indiretamente através da instabilidade de microssatélites, é fundamental para adoção de medida de prevenção e rastreamento de neoplasias para os pacientes e familiares que tenham a mutação. O estudo é realizado comparando o perfil de microssatélites em DNA de tumores com o DNA extraído de tecido não tumoral. A pesquisa da instabilidade de microssatélites para pacientes com câncer colorretal serve como um teste de triagem para HNPCC, assim, sugere-se



prossequir com a análise molecular dos genes de reparo, como o gene MLH1 e MSH2.

#### JAK2, Mutação V617F no Gene

A associação de mutação no gene Janus Kinase 2 (JAK2) com doenças mieloproliferativas engloba a policitemia vera, trombocitopenia essencial e a mielofibrose crônica. A troca de um nucleotídeo guanina por uma timina no éxon 12 do gene JAK2, gerando a substituição de uma valina por uma fenilalanina no códon 617 (V617F), representa uma mutação que pode ser adquirida e está presente na linhagem mieloide de indivíduos com doenças mieloproliferativas, exceto na leucemia mieloide crônica. A mutação V617F está presente em, pelo menos, 66% dos casos de policitemia vera, 23% dos casos de trombocitopenia essencial e 35% dos casos de mielofibrose crônica.

#### KRAS, Estudo Molecular do Gene

O gene KRAS, faz parte do grupo de genes RAS, que codifica uma proteína ligante ao grupo GDP/GTP que age como fator transdutor de sinal intracelular. No tecido humano esse grupo de proteínas tem função relacionada à sinalização para as células proliferarem, diferenciarem, envelhecerem. A mutação desse gene está associada a muitos tipos de câncer.

O KRAS é conhecido por ser um dos oncogenes mais ativado nos tumores malignos humanos; pâncreas, colorretal, gástrico, leucemia, pulmão. Mutações germinativas do gene estão associadas também a síndromes genéticas bem conhecidas como Síndrome de Noonan, Cardio-Facio-Cutâneo e Costello.

Vários estudos envolvendo quimioterápicos mostraram que o status do gene KRAS é um fator preditivo para resposta quimioterápica ao anti-EGFR (receptor do fator de crescimento epitelial), bem como a presença de mutação nesse gene está associada à resistência do tumor à quimioterapia. Portanto, na prática oncológica o exame pode ter grande valor para indicação de determinados medicamentos para pacientes que apresentam, ou não, a mutação no gene. A maioria destas mutações ocorrem nos códons 12 e 13 do éxon 2, mas ocasionalmente no éxon 3. As mutações de KRAS são identificadas em 15% a 30% de adenocarcinomas de pulmão e em 30% a 40% dos adenocarcinomas colorretais. A detecção de mutações de KRAS em pacientes com adenocarcinomas de pulmão e colorretal fornece uma ferramenta para seleção de pacientes com alta probabilidade de responder às drogas anti-EGFR. Em Julho de 2009, a FDA aprovou o teste de KRAS prévio ao tratamento com cetuximab e panitumumab em pacientes com adenocarcinoma colorretal.

#### KRAS, Estudo Molecular da Mutação do Gene

A presença de mutação de ganho de função em K-RAS em células tumorais, resultando em ativação constitutiva da via molecular RAS-RAF-ERK é capaz de prever resistência a agentes terapêuticos anti-EGFR no câncer colorretal metastático. A maioria destas mutações ocorrem nos códons 12 e 13 do éxon 2 ou, ocasionalmente, no éxon 3 deste gene. Tumores sem mutação detectada (K-RAS do tipo selvagem) teriam indicação de tratamento com anticorpos monoclonais.

#### KRAS, Estudo Molecular Ampliado da Mutação do Gene

A maioria destas mutações do gene KRAS ocorre nos códons 12 e 13 do éxon 2, mas ocasionalmente nos exons 3 e 4. Portanto, o estudo genético da mutação para definição de tratamento quimioterápico pode ser ampliado ao incluir estudo dos exons 3 e 4.

#### Lactose Congênita, Estudo Molecular Deficiência

A intolerância à lactose ou hipolactasia é uma condição autossômica recessiva caracterizada por distúrbios gastrointestinais após ingestão de leite ou fórmulas que contenham lactose, devido à deficiência da hidroxilase florizina-lactase nas células intestinais. Uma minoria dos indivíduos é beneficiada com altos níveis de lactase na vida adulta, condição autossômica dominante que não acarreta nenhuma desordem gastrointestinal. Variantes genéticas têm sido associadas a essas condições de

persistência e não persistência de lactase, como no caso das variantes -13910 C/T – rs4988235 e a variante -22018 A/G – rs182549, localizadas no gene LCT. Foi identificada uma forte associação entre o fenótipo de lactase não persistência e homozigose para a variante C na mutação -13910 C/T e à homozigose para a variante G na mutação -22018 A/G.

#### MCAD, Mutação no Gene

A desidrogenase de acilcoenzima A de cadeia média (MCAD) é uma enzima envolvida na beta oxidação de ácidos graxos mitocondrial. A deficiência de MCAD é o distúrbio de beta oxidação dos ácidos graxos mais comum no norte da Europa com incidência em torno de 1:6.000. A frequência da doença na população em geral pode variar de 1:5.000 a 1:17.000, dependendo do grupo étnico estudado. Indivíduos com MCAD são normais ao nascimento e, usualmente, apresentam sintomatologia entre três e 24 meses de vida. Os sintomas são desencadeados por jejum prolongado ou infecções comuns da infância (infecção das vias aéreas superiores ou gastroenterite viral, p.ex.). Esses episódios podem rapidamente evoluir para coma e óbito. A deficiência de MCAD é um erro inato do metabolismo de herança autossômica recessiva e associada a mutações no gene ACADM. A mutação mais comumente encontrada nesses pacientes é A985G, levando a substituição de uma lisina por um ácido glutâmico. A pesquisa de deficiência de MCAD também pode ser realizada na triagem neonatal por meio da detecção da mutação ou do perfil de acilcarnitinas.

#### Metilenotetrahidrofolato Redutase, Mutações A1298C e C677T

A elevação da homocisteína plasmática é um fator de risco estabelecido para tromboembolismo venoso (TEV). Deficiências nutricionais de vitaminas B6, B12 ou folato e alterações genéticas nas enzimas metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) e cistationina β sintetase (CBS) influenciam o metabolismo intracelular da homocisteína. A mutação A1298C em homozigose está relacionada com a redução da atividade da MTHFR, aumentando os níveis de homocisteína. Esses efeitos também são observados na homozigose da mutação C677T ou na presença da heterozigose para as duas mutações.

#### Micobacterias, PCR

Código Tabela TUSS: 40314170

Bactérias do gênero *Mycobacterium*, pertencente à classe Actinomycetes, ordem Actinomycetales, família Mycobacteriaceae. Classificadas como álcool-ácido resistentes. Encontrada amplamente distribuída na natureza, podendo se tornar patogênica em circunstâncias especiais. O diagnóstico deve apoiar-se na presença de sinais e sintomas clínicos sugestivos e no isolamento repetido da mesma espécie de micobactéria. No caso de amostras coletadas assepticamente de lesões fechadas, um único isolamento é suficiente. A sua incidência aumento com a pandemia de AIDS, infecções iatrogênicas (abscessos subcutâneos, intramusculares através dos mais diversos procedimentos cirúrgicos), equipamentos de hidromassagem, contaminação de fontes de água como piscina, tubulações, aquários (multiplicação em biofilmes), endoscópicos, broncoscópicos, etc.. Deve-se fazer sempre a distinção entre colonização, infecção e doença. Em indivíduos imunocompetentes a infecção se manifesta de forma localizada, sendo a origem da infecção através de trauma, procedimento médico ou contato com água contaminada. Podem-se manifestar através de nódulos, abscessos, fístulas, úlceras, etc. Outra forma é a doença ganglionar, mais comum na infância, acometendo as cadeias cervicais, submandibulares, submaxilares e preauriculares, podendo haver formação de caseum. Doença pulmonar com quadro semelhante à tuberculose, raio-x com cavitação de paredes finas, maior disseminação por contiguidade que pela via broncogênica e maior envolvimento pleural, em comparação com o *Mycobacterium tuberculosis*. Comum em pacientes DPOC, Fibrose Cística e Bronquiectasia. Doença disseminada ocorre de forma mais comum em pacientes imunossuprimidos, atingindo o sistema hematopoiético

manifestando com hepatoesplenomegalia, pancitopenia, linfadenomegalia, pneumonites e diarreia profusa. O RT-PCR qualitativo identifica no sangue total e líquido o DNA de *Mycobacterium* sp. E tem a reação em cadeia da polimerase, cujo exame se destina à identificação rápida das várias espécies de micobactérias isoladas em meio de cultura, a partir de qualquer material clínico (*M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. gordonae*, etc.).

#### Microdeleções no Cromossomo Y, Estudo Genético

Na avaliação de infertilidade masculina, microdeleções localizadas no braço longo do cromossomo Y podem ser identificadas em 10 a 15% dos homens com azospermia e em três a 10% daqueles que têm oligospermia. Estudos de infertilidade masculina demonstraram “pequenas deleções” (microdeleções) em uma região localizada no braço longo do cromossomo Y (Yq), definida como AZF (fator para azospermia). Essa região contém um conjunto de genes necessários para a espermatogênese normal e compreende três sub-regiões distintas: AZFa, AZFb e AZFc, localizadas nos segmentos proximal, central e distal do braço longo do cromossomo Y respectivamente.

#### MSH1, Estudos Moleculares dos Genes

Os estudos moleculares dos genes do grupo MMR podem ser solicitados de forma específica baseado nos achados principalmente de imunohistoquímica de indivíduos com suspeita de Síndrome de Lynch.

#### MSH1 E MLH2, Estudos Moleculares dos Genes

Os estudos moleculares dos genes do grupo MMR podem ser solicitados de forma específica baseado nos achados principalmente de imunohistoquímica de indivíduos com suspeita de Síndrome de Lynch.

#### MLH1 – MLH1MF, Estudo Molecular de Mutação Familiar do Gene

O estudo molecular pode ser solicitado e direcionado para a mutação específica já identificada em, por exemplo, um caso índice na família. Assim, o estudo molecular solicitado deve ser direcionado para a mutação já encontrada, tendo em vista o padrão de herança autossômico dominante. É importante anexar no pedido uma cópia do exame que identifica a mutação a ser estudada.

#### MSH2 – MSH2MF, Estudo Molecular de Mutação Familiar do Gene

O estudo molecular pode ser solicitado e direcionado para a mutação específica já identificada em, por exemplo, um caso índice na família. Assim, o estudo molecular solicitado deve ser direcionado para a mutação já encontrada, tendo em vista o padrão de herança autossômico dominante. É importante anexar no pedido uma cópia do exame que identifica a mutação a ser estudada.

#### *Mycobacterium Tuberculosis*, PCR

As micobactérias são bacilos álcool-ácido resistentes, os quais são circundados por uma parede celular hidrofóbica, e que resistem à descoloração causada pelas misturas de álcool-ácido usadas na identificação. Detecta diretamente o DNA da micobactéria nas amostras clínicas. Trata-se de técnica específica, sensível e rápida, permitindo o diagnóstico e tratamento precoce, auxiliando no controle de disseminação da doença. Pode ser realizado em escarro, lavado bronco alveolar, 1º urina da manhã, líquido pleural, secreção orofaríngea, líquido ascítico, líquido sinovial, outros fluidos corporais, fragmento de biópsia. Ensaios de amplificação de ácido nucléico (ANA) são usados para amplificar a quantidade de DNA de *M. tuberculosis* em amostras de diagnóstico onde os organismos presentes em quantidades podem ser pequenos demais para ser vista por técnicas de coloração de rotina. Estas técnicas são sensíveis para a detecção rápida de *M. tuberculosis* numa variedade de amostras, incluindo sangue, saliva, e urina, mas trata-se de método diferente do RT-PCR, que costuma ser altamente específico quando positivo.

#### Neuropatia Hereditária Sensível a Compressão

A neuropatia hereditária sensível a compressão (HNPP), também conhecida como neuropatia Tomaculous, é uma doença genética de herança autossômica dominante cuja

prevalência não é conhecida. A apresentação mais comum é uma neuropatia sensorial e motora não dolorosa e de início agudo. As primeiras manifestações ocorrem, geralmente, entre a segunda e a terceira década de vida como ataques de dormência e fraqueza muscular desencadeados por compressão de nervos periféricos ou trauma. Em 70 a 80% dos casos, os indivíduos com HNPP apresentam uma deleção no gene PMP22 resultante do crossing-over desigual no cromossomo 17 (17p11.2). O diagnóstico molecular de HNPP devido a deleção no gene PMP22 pode ser realizado pela presença de um único alelo (hemizigose) nos marcadores pesquisados. A hipótese de homozigose para todos os marcadores pesquisados pode ser excluída através da comparação do material genético do paciente com o de seus pais.

#### NRAS, Estudo Molecular do Gene

O NRAS é um dos três oncogenes da via gênica do grupo RAS; HRAS, KRAS e NRAS. Todos eles estão associados à gênese tumoral em vários tipos de câncer. Múltiplos estudos demonstraram que pacientes com mutações no gene NRAS têm reduzidas taxas de resposta a terapia com anticorpos anti-EGFR, seja em monoterapia ou em combinação com quimioterapia. Foi observado que mutações nos códons 12, 13, 61, 117 e 146 nos principais genes da família de oncogenes RAS (KRAS e NRAS) resultam na elevação dos níveis da proteína ativada RAS-GTP sendo considerada como biomarcador preditivo de resposta negativa a terapia com anticorpos anti-EGFR.

#### NRAS, Mutação do Gene

Mutações nos proto-oncogenes da família RAS, principalmente do N-RAS, são as mais frequentes em desordens mieloides (20-30%). Esses genes estão envolvidos na regulação do crescimento e desenvolvimento celular e, quando mutados e super-expressos, estimulam o crescimento autônomo.

#### P53, Estudo Molecular do Gene

##### Código Tabela TUSS: Código sob consulta na fonte pagadora

O produto do gene supressor tumoral TP53, denominado p53, está envolvido na indução à interrupção do ciclo celular e à apoptose, sendo considerado o "guardião do genoma". Variantes patogênicas germinativas deste gene são responsáveis pela síndrome de Li-Fraumeni. Trata-se de síndrome hereditária de predisposição ao desenvolvimento de múltiplos tumores primários em idade jovem, sendo os mais frequentes: sarcoma, câncer de mama pré-menopausa, tumor de sistema nervoso central, carcinoma adrenocortical, câncer colorretal, leucemias, melanoma e tumor de pâncreas.

Os critérios restritivos para diagnóstico clínico da Síndrome de Li-Fraumeni clássica são expandidos ao se considerar como alternativa os vários critérios da Síndrome de Li-Fraumeni like. Dessa forma, julgamento clínico é essencial para indicação do exame.

Efeito fundador é visto nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, onde se admite haver uma alta frequência de mutação p.R337H na população. O exame é indicado para indivíduos de alto risco, incluindo crianças, devido à possibilidade de se oferecer estratégias de rastreamento também a este grupo. Tais estratégias devem ser discutidas dentro da dinâmica de aconselhamento genético.

#### P53, Estudo Molecular do Gene – Síndrome de Li-Fraumeni

A mutação germinativa do gene TP53, ou P53, está associada à Síndrome de Li-Fraumeni (SLF). Uma síndrome genética de padrão de herança autossômico dominante e com fenótipo amplamente variável. A SLF é, predominantemente, caracterizada pela manifestação de câncer do tipo sarcomas, câncer de mama em idade jovem, câncer cerebral (glioblastoma), em linhagem hematopoiética, carcinoma adrenocortical. A mutação tem alta penetrância e o risco para desenvolvimento de câncer invasivo é de 50% em indivíduos até 30 anos e 90%, até 70 anos. Muitos indivíduos desenvolvem múltiplos tumores primários. Tumores em crianças são frequentemente observados como, sarcomas, tumores adrenocorticais e cerebral. Outros cânceres associados à

mutação são melanoma, tumor de Wilms, renal, germinativo de células gonadais, pâncreas, gástrico, de plexo coróide, cólon e reto, próstata, endométrio, esôfago, pulmão, ovário e tireoide.

Há critérios clínicos para estabelecer o diagnóstico da Síndrome de Li-fraumeni e para outra entidade relacionada aos tumores descritos, a síndrome de Li-fraumeni-like. Um grande número de indivíduos ou famílias que preenchem os critérios diagnósticos tem alta chance de identificação da mutação em TP53.

Alguns indivíduos que apresentam diagnóstico clínico da SLF ou SLF-like podem ter mutações que não são identificáveis pelo método laboratorial aplicado. A ausência de mutação, entretanto, não exclui a possibilidade do diagnóstico. Para o teste genético em indivíduos assintomáticos, é importante, primeiramente, documentar a mutação em um indivíduo afetado. Confirmada a mutação o teste solicitado pode ser o estudo molecular para a mutação familiar específica. A alteração encontrada no DNA pode, ainda, não apresentar um significado determinado do ponto de vista genético. É altamente recomendado que o indivíduo que realizar o exame passe pela por um aconselhamento genético antes e após a realização do teste. O transplante de medula óssea pode interferir no teste quando o receptor recebeu de um doador alogênico.

#### P53, Estudo Molecular da Mutação Familiar do Gene

Quando a mutação do gene P53, associado à síndrome de Li-Fraumeni, é encontrado em um indivíduo, por exemplo, um caso índice familiar, é possível solicitar a pesquisa de mutação específica baseada na mutação já encontrada. É importante, enviar para o laboratório que realizarão teste, a cópia do laudo que documenta a mutação encontrada.

#### Painel Câncer de Mama, NGS/Next Generation Sequencing

Outra opção de painel genético para análise de variações associadas ao câncer de mama pode ser a realização do exame por um método de sequenciamento mais avançado e moderno do ponto de vista genético e tecnológico conhecido como next generation sequencing.

#### Painel Genético Nutrigenômica

Nutrigenômica é a área da nutrição que usa ferramentas moleculares para buscar e interpretar as interações entre o indivíduo e a alimentação em determinados grupos populacionais ou indivíduo. Busca elucidar os componentes particulares da dieta que podem afetar aumentando ou suprimindo a expressão de genes. Há alguns estudos, por exemplo, relacionados a vitamina A, D e ácidos graxos que interagem diretamente na ativação nuclear e induzem a transcrição gênica. Cientistas e profissionais da área de saúde que trabalham na área contribuem com o desenvolvimento a área com novas ferramentas que podem modificar os hábitos e a qualidade de vida relacionada à dieta.

O Painel Genético Nutrigenômica é um teste genético rápido desenvolvido pelo Laboratório Progenética que se baseia em um painel de polimorfismos cuidadosamente selecionados por apresentarem uma forte correlação estatística entre a dieta, o metabolismo e a genômica. O Painel Genético Nutrigenômica faz parte de uma estratégia para a implementação de medidas preventivas tais como periodicidade de realização de exames de rastreamento e intervenção precoce baseando-se nas mais avançadas descobertas científicas relacionadas como código genético. Os resultados do Painel Genético Nutrigenômica não significam que o paciente tenha no presente ou irá desenvolver no futuro as patologias investigadas. O exame avalia apenas o risco relativo (RR) baseado no genótipo do paciente para determinados polimorfismos com embasamento em trabalhos publicados em jornais científicos.

#### Painel Genético, Obesidade-IMC , Risco Genético

A obesidade/sobrepeso atingiu níveis epidêmicos globais afetando diversas faixas etárias especialmente em países desenvolvidos e é um fator determinante no risco de desenvolvimento de várias doenças crônicas, como a diabetes tipo 2, hipertensão, doenças cardiovasculares, apneia do sono, problemas psicossociais, doenças ortopédicas

e câncer. Diversas mutações monogênicas associadas às vias de sinalização leptina/melanocortina foram identificadas na última década e associadas a formas graves de obesidade e hiperfagia. No entanto, a influência genética mais observada na obesidade é de caráter poligênico, conferindo a certos indivíduos uma suscetibilidade a diferentes manifestações da doença.

A suscetibilidade individual à obesidade é determinada por interações entre o código genético do indivíduo com fatores ambientais e comportamentais. Logo, a comunidade científica tem deduzido que o recente aumento na prevalência da obesidade está correlacionado com a exposição de indivíduos geneticamente suscetíveis a mudanças seculares em fatores ambientais e comportamentais, incluindo o aumento da disponibilidade e redução de custo dos alimentos de alto valor calórico combinados com a redução da atividade física.

A recente interação entre as áreas de informática e biologia molecular (bioinformática) permitiu o aparecimento dos Estudos de Associação Genômica Ampla (do inglês genome-wide association studies, GWAS). Os estudos GWAS comparam as frequências alélicas de diversos marcadores polimórficos (SNPs) simultaneamente em indivíduos não relacionados que possuam um determinado sintoma ou patologia em comparação com um grupo controle de indivíduos saudáveis com o objetivo de identificar SNPs associados com doenças complexas. Recentemente, estudos de GWAS identificaram e validaram dentre todos os marcadores polimórficos já identificados para doenças complexas, 9 SNPs em nove regiões cromossômicas distintas significativamente associadas à susceptibilidade para a obesidade/ aumento de IMC.

O PreventCode Obesidade/IMC é um teste genético rápido desenvolvido pelo Laboratório Progenética que se baseia em um painel de 9 SNPs cuidadosamente selecionados por apresentarem uma forte correlação estatística com a suscetibilidade ou risco do aparecimento da obesidade/aumento IMC. O teste genético PreventCode Obesidade/IMC faz parte de uma estratégia para a implementação de medidas preventivas tais como periodicidade de realização de exames de rastreamento e intervenção precoce baseando-se nas mais avançadas descobertas científicas relacionadas com o código genético

Painel de Mutações em Câncer de Pulmão por NGS/Next Generation

Outra opção de painel genético para análise de variações associadas ao câncer de pulmão pode ser a realização do exame por um método de sequenciamento mais avançado do ponto de vista genético e tecnológico conhecido como next generation sequencing.

PAI-1, Polimorfismo 4G/5G

O inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) forma um complexo com o ativador do plasminogênio tissular, desempenhando atividade reguladora da hemostasia. O PAI-1 tem atividade inibidora fibrinolítica. O polimorfismo 4G/5G, uma variação na região promotora do gene do PAI-1, consiste em uma inserção ou deleção de uma guanosina que afeta a transcrição do gene e correlaciona-se com a concentração plasmática de PAI-1. O alelo 4G apresenta um sítio de ligação para um ativador da transcrição, refletindo em maiores concentrações de PAI-1, enquanto o alelo 5G apresenta um sítio adicional destinado a um repressor da transcrição, resultando em menores níveis de PAI-1 circulante. Homozigotos para o alelo 4G têm concentração 25% maiores de PAI-1 que indivíduos homozigotos para 5G. A presença do alelo 4G está associada a um risco aumentado de eventos tromboembólicos e doenças cardiovasculares.

Pancreatite Crônica, Estudo Genético

A pancreatite hereditária é uma doença autossômica dominante caracterizada por ataques recorrentes de pancreatite aguda que se desenvolvem progressivamente para um estado crônico (pancreatite crônica calcificante). Mutações específicas foram

identificadas no gene PRSS1, localizado no cromossomo 7. Esse exame identifica a presença das mutações R122C e R122H que estão relacionadas ao desenvolvimento da pancreatite hereditária.

#### PDGFR ALFA, Pesquisa de Mutação do Gene

Aproximadamente 80% dos tumores estromais do trato gastrointestinal

(GIST) possuem uma mutação oncogênica no gene KIT; enquanto outro 5% a 7% dos GIST tem uma mutação no gene relacionado PDGFRα. Estas mutações levam à ativação constitutiva da atividade tirosina-quinase das proteínas Kit e receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas, respectivamente. Entre 10% e 15% dos GIST não tem mutação detectável em KIT ou PDGFRα. Estas mutações são mutuamente excludentes. As respostas de pacientes com GIST aos inibidores de tirosina quinase, como o imatinib, variam de acordo com o tipo de mutação observada. Pacientes com mutações no éxon 11 do KIT tendem a mostrar uma resposta maior e mais duradoura ao imatinib, que pacientes com mutações no éxon 9 ou pacientes em expressão. Este teste de rastreamento de mutações não tem o objetivo de confirmar o diagnóstico de GIST. A presença ou ausência de uma mutação não confirma nem afasta o diagnóstico de GIST. Aplicações principais: Estratificação para uso de inibidor de tirosina quinase em pacientes diagnosticados com GIST.

#### PML-RAR t(15;17), PCR Qualitativo

A leucemia promielocítica aguda corresponde por 5% a 10% das leucemias mieloides agudas. A fusão do gene do receptor alfa do ácido retinoico (RARA) com o gene da leucemia promielocítica (PML) pode ser detectada pela técnica de PCR com grande sensibilidade, caracterizando a presença de células neoplásicas.

O exame é útil para o diagnóstico da leucemia promielocítica aguda, para a detecção de doença residual ou monitoramento desta leucemia.

#### Polimorfismo \*4 de CYP2D6, Estudo Molecular

A CYP2D6 é uma das monooxigenase que fazem parte do citocromo P450. A CYP2D6 é responsável pelo metabolismo de vários neurolépticos, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção seletiva de serotonina e beta-bloqueadores. Cinco a 10% dos caucasianos e um a quatro por cento dos indivíduos da maioria dos grupos étnicos são considerados metabolizadores com atividade enzimática reduzida e sofrem o risco de intoxicação medicamentosa. Em contraste, um a sete por cento dos caucasianos e mais de 20% da população do oriente médio são metabolizadores ultra-rápidos e não atingem a concentração terapêutica da droga no plasma sob o mesmo tratamento. A genotipagem do alelo \*4 pode ser capaz de prever aproximadamente 82% dos metabolizadores com atividade enzimática reduzida em algumas populações.

#### Polimorfismo 825TT da Proteína G, Determinação

A proteína G é responsável pela transmissão de sinais da superfície celular para a cascata de sinalização intracelular. O polimorfismo C825T no gene GNB3 que codifica a subunidade beta 3 da proteína G está associado ao aumento da transdução do sinal em células humanas. Vários estudos têm relacionado o alelo 825T com possível aumento do risco de se desenvolver hipertensão, obesidade e depressão. Além disso, o alelo 825T pode interferir na resposta farmacológica à sibutramina. Alguns estudos apontam que o genótipo CC está associado à melhor resposta terapêutica ao uso da sibutramina no tratamento da obesidade que os genótipos CT ou TT.

#### Predisposição a Hipertensão, Estudo Genético

No estudo da predisposição a hipertensão, são pesquisados polimorfismos genéticos nos genes da proteína G (alelo 825T) e no gene da ECA – enzima conversora da angiotensina. Vide comentários para os exames citados.

#### Próstata, Painel de Predisposição

O câncer de próstata é o câncer mais comum entre os homens e principal causa de doença seguida de morte nos Estados Unidos e Europa Ocidental. Exames de autópsia

em série revelaram a presença de pequenos carcinomas prostáticos em até 29% dos homens entre as idades de 30-40 anos e de 64% entre 60-70 anos de idade. De acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Brasil o câncer de próstata é o segundo tipo de câncer mais frequente entre os homens. Para o ano de 2012, foram estimados 60.180 novos casos de câncer de próstata.

Baseando-se em evidências epidemiológicas, fatores como etnia, idade e histórico familiar demonstraram uma consistente associação com o risco para o desenvolvimento do câncer de próstata. Na última década, fatores nutricionais (dieta) e estilo de vida também foram reconhecidos como fatores de risco na etiologia da doença.

O câncer de próstata pode ser considerado um câncer de bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente. Até o presente momento, métodos de rastreamento atuais como exame de PSA não proporcionaram uma redução substancial nos índices de mortalidade sugerindo a necessidade da busca contínua por novos marcadores de rastreamento.

A recente interação entre as áreas de informática e biologia molecular (bioinformática) permitiu o aparecimento dos Estudos de Associação Genômica Ampla (do inglês genome-wide association studies, GWAS). Os estudos GWAS comparam as frequências alélicas de diversos marcadores polimórficos (SNPs) simultaneamente em indivíduos não relacionados que possuam um determinado sintoma ou patologia em comparação com um grupo controle de indivíduos saudáveis com o objetivo de identificar SNPs associados com doenças complexas. Recentemente, um estudo de GWAS identificou dentre todos os marcadores polimórficos já identificados para doenças complexas, 5 SNPs em cinco regiões cromossômicas distintas significativamente associadas ao risco para o câncer de próstata. Estes marcadores se localizam em 3 regiões independentes no cromossomo 8, proximais a região 8q24, e em 2 regiões independentes no cromossomo 17, uma na região 17q12 e outra na região 17q24.3.

O PreventCode Próstata é um teste genético rápido desenvolvido pelo Laboratório Progenetica que se baseia em um painel de 5 SNPs cuidadosamente selecionados por apresentarem uma forte correlação estatística com a suscetibilidade ou risco do aparecimento do câncer de próstata. O teste genético PreventCode Próstata faz parte de uma estratégia para a implementação de medidas preventivas tais como periodicidade de realização de exames de rastreamento e intervenção precoce baseando-se nas mais avançadas descobertas científicas relacionadas com o código genético

**Protrombina, Mutação G20210A no Gene**

A transição de G para A na posição 20210 do gene do fator II da coagulação (protrombina) aumenta a estabilidade do RNA mensageiro da protrombina, o que eleva os níveis plasmáticos desse fator da coagulação, resultando na formação aumentada de trombina e, conseqüentemente, coagulação exacerbada e risco aumentado para ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV). Em pacientes com eventos tromboembólicos, a prevalência do alelo mutante da protrombina varia de 4 a 7%, enquanto que em indivíduos normais, a frequência está estimada em cerca de 2%.

**Proto-oncogene RET**

A neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2) é classificada em três subtipos: NEM 2A, carcinoma medular de tireoide familiar (CMTF) e NEM 2B. Todos os três subtipos apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de carcinoma medular de tireoide. A NEM 2A e a NEM 2B têm risco aumentado para feocromocitoma. A NEM 2A tem risco aumentado para adenoma ou hiperplasia de paratireoide e a NEM 2B possui, como achados adicionais, neuromas na mucosa dos lábios e língua, dismorfismos de face e habitus marfanoide. Geralmente, o carcinoma medular de tireoide ocorre na infância nos pacientes com NEM 2B. RET é o único gene associado a NEM tipo 2. As principais mutações nesse proto-oncogene envolvem os exons 10, 11, 13, 14, 15 e 16. Mutações no



gene RET podem ser detectadas em até 95% dos pacientes com NEM tipo 2.

Proto-oncogene RET – Carcinoma Medular de Tireoide Esporádico (CMT)

O exame é indicado para exclusão de CMT de origem familiar. Se negativo, confirma a classificação de CMT “ esporádico”. Se positivo, identifica um primeiro caso familiar de CMT. Se a análise for realizada somente no material tumoral, e não for acompanhada por pesquisa de mutação no SP, os pacientes receberão, nos casos positivos para a mutação no tecido tumoral, a classificação de “ caso aparentemente esporádico”. O CMT represente aproximadamente 5-10% dos carcinomas de tireoides diagnosticados; cerca de 25% destes casos são familiares.

A identificação de mutações no gene RET é específica para o CMT, sua detecção permite não só classificar, mas também diagnosticar o CMT. Na forma hereditária a mutação do RET é encontrada em todas as células (tumoriais ou não tumorais), na forma esporádica a mesma só

é encontrada nas células tumorais. Confirmação da natureza esporádica é importante para avaliação de prognóstico individual e risco familiar. O planejamento de tireoidectomia profilática, assim como a predição de risco de CMT agressivo pode ser orientado pela posição das mutações no oncogene RET. Aplicações principais: Confirmação do diagnóstico de CMT esporádico (ausência de síndromes associadas p.e. feocromocitoma, doença de paratireoide, etc e ausência de casos familiares).

Em aproximadamente 7% dos indivíduos com carcinoma medular de tireoide (MTC) isolado e, aparentemente, esporádico, sem história familiar de MTC ou pessoal de outras doenças endócrinas, foi identificadas mutações germinativas no gene RET. De acordo com a “ American Thyroid Association Guidelines Task Force 2009”, recomenda-se o aconselhamento genético e a pesquisa de mutação em indivíduos com MTC

Proto-oncogene RET: 6 EXONS Sequenciamento

A neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM2), causada por mutações no gene RET, é classificada em três subtipos: NEM 2A, carcinoma medular de tireoide familiar e NEM 2B. Todos os três subtipos apresentam predisposição ao desenvolvimento de carcinoma medular de tireoide. Os subtipos 2A e 2B têm também risco aumentado de feocromocitoma. NEM 2A apresenta-se ainda com risco maior de hiperplasia e adenoma de paratireoide e o fenótipo de NEM 2B inclui neuromas em mucosa labial e lingual, face distinta com lábios grossos, ganglioneuromatose do trato gastrointestinal e habitus “ marfanóide”. O sequenciamento de RET está indicado em todos os casos de carcinoma medular de tireoide ou nos casos de história familiar da síndrome. Estratégias de prevenção e redução de risco devem ser discutidas com indivíduos afetados pela síndrome dentro da dinâmica de aconselhamento genético.

Proto-oncogene RET-Mutação Familiar, Sequenciamento

Caso um indivíduo em uma família com neoplasia endócrina múltipla tipo 2 ou carcinoma medular de tireoide familiar já tenha sido submetido a exame de sequenciamento e determinada mutação no gene RET foi detectada, a investigação molecular nos familiares em risco torna-se mais simples, uma vez os procedimentos de biologia molecular têm como alvo a detecção desta mesma mutação específica.

Pulmão, Painel Genético de Predisposição

O câncer de pulmão está hoje entre os tumores malignos mais frequentes e o que mais mata em todo o mundo. Tem como característica fundamental uma alta agressividade e mortalidade e uma crescente incidência principalmente entre as mulheres. Apesar de avanços significativos nas áreas da biologia molecular e genética bem como nas áreas de diagnóstico e terapia, esta neoplasia continua representando um desafio para os oncologistas. O câncer de pulmão permanece como uma doença altamente letal.

O tabagismo é um dos principais fatores de risco, dentre outros, estabelecido na carcinogênese de pulmão. No entanto, um possível papel da susceptibilidade genética ao câncer de pulmão foi sugerido baseando-se na aglomeração e segregação familiar de

casos da doença. Todos nós possuímos uma combinação única de marcadores polimórficos que participa e modifica a susceptibilidade genética para diversas condições incluindo respostas do organismo a exposição a drogas, químicos e carcinógenos<sup>3</sup>.

A recente interação entre as áreas de informática e biologia molecular (bioinformática) permitiu o aparecimento dos Estudos de Associação Genômica Ampla (do inglês genome-wide association studies, GWAS). Os estudos GWAS comparam as frequências alélicas de diversos marcadores polimórficos (SNPs) simultaneamente em indivíduos não relacionados que possuam um determinado sintoma ou patologia em comparação com um grupo controle de indivíduos saudáveis com o objetivo de identificar SNPs associados com doenças complexas. Recentemente, estudos de GWAS identificaram dentre todos os marcadores polimórficos já identificados para doenças complexas, 7 SNPs em três regiões cromossômicas distintas significativamente associadas ao risco para o câncer de pulmão<sup>4,5</sup>:

O PreventCode Pulmão é um teste genético rápido desenvolvido pelo Laboratório Progenetica que se baseia em um painel de 7 SNPs cuidadosamente selecionados por apresentarem uma forte correlação estatística com a suscetibilidade ou risco do aparecimento do câncer de pulmão. O teste genético PreventCode Pulmão faz parte de uma estratégia para a implementação de medidas preventivas tais como periodicidade de realização de exames de rastreamento e intervenção precoce baseando-se nas mais avançadas descobertas científicas relacionadas com o código genético.

Quantitativo, Perfil de Acilcarnitinas

O perfil de acilcarnitinas, realizado por espectrometria de massas (tandem) em sangue obtido em papel filtro, oferece avaliações quantitativas das acilcarnitinas individuais e de suas relações. Diferentes padrões deste perfil podem indicar o diagnóstico dos distúrbios da beta oxidação dos ácidos graxos (MCAD, VLCAD, SCAD, MAD, LCHAD E CPTII), assim como algumas acidemias orgânicas (acidemia propiônica, acidemia metilmalônica, acidemia isovalérica, acidemia glutárica tipo I, deficiência de 3 metil CoA carboxilase, deficiência de beta cetotiolase, etc). Quando existe suspeita destas doenças, a análise é recomendada em conjunto com a análise dos ácidos orgânicos urinários e o perfil de aminoácidos. Os valores das acilcarnitinas são comparados com valores normais para determinadas faixas etárias.

O teste é indicado nos seguintes casos:

Investigação diagnóstica em crianças com teste de triagem neonatal positivo para doença metabólica.

Avaliação de pacientes com sinais de uma possível condição metabólica, tais como letargia, vômitos e dificuldade de desenvolvimento.

Monitoramento de indivíduos diagnosticados com alguma doença metabólica.

Sexo Genético

Por meio do estudo de marcadores moleculares para o cromossomo X e Y, é possível definir o sexo genético de um indivíduo. O sexo feminino apresenta dois cromossomos X e o sexo masculino um cromossomo X e um cromossomo Y. Esse exame molecular é mais seguro que a pesquisa da cromatina sexual e mais rápido que o cariótipo banda G. O estudo do sexo genético não é útil para diagnóstico de síndrome de Turner e não é equivalente ao exame Teste de sexagem fetal.

Síndrome de Angelman e Prader-Willi, PCR

A síndrome de Prader-Willi é uma doença genética, com incidência entre 1:10.000 a 1:25.000, em que ocorre hipotonia neonatal, dificuldade de sucção, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), dismorfismos faciais, déficit cognitivo, obesidade de início na infância, baixa estatura e hipogonadismo. A causa molecular da síndrome de Prader-Willi é a ausência da contribuição (ou perda de função) do material genético paterno no cromossomo 15 (15q11-13) que pode ser originária de uma deleção

nessa região, dissomia uniparental materna (os dois genes do paciente são de origem materna) ou defeito de imprinting. Aproximadamente 75% dos indivíduos com a síndrome de Prader-Willi têm uma pequena deleção no cromossomo 15 (15q11-q13) de origem paterna.

A síndrome de Angelman é uma doença genética neurocomportamental, com incidência na população geral desconhecida (em caucasianos, a incidência estimada é de 1:12.000 a 1:20.000) e caracterizada por atraso no DNPM, microcefalia pós-natal, marcha atáxica, ausência de fala, crises convulsivas, dimorfismos faciais e riso imotivado. A síndrome de Angelman é causada pela alteração na função no gene UBE3A, localizado no cromossomo 15 (15q11.2-q13).

Portanto, tanto a síndrome de Angelman, quanto a síndrome de Prader-Willi ocorre devido a perda de função de genes no cromossomo 15.

Quando a perda de função nessa região é de origem paterna, geralmente, o fenótipo será compatível com o da síndrome de Prader-Willi e, quando a perda for de origem materna, com o da síndrome de Angelman.

Dentre os genes já descritos ativos somente no cromossomo 15 de origem paterna, apenas dois, SNRPN e NECDIN, têm produto proteico que está ausente em pacientes com a síndrome de Prader-Willi. O gene UBE3 apresenta-se "imprintado" e é o único expresso quando o material genético dessa região é de origem materna. A pesquisa molecular por PCR pode detectar até 99% dos casos de síndrome de Prader-Willi e até 85% dos casos de síndrome de Angelman.

Síndrome de Berardinelli-Seip, Estudo Molecular

A lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip tem herança autossômica recessiva e é, usualmente, diagnosticada ao nascimento ou logo após (o nascimento). Devido à ausência funcional de adipócitos, os lípidios são acumulados em outros tecidos, incluindo músculos e fígado. Indivíduos afetados desenvolvem resistência insulínica, hepatomegalia secundária a esteatose hepática, hipertrofia de músculos esqueléticos e aproximadamente 25-35% dos pacientes desenvolvem diabetes mellitus entre 15 e 20 anos de idade. A miocardiopatia hipertrófica pode ocorrer em 20-25% dos pacientes. O diagnóstico da síndrome de Berardinelli-Seip é realizado de acordo com os achados clínicos e laboratoriais (como elevação dos triglicerídeos e resistência insulínica). Mutações no gene AGPAT2 e no gene da Seipina estão associadas à lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip.

Síndrome de Gilbert, Estudo Genético

A síndrome de Gilbert caracteriza-se por hiperbilirrubinemia indireta, icterícia geralmente leve, função hepática normal e ausência de hemólise. Está presente em 5 a 7% da população em geral, possui herança autossômica recessiva e ocorre devido à deficiência da enzima UDP-glicuroniltransferase, codificada pelo gene UGT1A1, localizado no braço longo do cromossomo 2 (2q37). Sabe-se que indivíduos com a síndrome de Gilbert são mais sensíveis aos efeitos adversos de anti-neoplásicos e outras drogas que são metabolizadas via glicuronidação hepática. Apesar de ser uma doença benigna, o diagnóstico de certeza é desejável para que se possa afastar outras doenças hepáticas. Além de fatores genéticos para a manifestação da síndrome de Gilbert, acredita-se que fatores ambientais e alterações em outros genes possam ser potenciais desencadeadores. O gene UGT1A1 pode apresentar de 5 a 8 repetições (TA)<sub>n</sub>, sendo denominadas, respectivamente de UGT1A1 (TA)<sub>5</sub>, UGT1A1 (TA)<sub>6</sub>, UGT1A1 (TA)<sub>7</sub> e UGT1A1 (TA)<sub>8</sub>. Cada indivíduo apresenta uma combinação de quaisquer dois desses alelos. O número de repetições (TA) está associado com maior [(TA)<sub>5</sub>] ou menor [(TA)<sub>8</sub>] expressão do gene UGT1A1.

Síndrome de Lynch/Hnpcc, Estudo Molecular dos Genes MMR

A síndrome de Lynch é causada por mutações em genes de reparo do DNA conhecidos como MMR (mismatch repair genes) e estão associados à instabilidade de microssatélites

exibidas em tumores e risco aumentado para câncer de câncer colorretal (CCR) e vários outros tipos de câncer como endométrio, ovário, estômago, intestino delgado, trato urinário e hepatobiliar, cérebro, pele. Trata-se de uma síndrome de câncer hereditário de padrão de herança autossômico dominante. Em indivíduos com a síndrome a chance de CCR durante a vida é de 53% a 82% e a idade média de diagnóstico varia de 44 a 61 anos. O diagnóstico se baseia na história familiar de acordo com critérios estabelecidos (Critérios de Amsterdam) e exames laboratoriais como instabilidade de microssatélites e imunohistoquímica, ambos no tecido tumoral. Embora o critério de Amsterdam II possa, significativamente, prever uma maior chance para identificação das mutações germinativas nos genes MMR, há ainda falhas na identificação de uma considerável proporção de pessoas que possam ter tais mutações associadas, principalmente, ao CCR. Os testes moleculares podem envolver cinco genes específicos: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e EPCAM/TACSTD1. Embora este último não seja um gene do grupo MMR, mutações associadas a ele silencia o gene MSH2 por um evento de hipermetilação. O teste genético é direcionado para mutação específica dependendo da alteração encontrada no teste de instabilidade de microssatélites e na expressão ou ausência de expressão de proteínas, produtos dos genes MMR, demonstradas pelo teste de imunohistoquímica. As proteínas dos genes MMR atuam em forma de dímeros, por exemplo, MSH2 interage com MSH6 e MLH1 interage com PMS2. As interpretações desses exames no tecido tumoral direcionam a solicitação do teste que identificaria a mutação específica. O resultado desse exame pode ter grande valor diagnóstico e é determinante na conduta profilática e preventiva para os indivíduos em risco para desenvolvimento de câncer, além de ser determinante para o aconselhamento genético familiar.

#### Síndrome Von Hippel-Lindau, Mutação do Gene VHL

A síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) é uma doença autossômica dominante que predispõe ao surgimento de câncer. É caracterizada por hemangioblastoma do cérebro, medula espinhal e retina, tumor de saco endofilático, carcinoma renal de células claras, feocromocitoma, cistos pancreáticos. Outros tumores também podem estar associados. As manifestações e gravidade são amplamente variáveis entre as famílias e, até mesmo, em pessoas com a mesma mutação. A incidência é de aproximadamente 1 para 36 000 nascidos vivos.

A doença é causada pela perda de função da proteína codificada pelo gene VHL por uma mutação germinativa que podem ser de ponto, deleções, inserções. A proteína codificada atua em outras proteínas relacionadas ao processo de degradação induzido por hipóxia, que influencia na sobrevivência celular e na angiogênese durante situações de hipóxia.

O diagnóstico clínico é baseado nos achados de duas ou mais lesões características e varia de acordo com a presença de um caso familiar ou um caso isolado. Aproximadamente 20% dos casos são mutações novas. Cerca de 72% dos casos de mutações encontradas representam mutações de ponto identificáveis por método de sequenciamento. Aproximadamente 28%, representam mutações por deleção parcial ou completa do gene VHL detectáveis por método específico para análise de deleções/duplicações. A localização dos tumores são causas importantes de morbimortalidade

e a detecção precoce reduz complicações dos tratamentos. O teste genético é o método com melhor exatidão para favorecer o diagnóstico em indivíduos pré-sintomáticos que podem fazer parte de programas de manejo e rastreamento clínico individualizado.

#### Síndrome Turner

A Síndrome de Turner é uma das anormalidades genéticas mais comuns, acometendo um em cada 2.000 nascidos vivos do sexo feminino. As manifestações clínicas mais evidentes são baixa estatura, disgenesia gonadal, malformação renal e anormalidades

cardiovasculares. Esta síndrome é caracterizada por monossomia do cromossomo X (45,X), presente em 50 a 60 % dos casos, ao passo que o restante dos pacientes tem uma grande variabilidade de anomalias do cromossomo X, incluindo vários mosaicismos. Dos pacientes estudados por citogenética, 6% apresentam o cromossomo Y ou resíduos deste; sendo que em outros 3%, o cromossomo Y pode ser detectado apenas por técnicas moleculares. A presença deste cromossomo, ou parte dele, tem uma forte associação com o risco (> 35%) de desenvolvimento do gonadoblastoma, que corresponde a um tumor do ovário de células indiferenciadas. Isto justifica a necessidade de identificar os pacientes de risco a fim de estabelecer medidas médicas preventivas. Usando a técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) e sondas específicas, é possível identificar a presença do gene determinante do sexo no cromossomo Y – SRY, o gene da proteína específica testicular – TSPY e outras sequências gênicas presentes no cromossoma Y como DYZ1. A utilização concomitante destas três sondas aumenta a sensibilidade do método e garante a detecção de baixos níveis de mosaicismo.

#### Síndrome de Russel-Silver

A síndrome de Russel-Silver é uma doença geneticamente heterogênea e caracterizada por retardo do crescimento intra-uterino (baixa estatura de início pré-natal), perímetro cefálico normal, face triangular e graus variáveis de assimetria corporal. O gene responsável pela doença não

é conhecido, entretanto sabe-se que, em cerca de 10% dos indivíduos afetados, está presente a dissomia uniparental materna do cromossomo 7. O diagnóstico de síndrome de Russel-Silver é primariamente clínico. A dissomia uniparental do cromossomo 7 pode ser confirmada ao se observar apenas a presença dos alelos de origem materna nos marcadores pesquisados no paciente. É necessária a coleta de sangue do paciente e dos pais do paciente.

#### Síndrome de Williams, Estudo Genético

O diagnóstico da síndrome de Williams é baseado em achados clínicos, como dismorfismos faciais, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), baixa estatura, comportamento amigável e anormalidades do tecido conectivo (estenose aórtica supravalvar, p.ex.). Em até 99% dos pacientes com síndrome de William, é detectada uma deleção da região crítica para essa doença e que envolve o gene da elastina (ELN). A deleção é submicroscópica e pode ser pesquisada utilizando o FISH ou PCR.

#### SRY, Estudo por PCR

O gene SRY (Sex-Determining Region on the Y) é responsável pela diferenciação testicular e determinação do fenótipo masculino. SRY se expressa brevemente no início do desenvolvimento nas células do cordão germinativo imediatamente antes da diferenciação dos testículos. Em homens com cariótipo 46,XY, espera-se que o gene SRY esteja presente em um dos cromossomos X ou em um dos autossomos. A ausência do gene SRY pode ocorrer em mulheres com cariótipo 46,XY. Cada uma dessas alterações citogenéticas (mulheres 46,XY e homens 46,XX) ocorre com uma incidência estimada de 1:20.000 nascimentos. O estudo molecular identifica esse marcador do cromossomo Y (SRY), além de marcadores para o cromossomo X. Esse exame não é útil para diagnóstico de síndrome de Turner. A ausência ou presença do SRY não explica todos os casos de determinação sexual anormal.

#### Surdez Congênita, Mutação 35delG e 167T, Diagnóstico Molecular

A perda auditiva é uma alteração relativamente comum. Estima-se que a perda auditiva profunda ocorra em cerca de 1:1.000 nascimentos. Aproximadamente 50% dos casos de perda auditiva são decorrentes de fatores ambientais e os outros 50% devido a causas genéticas. Entre os fatores ambientais de perda auditiva estão o trauma acústico, a exposição a drogas ototóxicas (como os aminoglicosídeos) e as infecções congênitas, como CMV e rubéola. Cerca de 70% das perdas auditivas devido a fatores genéticos são

não-sindrômicas (não associadas a outros achados clínicos que sugira uma síndrome). Mutações no gene da conexina 26 (GLB2 – gap junction protein b2), localizado no cromossomo 13q11 (DFNB1), são as mais comumente relacionadas à perda auditiva não-sindrômica e de etiologia autossômica recessiva. A mutação 35delG (ou 30delG) é responsável por cerca de 70% dos casos de mutações no gene da conexina 26. Outra mutação relativamente frequente nesse gene é a 167T. Um resultado negativo não exclui a presença de outras mutações.

Translocação 11;14 - Linfoma do Manto

Os linfomas do manto estão associados a uma translocação (11;14) envolvendo o locus IgH no cromossomo 14 e o locus de ciclina D1 no cromossomo 11. Esta translocação está em cerca de 70% dos casos por cariotipagem padrão.

Translocação BCR-ABL por PCR

Código Tabela TUSS: 40314049

A leucemia mieloide crônica (LMC) constitui uma proliferação exacerbada das células do sistema hematopoiético, caracterizada pela expansão clonal de uma célula-tronco (stem cell) primitiva e pluripotente. A LMC foi a primeira leucemia associada a um rearranjo cromossômico específico, o cromossomo Philadelphia (Ph). O Ph é resultante da translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, formando o gene quimérico BCR-ABL. A translocação BCR-ABL pode ser encontrada em cerca de 95% dos indivíduos com LMC. O estudo molecular é mais rápido e mais sensível que a análise citogenética, porém o estudo citogenético, além de pesquisar o Ph, pode revelar outras alterações cromossômicas. Na pesquisa molecular da translocação BCR-ABL, resultados falso-positivos podem ocorrer em amostras conservadas de forma inadequada durante o envio.

Translocação BCR-ABL

Exame útil para identificação do cromossomo Philadelphia, monitoramento e identificação do mesmo em pacientes com leucemia mieloide crônica, leucemia linfoblástica aguda ou leucemia mieloide aguda.

Translocação BCR-ABL – Quantitativo

Determina a quantificação de núcleos em interfase neoplásicos para paciente com leucemia mieloide crônica ao diagnóstico, durante todos os estágios do tratamento, inclusive nas avaliações de remissão citogenética.

Translocação FIP1L1 – PDGFR ALFA

A fusão entre os genes FIP1L1 e PDGFRA é resultado de uma deleção intersticial no cromossomo 4q12. Esta é uma deleção críptica (não detectável pela citogenética) podendo ser visualizada por FISH ou RT-PCR. Esta alteração está associada a leucemia eosinofílica crônica (CEL) e a um subgrupo de pacientes com mastocitose sistêmica que também apresentam eosinofilia. A presença do rearranjo FIP1L1- PDGFRA é clinicamente relevante porque orienta a escolha de modalidade terapêutica.

Tay-Sachs Infantil, Estudo Genético

A deficiência de hexaminidase A representa um grupo de doenças em que ocorre acúmulo lisossomal de um glicoesfingolípide, o gangliosídeo GM2. O protótipo da deficiência da hexaminidase A é a doença de Tay-Sachs (variante infantil aguda). Tay-Sachs é uma doença neurodegenerativa, autossômica recessiva e de início entre três e seis meses de idade. Caracteriza-se por fraqueza progressiva, regressão dos marcos do desenvolvimento motor, crise convulsiva, cegueira e espasticidade. É uma doença cuja incidência é maior entre os judeus Ashkenazi e ocorre devido a mutações no gene HEXA, localizado no braço longo do cromossomo 15. Esse exame pode ser indicado para confirmação diagnóstica em pacientes sintomáticos e com a atividade enzimática limítrofe, para triar portadores (heterozigotos) em populações em que doença apresenta incidência aumentada ou para indivíduos que possuam história familiar de doença de Tay-Sachs e desejam aconselhamento genético. Nesse exame são pesquisadas as

mutações Ins TATC1278 no éxon 11 e a IVS12 + 1G>C no intron 12 do gene HEXA.

Teste de Sexagem Fetal

Código Tabela TUSS: 40312330

O diagnóstico genético pré-natal pode ser utilizado em situações em que há história familiar de distúrbio recessivo ligado ao cromossomo X. Nestes casos, a manifestação clínica ocorrerá somente em indivíduos do sexo masculino, por possuírem apenas um cromossomo X. Entre estes distúrbios, encontram-se a hemofilia e a distrofia muscular de Duchenne. A determinação do sexo fetal pode ser considerada uma ferramenta de auxílio para a estimativa de risco pré-natal. Neste panorama, a pesquisa de marcadores do cromossomo Y no DNA fetal livre no sangue materno representa método não invasivo aplicável precocemente na gravidez.

TEL-AML1 t(12;21), PCR Qualitativo

A citogenética é uma ferramenta fundamental no diagnóstico e no estabelecimento de fatores prognósticos nas leucemias agudas. Pacientes com a fusão TEL-AML1 são altamente sensíveis à asparaginase e, portanto apresentam prognóstico favorável.

Trombofilias, Estudo Genético

Trombofilia é definida como um estado de predisposição à ocorrência de trombose, podendo ocorrer nas formas hereditárias ou adquiridas, ou ainda, apresentar-se de acordo com o sítio acometido, como trombose venosa ou arterial. A trombofilia é classificada como hereditária quando um fator genético é identificado. A avaliação laboratorial da hipercoagulabilidade é distinta para as formas de trombose venosa e arterial. O Tromboembolismo venoso (TEV), a forma de trombofilia mais comum, acomete cerca de 1 a 3 indivíduos por 1.000 habitantes por ano e sua incidência varia significativamente com a idade. Em crianças, a incidência é de cerca de 1 episódio de TEV para 100.000 indivíduos por ano, enquanto, no idoso, a incidência pode chegar a 1%. Estima-se que 60% da predisposição à trombose sejam atribuídos a componentes genéticos, podendo-se destacar as mutações Fator V Leiden e G20210A no gene da protrombina. Fatores genéticos quando associados à idade avançada, imobilização prolongada, intervenção cirúrgica, uso de anticoncepcional oral, gravidez ou puerpério podem exercer um efeito aditivo entre si, desencadeando um processo trombótico ou tromboembólico. O TEV, portanto, apresenta etiologia multigênica (diferentes fatores genéticos de predisposição) e multifatorial (fatores genéticos e ambientais interagem para ocorrência do fenômeno trombótico). Vários polimorfismos genéticos estão relacionados à ocorrência de TEV como o Fator V Leiden, a mutação G20210A no gene da protrombina e mutações nos genes das enzimas metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) e cistationina β sintetase (CBS).

VAL158MET, Estudo Molecular da Mutação do Gene COMT

O gene COMT codifica a enzima catecol-O-metiltransferase (COMT) envolvida na metabolização de catecolaminas, como a dopamina e a noradrenalina. COMT contém vários polimorfismos e haplótipos, incluindo o mais bem-estudado polimorfismo Val158Met, em que ocorre a substituição do aminoácido valina pela metionina no produto genético. Esse polimorfismo está associado ao aumento da atividade enzimática em três a quatro vezes, enquanto o genótipo Met158Met está relacionado a distúrbios psiquiátricos e ao abuso de álcool.

Varfarina, Análise Molecular da Sensibilidade

Vários fatores estão relacionados ao risco de sangramento em usuários de varfarina da varfarina como idade, dieta, sexo feminino, interações medicamentosas, comorbidades e sangramento prévio. Além desses fatores de risco clássicos, fatores farmacogenéticos foram identificados. Desde 2007, o FDA propõe que a dose inicial da varfarina possa ser estimada ao se conhecer os polimorfismos em dois genes: CYP2C9 e VKORC1. Juntos, eles respondem por 30 – 50% da variabilidade de resposta à varfarina. O conhecimento do genótipo de cada paciente para polimorfismos nos genes VKORC1 e CYP2C9,

relacionados ao metabolismo da varfarina, permite individualizar a dose inicial e de manutenção da anticoagulação (maior, menor ou igual à dose usual), oferecendo maior segurança na utilização desse medicamento e expondo o paciente a menores riscos de reações adversas, principalmente de hemorragias graves.

VH, Mutacao no Gene para LLC

Cerca de 50% dos pacientes com LLC apresentam hipermutação da sequência de cadeia pesada IgM. Os pacientes com mutação no gene Vh têm uma expressão menor de CD38, enquanto os genes não mutados se apresentam com uma maior expressão de CD38. Tanto os genes mutados Vh como a expressão de CD38 nas células da LLC, estão associados com uma doença de apresentação indolente e prognóstico mais favorável.

Vírus JC, PCR

Código Tabela TUSS: 40503135

Poliomavirus são membros da família Papovavirus (fazem parte também o vírus BK), vírus DNA, transmissão na infância, através de contato direto prolongado, cerca de 60 a 80% dos adultos apresentam anticorpos contra o vírus JC na Europa de EUA. Eliminação na urina pode ocorrer

de forma assintomática em imunossuprimidos e gestantes. O vírus JC ou vírus John Cunningham (recebe este nome devido as duas iniciais do nome do paciente em 1971, com diagnóstico de LEMP) é a segunda causa de doença neurológica oportunista em pacientes com AIDS e em países desenvolvidos durante a era HAART (antirretrovirais de alta potência). Quarta causa de doença oportunista do sistema nervoso central e a terceira causa de lesão focal, depois da toxoplasmose cerebral e das formas focais de tuberculose. Causa leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), responsável por lesões desmielinizantes subcorticais, múltiplas e assimétricas, principalmente nas regiões frontais e parietocciptais, poupando a cortical, sem captação de contraste e sem efeito de massa, comprometendo a substância branca. Pode causar afasia, disartria, ataxia, déficit focal e visual, alterações cerebelares de campo visual. A sensibilidade do RT-PCR para o vírus JC no líquido é de 80% e especificidade de 95%. Tratamento consiste na terapia HAART, com boa penetração no SNC, além de enfatizar a adesão ao tratamento. Pode ser realizado no lavado broncoalveolar, biópsias, blocos de parafina, sangue, mas a maior sensibilidade e aplicação na prática clínica seria o líquido.

X-frágil, Pesquisa Molecular de Cromossomo

A Síndrome do X frágil é a segunda causa mais comum de retardo mental (RM), após a síndrome de Down, e responde por cerca de metade dos casos de RM ligado ao X. Manifesta-se, em geral, por retardo mental moderado a grave nos homens e tende a ser mais leve entre as mulheres acometidas. Podem ocorrer também macrorquidismo, face alongada, orelhas grandes e prognatismo, além de distúrbios de comportamento. O gene X frágil (FMR1) contém uma repetição em tandem da sequência de trinucleotídeos CGG. A mutação responsável pela síndrome do X frágil envolve, na maior parte dos casos, a expansão desse segmento repetido, tornando-o instável. Os estudos sobre a transcrição do FMR1 mostraram que os indivíduos com o gene normal e aqueles com a pré-mutação produzem igualmente o RNAm. Já nos indivíduos afetados, o RNAm não é detectado, indicando que o gene está silencioso. A pesquisa molecular de X-frágil tem o objetivo de identificar indivíduos normais e totalmente mutados, podendo identificar também pré-mutação. Devido à possibilidade de grandes expansões de CGG, no caso de alelos totalmente mutados, a técnica, apesar de não identificar o número de repetições, possibilita visualizar um padrão de bandas que sugere as expansões completas.

ZAP 70, Pesquisa



O ZAP 70 é uma tirosinoquinase intracelular descrita inicialmente por sua função sinalizadora em células T. Também foi descrita a sua associação com receptores de células B na LLC. Portanto, a sua pesquisa, tem sido indicada como marcador de avaliação de fator de risco para progressão da doença em pacientes com LLC de células B.

## CITOGENÉTICA

### Cariótipo com Banda G/Cariótipo Fetal com Banda G

Através da técnica de cariotipagem com bandamento G é possível identificar de forma precisa cada par de cromossomos e detectar anomalias estruturais ou numéricas. Pode ser utilizado para diagnóstico de Síndrome de Down, Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter, dentre outras. Este é um exame constitucional, logo não detecta alterações cromossômicas adquiridas tais como leucemias.

### Cariótipo com Banda G para 100 Células

Este exame pode ser utilizado para o diagnóstico das doenças cromossômicas associadas ao baixo mosaïcismo celular.

### Cariótipo de Medula

O cariótipo de medula óssea está indicado para diagnóstico de casos com suspeita de LMC – leucemia mieloide crônica - (cromossomo Philadelphia) e demais leucemias, bem como em outras desordens hematológicas malignas.

### Cariótipo de Sangue para Doenças Hematológicas

O cariótipo de sangue para doenças hematológicas está indicado para diagnóstico de casos com suspeita de LMC (Cromossomo Philadelphia) e demais leucemias, bem como em outras desordens hematológicas malignas. É indicado apenas quando não é possível coletar a medula óssea e o paciente apresenta alta porcentagem de células blásticas em divisão no sangue periférico.

### Cromossomo 21, FISH

Este exame detecta a trissomia livre do cromossomo 21 e também a trissomia desse cromossomo por translocação, ambas associadas a Síndrome de Down, além de confirmar a presença de fragmentos do cromossomo 21 na forma de marcador.

### Deleção 13q14.3, FISH

Este exame é indicado para o diagnóstico da deleção do braço longo (q) do cromossomo 13 associada à Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), ao Mieloma Múltiplo e ao Linfoma não-Hodgkin.

### Microdeleção 22q11.2, FISH

Este exame detecta a microdeleção do cromossomo 22 associada à síndrome Velocardiofacial e Síndrome de DiGeorgi, caracterizadas por anomalia cardíaca, dimorfismos faciais, hipoplasia do timo, fenda palatina e hipocalcemia. A incidência dessas anomalias é estimada em 1:5000 nascidos vivos, sendo que a deleção 22q11.2

representa um dos mais comuns defeitos genéticos muitas vezes não detectado pela citogenética convencional.

#### Prader-Willi/Angelman, FISH para Síndrome

Este exame detecta uma microdeleção do cromossomo 15 de origem paterna associada com a síndrome de Prader-Willi, caracterizada por hipotonia neonatal, obesidade desenvolvida precocemente, hipogonadismo, baixa estatura, mãos e pés pequenos, dimorfismos faciais e retardo mental. Detecta também a microdeleção do cromossomo 15 de origem materna associada com a síndrome de Angelman, caracterizada por microcefalia, marcha atáxica, atraso grave da fala, EEG anormal, riso imotivado e retardo mental.

#### Síndrome de Miller-Dieker, FISH

A síndrome Miller-Dieker (MDS) é caracterizada por liencefalia, face característica e várias malformações. Na maior parte dos casos de MDS, são observadas deleções submicroscópicas no braço curto do cromossomo 17 (17p13.3). Em cerca de 40% dos casos de liencefalia clássica isolada (ILS), também são observadas microdeleções nessa região. O gene LIS1, localizado em 17p13.3, é reconhecido como responsável pela liencefalia em ambas, MDS e ILS. Por se tratar de uma microdeleção muitas vezes a alteração não é detectada por citogenética convencional.

#### Síndrome Smith-Magenis, FISH

A síndrome Smith-Magenis (SMS) é caracterizada malformações congênicas múltiplas, retardo mental, baixa estatura e anomalias craniofaciais. Está associada a uma microdeleção no braço curto do cromossomo 17 (17p11.2). O gene FLI localizado nesta região está deletado em pacientes com esta síndrome. Por se tratar de uma microdeleção, muitas vezes a alteração não é detectada por citogenética convencional.

#### Síndrome de Williams, FISH

Este exame detecta a microdeleção do cromossomo 7 associada com a Síndrome de Williams, uma doença caracterizada por alterações do tecido conectivo, tipicamente estenose aórtica supravalvar (SVAS), retardo de crescimento, anomalia renal, hiperacusia, hipercalcemia transitória e retardo mental. Por se tratar de uma microdeleção, muitas vezes a alteração não é detectada por citogenética convencional.

#### Translocação BCR/ABL, FISH

A translocação BCR-ABL é promovida pela translocação entre os cromossomos 9 e 22 que forma o cromossomo Philadelphia. A presença dessa translocação constitui o principal marcador citogenético da Leucemia Mieloide Crônica, podendo estar presente também nas desordens mieloproliferativas e, menos comumente, nas síndromes mielodisplásicas. Pode também ser visto na Leucemia Linfóide Aguda e, raramente, na Leucemia Mieloide Aguda. A perda do cromossomo Philadelphia pós-tratamento é um indício de remissão da doença.

#### Translocação PML-RARA, FISH

Este exame detecta a translocação 15;17 que produz a fusão dos genes PML e RARA

associada com a Leucemia Mieloide Aguda subtipo M3, também denominada Leucemia Promielocítica Aguda. Pacientes com diagnóstico confirmado dessa translocação podem ser beneficiados com um tratamento específico com significativa melhora na taxa de sobrevivência e menor reincidência.

## TRIAGEM NEONATAL

A triagem neonatal é uma ação preventiva da medicina, que permite o identificar prováveis portadores de diversas doenças congênitas (presentes ao nascimento), selecionando-os para confirmação diagnóstica. A instituição precoce de tratamentos específicos nos doentes objetiva evitar possíveis sequelas, ou mesmo de portadores das alterações. Essas doenças têm causas genéticas ou infecciosas, e, habitualmente, são assintomáticas no período neonatal. O conjunto dos exames laboratoriais que fazem parte da triagem neonatal é conhecido como "Teste do Pezinho".

### Informações Sobre o Exame

A Portaria nº 822 do Ministério da Saúde/junho de 2001 criou o atual Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) que prevê o rastreamento de quatro doenças: Hipotireoidismo Congênito, Fenilcetonúria, Hemoglobinopatias e Fibrose Cística, pelo sistema público de saúde, em todo nascido vivo no território nacional. Os laboratórios privados realizam testes para outras doenças, cabendo ao pediatra selecionar as que são de interesse para o recém-nascido.

Para que o teste alcance o seu objetivo de detectar algumas doenças que podem causar sequelas graves ao desenvolvimento e crescimento, o teste deve ser feito no momento e da forma adequados. A coleta deve ser feita após 48 a 72 horas de alimentação proteica (leite materno ou aleitamento artificial) e não deve ultrapassar 30 dias de vida, sendo idealmente realizada entre 3 e 7 dias de vida.

O teste do pezinho é feito a partir de gotas de sangue obtidas no calcanhar do recém-nascido. Por ser uma parte do corpo rica em vasos sanguíneos, o material pode ser colhido neste local por uma punção rápida e quase indolor para o bebê. Ao comparecer para coleta, será feita uma ficha cadastral da criança com dados de identificação. A coleta deve ser realizada por um profissional especialmente treinado. Todo o material utilizado deve ser descartável. O procedimento de coleta deve seguir as normas internacionais, sendo o sangue depositado em papel-filtro específico. O material é encaminhado ao laboratório, obedecendo-se às orientações de armazenamento e transporte.

### Testes Disponíveis:

#### 17-a-hidroxiprogesterona, Neonatal

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é um grupo de desordens caracterizadas por deficiência na síntese do cortisol. Cerca de 90% dos casos são por deficiência da 21-hidroxilase, com aumento da 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona. Resultado falso-positivo ocorre, principalmente, em prematuros, recém-nascidos com baixo peso e crianças com doenças intercorrentes. Falso-negativo é mais frequente em coletas antes de 24h de vida. A Academia Americana de Pediatria sugere a coleta até o sétimo dia de vida.

#### Aminoácidos Qualitativa, Cromatografia

Na triagem de erros intatos do metabolismo de aminoácidos, é feita a Cromatografia em Camada Delgada. Trata-se de exame qualitativo que revela se há aumento dos aminoácidos. São pesquisadas as aminoacidopatias: Doença do Xarope do Bordo,

Fenilcetonúria, Histidinemia, Hidroxiprolinemia, Hiperlisinemia, Tirosinemia, Hiperargininemia, Hiperglicinemia, Hipervalinemia, Hiperprolinemia, Homocistinúria, Hipermetioninemia. Resultado falso-positivo pode ser observado, principalmente, em criança recebendo nutrição parenteral rica em aminoácidos, já falso-negativo pode ser encontrado em criança que fez a coleta antes de 48h do início da dieta.

#### Biotinidase, Neonatal

A deficiência da biotinidase é uma doença genética que leva a pouca disponibilidade da biotina, um cofator para atividade de várias enzimas do metabolismo. A determinação da atividade da biotinidase é feita por método colorimétrico na triagem neonatal. Quando a atividade da biotinidase é deficiente a biotina que está contida nos alimentos não pode ser utilizada pela carboxilases. Sem a atividade adequada da biotinidase, o organismo precisa de grandes quantidades de biotina livre, mais do que o consumido em uma dieta normal. Resultados falso-positivos podem ocorrer, pois a biotinidase é sensível ao calor. Caso o teste de triagem neonatal seja alterado para deficiência de biotinidase, a dosagem enzimática no soro deve ser realizada para confirmação do diagnóstico.

#### Citomegalovírus IgM, Neonatal

O CMV é considerado a causa mais frequente de infecção congênita (0,3 a 2% dos nascimentos). IgM não ultrapassa a barreira placentária, sendo sua presença no recém-nascido útil para o diagnóstico de infecção congênita.

#### Doença de Chagas Neonatal

A Doença de Chagas pode ser transmitida ao feto pela mãe, com infecção aguda ou crônica, durante toda a gestação e no parto. A doença congênita pode ser investigada através da dosagem de anticorpos IgG (ELISA), como parte da triagem neonatal. Mães com Doença de Chagas terão filhos com anticorpos anti-T. cruzi (IgG), sendo necessário, para confirmação, nova detecção de IgG realizada entre o 6º e o 9º mês após o nascimento, quando desaparecem os anticorpos maternos de transmissão passiva. A detecção de IgM e IgA anti-T. cruzi não é recomendada, pois além de não ser positiva em todos os casos, apresenta falso-positivos em recém-nascidos de mães infectadas que posteriormente soro-revertem.

#### Fenilalanina, Neonatal

A fenilcetonúria é um erro inato do metabolismo, de causa genética, devido à deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase. Aumentos transitórios da fenilalanina podem ocorrer. Para evitar falso-negativo, a coleta do sangue em papel-filtro deve ser realizada após 48h de vida, após aleitamento. Resultados falso-positivos podem ocorrer se a gota for muito espessa, a amostra não for preparada adequadamente, coleta inadequada, por imaturidade hepática e sobrecarga de proteínas.

#### G6PD, Neonatal

A deficiência de G6PD é um defeito enzimático comum, de causa genética que acarreta susceptibilidade a crises de hemólise e anemia. A determinação da G6PD neonatal é realizada por método enzimático colorimétrico. Amostras expostas a altas temperaturas e/ou umidade ou armazenadas por longos períodos podem exibir baixa atividade de G6PD por sua inativação. Níveis elevados de G6PD podem ser encontrados ao

nascimento e em outras situações onde ocorra predomínio de hemácias jovens (ex.: anemias hemolíticas), sem significado patológico. Caso o resultado, na primeira amostra, seja compatível com deficiência de G6PD, nova amostra em papel-filtro deverá ser solicitada para confirmação do resultado. Esse é um exame de triagem, caso o resultado seja deficiente em duas amostras, a quantificação da G6PD em sangue total com EDTA deve ser solicitada para confirmação do diagnóstico.

### Galactose, Neonatal

A Galactosemia é uma doença genética, causada pela deficiência de uma das seguintes enzimas: galactose-1-fosfato-uridil-transferase – GALT (forma clássica), uridina-difosfato-galactose-4-epimerase (GALE), e da galactoquinase (GALK). A determinação da galactose total neonatal é realizada por ensaio enzimático colorimétrico. São causas de hipergalactosemia neonatal: galactosemia transitória, galactosemia clássica (deficiência de GALT), heterozigotos para a deficiência de GALT, variante benigna para a deficiência de GALT, deficiência da GALK ou da GALE. Além das alterações enzimáticas envolvidas no metabolismo da galactose, anomalias do sistema porta que cursam com shunt portossistêmico podem justificar a elevação da galactose.

### Hemoglobinas, Neonatal

As Hemoglobinopatias são um grupo de doenças genéticas caracterizadas por anormalidades na estrutura e produção da hemoglobina. A triagem neonatal de hemoglobinopatias é feita por HPLC, método de elevada sensibilidade, que permite maior diferenciação de hemoglobinas anômalas. Resultados anormais devem ser confirmados após o sexto mês de vida com eletroforese de hemoglobinas. Recém-nascidos que foram transfundidos antes da coleta do teste do pezinho devem repetir avaliação fenotípica das hemoglobinas após 120 dias da transfusão.

### HIV, Neonatal

Recém-nascidos de mães soropositivas para o HIV podem manter-se também soropositivos até 18 meses de vida, tendo em vista que a IgG atravessa barreira placentária. No Teste do Pezinho, realiza-se a pesquisa de anticorpos contra o HIV por imunoensaio. É necessário complementar a sorologia em caso de HIV neonatal positivo, pois tal resultado pode representar apenas a presença de anticorpos maternos circulantes no soro do recém-nascido.

### MCAD, Neonatal

A deficiência da MCAD (acil-CoA Desidrogenase de Cadeia Média) é uma condição genética, autossômica recessiva. A mutação mais comumente encontrada nesses pacientes é A985G, levando a substituição de uma lisina por um ácido glutâmico. A pesquisa de deficiência de MCAD por ser realizada na triagem neonatal por meio da detecção da mutação.

### Toxoplasmose IgM, Neonatal

A infecção recente da gestante pelo *Toxoplasma gondii* pode resultar em Toxoplasmose congênita (TC). A detecção de anticorpos IgM por imunoensaio enzimático por captura, em papel filtro, deve ser complementada pelos métodos sorológicos tradicionais. A IgG materna pode ser detectada na criança. Assim, deve-se proceder à pesquisa de IgM e IgA.

Casos positivos, devem ser repetidos em 7 a 10 dias, para afastar falso-positivo por transmissão de IgM na rotura da placenta. Resultado inicial negativo não afasta infecção, pois a produção de anticorpos pode ser tardia.

#### Tripsina, Neonatal

A Fibrose Cística ou mucoviscidose é uma doença genética, autossômica recessiva, causada por mutações no gene da proteína CFTR – proteína responsável pelo transporte de cloro pelas células do pulmão, trato respiratório superior, pâncreas, fígado, glândulas sudoríparas e trato geniturinário. Na fibrose cística, ocorre aumento dos níveis da tripsina imunorreativa (IRT) devido ao bloqueio dos ductos secretores pancreáticos. Se o resultado for positivo, recomenda-se nova dosagem em papel filtro após duas semanas, para excluir elevação transitória. A sensibilidade do teste (IRT) é de cerca de 95%, porém a especificidade pode variar de 30 a 70%. A mutação mais comum é a  $\Delta F508$  e também pode ser pesquisada em sangue em papel-filtro.

#### TSH e T4, Neonatal

O hipotireoidismo é uma doença clínica resultante da deficiente produção ou ação dos hormônios tireoidianos. O hipotireoidismo detectado no período neonatal pode ser permanente ou transitório. A triagem neonatal para hipotireoidismo pode ser feita pela dosagem de TSH e T4. Recém-nascidos prematuros ou recém-nascidos de mãe que realizaram tratamento para hipertireoidismo na gestação podem apresentar hipotireoidismo transitório.

#### Rubéola IgM, Neonatal

A infecção pelo vírus da rubéola pode gerar aborto ou feto com malformações (Síndrome da Rubéola Congênita). A presença de anticorpos IgM para Rubéola no recém-nascido é indicativa de rubéola congênita. A determinação é realizada por imunoensaio enzimático por captura, em papel filtro. Ressalta-se que 20% dos neonatos infectados não produzem IgM antes de 30 dias de idade. A IgG materna pode estar presente por mais de 6 meses.

#### Sífilis IgM/IgG, Neonatal

Utiliza-se a detecção de anticorpos totais contra o *Treponema pallidum* para a triagem de sífilis congênita. A detecção de ambas as classes de anticorpos aumenta a sensibilidade do teste, principalmente para infecções adquiridas próximo ao final da gestação. Resultados negativos, no entanto, não excluem a infecção do neonato. A triagem neonatal de sífilis é realizada pela detecção de IgM e IgG por imunoensaio enzimático, em papel filtro.

## ANATOMIA PATOLÓGICA E PATOLOGIA MOLECULAR

### 1- Modalidades de exames ofertadas

#### 1.1 Anátomo-Patológico

O Anátomo-Patológico consiste na avaliação macro e microscópica de tecidos e células de um paciente. É um procedimento realizado por médicos especializados em Patologia Cirúrgica Geral e necessário no diagnóstico de doenças ou para estabelecer o estadiamento de tumores.

Com o material coletado na biópsia é possível identificar os aspectos anátomopatológicos do tumor e informações que determinam o perfil da doença, seu

tipo histológico, grau de malignidade e prognóstico.

### 1.2 Citopatologia

A equipe de especialistas em Citopatologia é capacitada para oferecer precisão diagnóstica qualificada, fornecendo informações relevantes das principais doenças (neoplásicas e infecciosas) em diversos sítios anatômicos, incluindo líquido ascítico, pleural, cefalo-raquidiano (líquor), pericárdico e outros, contribuindo para que o médico responsável ofereça o melhor tratamento a cada paciente.

### 1.3 Diagnósticos Moleculares

O Diagnóstico Molecular é uma área crescente em Medicina Diagnóstica, Terapêutica e Preventiva. O Hermes Pardini oferece uma ampla lista de exames que auxiliam no diagnóstico e na identificação de fatores prognósticos que colaboram para a definição da conduta médica e terapêutica. Os testes moleculares são realizados por modernas técnicas de sequenciamento, hibridização e PCR em materiais de biópsia ou ressecção cirúrgica emblocados em parafina, citologia em meio líquido, punção aspirativa por agulha fina e sangue.

### 1.4 Imunohistoquímica (Isolada ou painel)

Nenhum procedimento obteve tamanha importância em medicina diagnóstica, nas últimas décadas, como a Imunohistoquímica, já incluída na rotina diagnóstica de material citológico e histológico. Complementar aos exames da maioria das especialidades contempladas pelo Hermes Pardini, os exames de Imunohistoquímica possibilitam precisão cada vez maior e prescrição cada vez mais personalizada de tratamento para cada indivíduo. Por meio da reação antígeno-anticorpo no corte histológico, é possível detectar a presença de moléculas específicas.

### ANÁLISE CITOLÓGICA NÃO GINECOLÓGICA (CITOLOGIA GERAL)

#### Espécime

Citologia geral (exfoliativa): obtida por esfregaço de mucosas, lavados de vias anatômicas ou líquidos espontâneos, patológicos ou não, com avaliação das células obtidas no processo (exemplos: citologia anal, lavado broncoalveolar, urina, esfregaços de vias biliares, líquido peritoneal, líquido pleural, líquido pericárdico, etc.).

Citologia de líquidos: fixar em partes iguais (um volume de líquido a ser fixado e um volume de álcool 95% ou fixador celular - exemplos: Kolpofix, Carbowax, etc.). Na ausência desses produtos, pode-se utilizar o álcool 70%, sob risco de pior fixação e consequente limitação de avaliação.

Importante: mais de 4 horas fora da geladeira ou mais de 24 horas em geladeira, sem fixação, inutiliza o material.

Topografias de citologia geral não ginecológica

Anal

Raspado conjuntival

Descarga papilar

Escovado de vias biliares

Escovado brônquico

Líquido pericárdico

Líquido peritoneal/ascítico

Líquido pleural

Líquido cefalo-raquidiano (líquor)

Lavado broncoalveolar

Pele

Peniana

Conteúdo de túnica vaginal

Urina/vias urinárias

## CITOLOGIA PENIANA

O paciente não deve realizar higiene íntima 24 horas antes da coleta e deve abster-se de relação sexual 24 horas antes da coleta.

Realizar uma coleta de glândula/prepúcio e uma de uretra separada.

## CITOLOGIA DE SECREÇÃO DE MAMA

Geralmente a coleta é realizada pelo médico por meio de expressão mamilar.

## ANÁLISE DE COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA

### Espécime

Citologia oncótica cérvico-vaginal;

Citologia hormonal simples ou seriada.

### Citologia oncótica cérvico-vaginal

O exame visa detectar lesões de natureza pré-maligna e maligna do colo uterino. É possível também diagnosticar agentes infecciosos, tais como bactérias, fungos, parasitas e vírus; processos proliferativos benignos; anormalidades epiteliais benignas dos epitélios escamoso e glandular; alterações inflamatórias crônicas e agudas; e alterações epiteliais ocasionadas por agressão ao epitélio, como radioterapia e cauterizações.

### Citologia hormonal simples ou seriada

O exame visa avaliar alterações do ciclo menstrual, estudar ciclos anovulatórios ou ovulatórios e acompanhar tratamentos hormonais. O grau de maturação do epitélio escamoso do trato genital feminino é hormônio dependente. Portanto, a variação no grau de maturação dessas células serve como índice para avaliar o status endócrino da mulher. Na tentativa de reproduzir numericamente a avaliação hormonal dos esfregaços aplicase, quando solicitado, o "índice de Frost", que expressa a relação percentual entre as células profundas, intermediárias e superficiais. O resultado final leva em consideração o aspecto citológico, dados e informes clínicos da paciente (idade, fase do ciclo menstrual, uso de hormônios).

## IMUNO-HISTOQUÍMICA E IMUNOCITOQUÍMICA

### Geral

A Imuno-histoquímica representa um conjunto de procedimentos que utilizam anticorpos como reagentes de grande especificidade para a detecção de antígenos que marcam estruturas teciduais e celulares. De forma geral, o emprego de técnicas imuno-histoquímicas visa ampliar a quantidade de informações que o patologista consegue obter do material, melhorando a condução do caso pelo médico responsável. No caso de neoplasias permite confirmar, definir diagnósticos, fornece dados importantes para o prognóstico e resposta terapêutica.

## DIAGNÓSTICOS MOLECULARES

### 1P e 19Q, Perda de Heterozigosidade Associada à

#### Oligodendroglioma

A perda de heterozigosidade nas regiões 1p e 19q indica presença de deleções nessas regiões e estão associadas com o diagnóstico e prognóstico do oligodendroglioma. A presença de deleção 1p e a combinação de deleções em 1p e 19q apoiam o diagnóstico de oligodendroglioma. Um resultado negativo não afasta o diagnóstico de oligodendroglioma. Essas alterações estão também relacionadas com uma melhor resposta a quimio/radioterapia.

A perda 1p e 19q é preditiva para determinação de quimiossensibilidade a agentes alquilantes (nitrosourea e temozolamida) em gliomas de baixo grau.

Principais aplicações



Valor prognóstico independente do grau do tumor em pacientes com oligodendroglioma.

O exame é indicado em casos de diagnóstico de oligodendroglioma, baixo grau (WHO grau II) e anaplásico (WHO, grau III).

O exame também pode ser útil para o diagnóstico de tumores com uma morfologia híbrida complexa, que requer a distinção entre astrocitoma puro e uma diferenciação de linhagem oligodendroglial.

Análise de 18Q, Perda de Heterozigosidade Associada à Carcinoma Colorretal

A perda de heterozigosidade na região 18q está claramente associada ao carcinoma colorretal. Aproximadamente 70% dos casos de câncer colorretal primário apresentam perda da heterozigosidade (LOH) na região 18q, sendo que este percentual aumenta significativamente quando comparados com os estágios avançados da doença. A perda alélica na região 18q está associada com menor sobrevida e maior recorrência em pacientes com câncer colorretal, estadiamento II e III, e tem valor prognóstico no tratamento adjuvante com 5-fluorouacil.

BCL1-IGH T(11;14), PCR Qualitativo

Este exame tem como objetivo o diagnóstico diferencial entre Linfoma do manto versus outras linfoproliferações B de células pequenas (LF, LLC), a caracterização das formas agressivas do LM (LM blastoide e pleomórfico), ou das variantes morfológicas que simulam focos de zona marginal.

BCL2-IGH T(14;18), PCR Qualitativo

Este teste tem como objetivo auxiliar no diagnóstico diferencial entre Linfoma Folicular versus Hiperplasia folicular reativa, diferencial entre Linfoma Folicular versus outras linfoproliferações a células pequenas (Leucemia Linfocítica Crônica, Linfoma de Manto, Linfoma Zona Marginal nodal), o estadiamento da doença e a monitoração terapêutica (doença residual mínima).

Nota sobre a sensibilidade do teste

Enquanto um resultado positivo indica a presença de Linfoma Folicular; um resultado negativo não exclui a presença de t(14;18), devido os testes moleculares podem detectar até 75% dos casos que possuem a translocação.

BCL1/JH, PCR

Esse exame tem como objetivo o diagnóstico diferencial entre Linfoma do manto de linfoproliferações B de células pequenas (LF, LLC), a caracterização das formas agressivas do LM (LM blastoide e pleomórfico), ou das variantes morfológicas que simulam focos de zona marginal.

Estadiamento da doença. Monitoração terapêutica (doença residual mínima).

Observação quanto a sensibilidade do teste

Enquanto um resultado positivo indica a presença de Linfoma de Manto, devido a estrutura molecular da t(11;14), o método de PCR (ponto de quebra mcl), é capaz de detectar somente 50% dos casos de translocação, em que esta ocorreu em outra parte do gene. Um resultado negativo não exclui a presença de t(11;14).

BCL2/JH, PCR

Esse teste tem como objetivo auxiliar no diagnóstico diferencial entre Linfoma Folicular versus Hiperplasia folicular reativa, outras linfoproliferações a células pequenas (Leucemia Linfocítica Crônica, Linfoma de Manto, Linfoma Zona Marginal nodal), o estadiamento da doença e a monitoração terapêutica (doença residual mínima).

Nota sobre a sensibilidade do teste

Enquanto um resultado positivo indica a presença de Linfoma Folicular; um resultado negativo não exclui a presença de t(14;18), devido a que os métodos moleculares podem detectar até 75% dos casos que possuem a translocação.

BRAF, Mutação V600E

A mutação V600E do gene BRAF foi descrita em diferentes tipos de câncer, principalmente melanoma, câncer de tireoide e câncer colorretal (CCR). Está presente em cerca de 20% do total de CCR e de 30% a 83% de CCR com instabilidade de microsatélites. A mutação V600E do BRAF não foi detectada simultaneamente às mutações nos genes de reparo (MMR) em pacientes com a síndrome de Lynch. Esses achados indicam que BRAF possa ser utilizado como marcador genético para critério de inclusão de CCR esporádico e exclusão de síndrome de Lynch. A pesquisa da mutação V600E também pode auxiliar na forma do tratamento, conforme alguns estudos recentes que mostram que a sobrevida aumenta nos pacientes com a mutação V600E e tratados com Vemurafenib

#### BRCA 1 | BRCA 2 - Deleções e Duplicações por MLPA

Aproximadamente 5-15% dos casos de câncer de mama hereditário relacionados com os genes BRCA exibem alterações no número de cópias de um ou mais Éxons destes genes. Uma grande variedade de deleções e duplicações em diferentes éxons dos genes BRCA já foram observadas e catalogadas (<http://research.nhgri.nih.gov/bic/>).

Essas deleções e duplicações podem não ser detectadas pela análise por sequenciamento direto dos genes BRCA.

O número de diferentes alterações identificadas tem aumentado exponencialmente, tornando a análise por MLPA uma alternativa que complementa com sensibilidade e abrangência o sequenciamento direto dos genes BRCA para o rastreamento de rearranjos cromossômicos.

#### Câncer de Pulmão, Mutação Driver - Lung Scan

Este exame tem como objetivo a avaliação simultânea de várias mutações driver em adenocarcinoma de pulmão. Nesse painel, é realizado um rastreamento completo das principais mutações associadas ao câncer de pulmão através de sequenciamento de DNA de nova geração (Next Generation Sequencing, NGS). Neste teste são avaliadas mutações nos seguintes genes: AKT1, ALK, BRAF, CTNNB1, DDR2, EGFR, ERBB2/HER2, ERBB4, FBXW7, FGFR1, FGFR2, FGFR3, KRAS, MAP2K1, MET, NOTCH1, NRAS, PIK3CA, PTEN, SMAD4, STK11 e TP53. A definição da presença de mutações nestes genes fornece informações importantes para tomada de decisões terapêuticas e para definição de prognóstico do paciente.

#### Câncer de Pulmão, Painel Next Generation Sequencing (NGS)

Perfil genético de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (adenocarcinoma) visando a estratificação para utilização de terapias alvo específicas. Análise de mutações específicas nos genes: AKT1 (14q32.32), ALK (2p23), BRAF (7q34), CTNNB1 (3p21), DDR2 (1q23.3), EGFR (7p12), ERBB2/HER2 (17q12), ERBB4 (2q33.3-q34), FBXW7 (4q31.3), FGFR1 (8p12), FGFR2 (10q26), FGFR3 (4p16.3), KRAS (12p12.1), MAP2K1 (15q22.1-q22.33), MET (7q31), NOTCH1 (9q34.3), NRAS (1p13.2), PIK3CA (3q26.3), PTEN (10q23.3), SMAD4 (18q21.1), STK11 (19p13.3), e TP53 (17p13.1) são amplificados em regiões específicas e os produtos de PCR sequenciados pela técnica de sequenciamento de nova geração IonTorrent (next generation sequencing - NGS).

#### Chlamydia Pneumoniae, PCR

Chlamydia pneumoniae é causadora de pneumonia atípica. A apresentação mais comum é de um infiltrado intersticial localizado ou difuso. O curso pode ser arrastado com boa evolução ou fulminante, evoluindo com insuficiência respiratória. Testes sorológicos auxiliam a selar o diagnóstico de forma retrospectiva. A cultura apresenta baixa sensibilidade. A PCR é um teste rápido, com sensibilidade de 82,5% e especificidade de 99%.

#### Citomegalovírus, PCR

O Citomegalovírus (CMV) é um vírus de DNA que pertence à família dos herpes vírus. Em adultos saudáveis, o CMV em geral é assintomático, e às vezes, pode apresentar quadro

clínico semelhante a mononucleose infecciosa. É encontrado na saliva, urina e outros fluidos corpóreos como o sêmen a secreção vaginal. A importância da infecção pelo CMV é maior quando ocorre a transmissão da gestante para o feto, dado seu poder de interferir na formação de órgãos e tecidos fetais. Manifestações graves podem ocorrer quando o CMV é adquirido ou se reativa em pacientes imunossuprimidos (transplante, AIDS).

A PCR é útil nas seguintes situações:

Meningoencefalite ou outras alterações neurológicas; a PCR pode ser realizada no líquido com sensibilidade que varia nos trabalhos de 80% a 92%, e especificidade de 98%;

Diagnóstico pré-natal: quando a gestante apresenta um quadro de infecção aguda e pretende-se afastar a possibilidade de infecção intra-uterina. A PCR pode ser realizada no líquido amniótico;

Infecção do recém-nascido: a detecção do CMV na urina ou sangue do recém-nascido nas três primeiras semanas de vida define a infecção congênita. A sensibilidade e especificidade são de 98% e 100%, respectivamente;

Infecção localizada em órgão alvo: a PCR-CMV pode ser feita em líquidos corporais ou material de biópsia de lesões ou órgãos suspeitos.

#### C-KIT, Pesquisa de Mutação no Gene

Tumores estromais do trato gastrointestinal (GIST) são tipicamente caracterizados por mutações ativadoras nos genes c-KIT e receptor tipo alfa para fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGFR $\alpha$ ). Aproximadamente 80% dos GIST possuem uma mutação ontogênica no gene KIT e 15% dos GIST possuem uma mutação no gene PDGFR sendo KIT negativo. A presença de mutações nos genes c-KIT e PDGFR dão suporte ao diagnóstico de GIST e tem valor preditivo na resposta ao tratamento com o medicamento Gleevec (imatinib).

As respostas de pacientes com GIST aos inibidores de tirosina quinase, como o imatinib, variam de acordo com o tipo de mutação observada. Pacientes com mutações no Éxon 11 do c-KIT tendem a mostrar uma resposta maior e mais duradoura ao imatinib, que pacientes com mutações no Éxon 9 ou pacientes sem expressão.

Cerca de 35% dos pacientes com mutações de PDGFR $\alpha$  serão beneficiados pelo tratamento com imatinib. Este teste de rastreio de mutações não tem o objetivo de confirmar o diagnóstico de GIST.

A presença ou ausência de uma mutação não confirma nem afasta o diagnóstico de GIST. Mutações de c-KIT são também encontradas em 21% de melanomas de mucosas, em 11% de melanomas acrais, e em 17% dos melanomas que surgem em pele cronicamente danificada pelo sol. Estes casos têm uma aparente boa resposta aos inibidores de tirosina quinase.

#### Aplicações principais

Estratificação para uso de inibidor de tirosina quinase em pacientes diagnosticados com GIST ou melanoma.

##### Clonalidade B, PCR FR1, FR2, FR3

A amplificação dos rearranjos de regiões variáveis do gene IGH permite a análise de rearranjos do gene da cadeia pesada de Imunoglobulina, regiões FR1-JH, FR2-JH e FR3-JH.

##### Clonalidade B, PCR FR1 em Bloco de Parafina

A amplificação dos rearranjos da região variável do gene IGH permite a análise de rearranjos do gene da cadeia pesada de Imunoglobulina, região FR1-JH.

##### Clonalidade B, PCR FR2 em Parafina ou Biópsia

A amplificação dos rearranjos da região variável do gene IGH permite a análise de rearranjos do gene da cadeia pesada de Imunoglobulina, região FR2-JH.

##### Clonalidade B, PCR FR3 em Parafina ou Biópsia

A amplificação dos rearranjos da região variável do gene IGH permite a análise de

rearranjos do gene da cadeia pesada de Imunoglobulina, região FR3-JH.

Clonalidade T, PCR Gama

Aplicação clínica

Linfoproliferações T clonais versus hiperplasias reativas;

Definição de linhagem em leucemias agudas indiferenciadas (linfoide T versus B ou mieloide).

Epstein BARR, PCR

A infecção pelo vírus Epstein-Barr é extremamente comum. Nos adolescentes e adultos jovens, a infecção primária é caracterizada pelo quadro de mononucleose infecciosa. O EBV pertence à família Herpesviridae, infectando células epiteliais da nasofaringe e linfócitos B que espalham o vírus pelo organismo. Cerca de 90% dos infectados evoluem para infecção crônica e complicações podem estar associadas ao EBV. A PCR é um dos métodos mais sensíveis para a detecção do genoma viral. A PCR no plasma, em conjunto com o painel de sorologia, é útil como teste confirmatório da infecção, uma vez que parte dos pacientes não apresenta anticorpos heterofílicos e a IgM VCM tem caráter transitório.

Em pacientes HIV positivos com linfadenopatia generalizada persistente, a presença de DNA do EBV sérico apresenta risco aumentado do desenvolvimento de linfoma. A detecção do EBV DNA no líquido é uma abordagem prática e alternativa à sorologia ou à cultura para pacientes com complicações no SNC, que ocorrem em 1% dos casos, podendo ser a única manifestação clínica da infecção pelo EBV.

No líquido, a PCR positiva em pacientes com AIDS e lesões focais cerebrais é um forte indicador de linfoma cerebral. O DNA do EBV pode ser encontrado em tecidos de diversos tumores malignos e benignos, incluindo linfomas, carcinomas nasofaríngeo e carcinomas gástrico.

EGFR, Estudo de Mutações do Gene

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é considerado um alvo terapêutico para o tratamento de câncer de pulmão e carcinoma colorretal metastático.

Existem atualmente dois tipos de drogas que bloqueiam o EGFR:

A primeira classe inclui os anticorpos monoclonais panitumumab e cetuximab;

A segunda classe inclui pequenas moléculas, como os inibidores de tirosinoquinase fitinib e erlotinib. Ambos os tipos de drogas inibem a sinalização molecular deflagrada por EGFR.

Uma resposta favorável às terapias anti-EGFR no adenocarcinoma de pulmão são observadas em pacientes com mutações específicas do gene EGFR, especialmente no tratamento com gefitinib. O teste é recomendado para estratificação e uso de terapia alvo específica em pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de células não pequenas (adenocarcinoma).

EML4-ALK, Translocação do Gene, FISH

O teste de FISH para ALK nos permite detectar rearranjos envolvendo a região do gene ALK no cromossomo 2. Translocações envolvendo o gene ALK são frequentes em linfoma de grandes células anaplásico (ALCL) e linfoma não-Hodgkin de células T.

Além disso, uma inversão envolvendo o gene ALK é frequentemente identificado em CEC ou adenocarcinoma de pulmão e suas variantes (antigo câncer de pulmão de não pequenas células). Esta inversão implica predição à resposta terapêutica quando houver rearranjo com outro gene chamado EML4, também detectado por FISH.

O FISH é realizado em cortes histológicos utilizando dupla coloração para o gene ALK na região 2p23. Esta sonda flanqueia o gene por inteiro. São avaliadas 50 células por ensaio. O rearranjo ALK é considerado POSITIVO quando mais de 15% das células analisadas apresentam separação do sinal verde e vermelho e a distância é >2 vezes o tamanho do sinal ou é observado apenas o sinal vermelho (3'ALK). O rearranjo ALK é considerado NEGATIVO quando 15% ou menos células apresentam distância menor que o tamanho

de dois sinais.

#### Herpes Simples Vírus 1 e 2, PCR e Genotipagem

Os Herpes Simples Vírus (HSV) dos tipos 1 e 2 estão relacionados a uma grande variedade de manifestações clínicas, variando desde uma estomatite leve até uma doença fatal. A encefalite e o herpes neonatal são fatais em 70% dos casos, com sequelas neurológicas na maioria dos sobreviventes. Lesões mucocutâneas podem ser graves e de evolução prolongada no paciente imunocomprometido. Como o tratamento antiviral pode alterar o curso da infecção pelo HSV, o diagnóstico precoce é de extrema importância.

O uso da PCR é necessário nos casos de

Encefalite herpética: apresenta sensibilidade em detectar o DNA do HSV no líquido de 98% e a especificidade de 99%;

A PCR é, atualmente, o método “padrão-ouro” recomendado para o seu diagnóstico;

Síndromes neurológicas em pacientes com AIDS (apesar de incomum) ou nos pacientes com meningites recorrentes;

Suspeita de herpes neonatal (líquor, aspirado nasofaríngeo);

Presença de lesões cutâneas de etiologia indefinida ou duração prolongada.

#### HER-2 (ERBB2), Pesquisa de Mutação no Gene

Este exame tem como objetivo a avaliação da presença de mutações no Éxon 20 do gene HER2 (ERBB2) em adenocarcinoma de pulmão. Aproximadamente 2-4% de pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de células não pequenas apresentam inserções no Éxon 20 do gene HER2. A definição da presença de mutações neste gene fornece informações importantes para tomada de decisões terapêuticas quanto ao uso de terapias alvo específicas.

#### HER-2, Pesquisa de Amplificação, FISH

A principal indicação deste exame é para pacientes que foram diagnosticados com câncer de mama ou de estômago e tem fraca marcação para HER-2/NEU no exame de imunohistoquímica, sendo considerado resultado duvidoso (escore 2+). Neste caso, a amplificação gênica pode ser comprovada ou descartada pelo método de hibridização in situ por fluorescência (FISH). Pacientes cujo resultado demonstre amplificação do gene HER-2/NEU podem ser beneficiados pela imunoterapia baseada na injeção de anticorpos específicos anti-HER2, onde o medicamento ataca apenas células tumorais que apresentem grandes quantidades deste receptor em consequência da amplificação gênica. Pacientes com neoplasia sem amplificação não possuem alvo terapêutico, portanto não são submetidos à imunoterapia.

#### HHV6, PCR

Associações em pacientes submetidos à transplante hematopoiético: Pneumonite intersticial, encefalites, mielossupressão, erupção, GVHD, falha do enxerto, febre, microangiopatia trombótica e sinergismo com reativação do citomegalovírus (CMV);

Associações em pacientes submetidos à transplante de órgãos: Pneumonite intersticial, encefalites, mielossupressão, erupção, febre, rejeição, reativação do CMV e infecção fúngica;

Diagnóstico de febre de causa indeterminada, doença tipo mononucleose, hepatite fulminante e linfocitose atípica em pacientes imunocomprometidos;

Avaliação de causa concorrente em infecções virais e fúngicas em pacientes imunocomprometidos.

#### HHV7, PCR

Investigação, no paciente imunocomprometido e submetido a transplante, de febre, erupção, mielossupressão, encefalite e pneumonites;

Investigação de agravamento da doença por CMV, doença fúngica invasiva e disfunção do enxerto;

Avaliação do risco de rejeição do enxerto após reativação do CMV em transplante renal.

#### HPV, Captura Híbrida

Teste semi-quantitativo, útil no diagnóstico e acompanhamento da infecção pelo HPV. Identifica 18 tipos do HPV divididos em sondas de baixo e alto risco para neoplasia cervical. Permite a detecção de 1 pg/mL de DNA-HPV, equivalente a 0,1 cópia de vírus por célula. Considera-se positivo quando as relações RLU/PCA para os vírus do grupo A (6,11,42,43 e 44) e/ou RLU/PCB para os vírus do grupo B (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56, 58,59 e 68) forem iguais ou maiores que 1. O teste é semi-quantitativo.

#### IDH1 e IDH2 (Éxon 4), Análise de Mutação nos Genes

Exame para detecção de mutações no Éxon 4 dos genes IDH1 e IDH2 em Leucemia Mieloide Aguda citogeneticamente normal e gliomas. O gene da Isocitrato desidrogenase 1 e 2 (IDH1 e IDH2) catalisa a descarboxilação oxidativa do isocitrato alfa-cetoglutarato. Mutações no gene IDH1 e raramente no gene IDH2 ocorrem em > 70% de astrocitomas OMS grau II e grau III e em oligodendrogliomas e nos glioblastomas que desenvolveram a partir destas lesões de menor grau, também ocorrem em 15% a 22% dos casos de LMA citogeneticamente normais. Mutações associadas a tumores nos genes IDH1 e IDH2 estão limitadas ao Éxon 4, sendo essas mutações polimorfismos de um único nucleotídeo (SNP).

Determinação de risco para pacientes recém-diagnosticados com LMA citogeneticamente normal e determinação de risco para pacientes com gliomas.

#### Instabilidade de Microssatélites

Este exame tem como objetivo avaliar a instabilidade de microssatélite das regiões dos marcadores BAT26, BAT25, BAT40, APC, D2S123, D17S250 nos tecidos tumorais por comparação com amostra de sangue total do próprio paciente. Esse teste caracteriza a população de células tumorais quanto a ausência ou a baixa instabilidade de microssatélite RER (-) e quanto à presença de instabilidade de microssatélites RER (+). Essa informação é importante na orientação do tratamento e na determinação do prognóstico do Câncer colo retal (CCR).

A sensibilidade de detecção da instabilidade é dependente das populações celulares capturadas no momento da biópsia, e no momento do processamento da amostra para a execução de DNA para o teste. Diferentes populações celulares do mesmo tumor podem apresentar características moleculares diferentes.

#### JC Vírus, PCR

Diagnóstico de Leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Investigação de lesões desmielinizantes em pacientes imunocomprometidos.

#### KRAS, Estudo Molecular da Mutação do Gene

Vários genes que codificam proteínas-chave na cascata de sinalização de EGFR encontram-se mutados em cânceres como colorretal e de pulmão, em particular, mutações ativadoras do gene KRAS.

A maioria destas mutações ocorrem nos códons 12 e 13 do Éxon 2, mas ocasionalmente no Éxon 3. As mutações resultam em ativação constitutiva de KRAS, independente da regulação normal por EGFR. Por isso, as mutações em KRAS impedem o mecanismo de ação das drogas anti-EGFR. As mutações de KRAS são identificadas em 15% a 30% de adenocarcinomas de pulmão e em 30% a 40% dos adenocarcinomas colorretais.

A detecção de mutações de KRAS em pacientes com adenocarcinomas de pulmão e colorretal fornece uma ferramenta para seleção de pacientes com alta probabilidade de responder às drogas anti-EGFR.

Em julho de 2009, a FDA aprovou o teste de KRAS prévio ao tratamento com cetuximab e panitumumab em pacientes com adenocarcinoma colorretal.

#### Legionella, PCR

Dentre os agentes etiológicos associados a um quadro de pneumonia comunitária lista-se a Legionella pneumophila. A infecção causada por

*L. pneumophila* tem maior DPOC, alcoólatras, usuários crônicos de corticosteroides e imunodeprimidos. Dos agentes atípicos é o que mais acomete idosos. A apresentação clínica varia de um quadro gripal autolimitado que poupa o pulmão, até as formas mais graves com evolução para insuficiência respiratória. Opacidades alveolares (com broncograma aéreo) uni ou bilaterais e nodulações podem estar presentes na radiografia do tórax. Raramente, há cavitação ou derrame pleural.

Dos testes utilizados para o seu diagnóstico, a cultura tem sensibilidade baixa, em torno de 50% a 60% dos casos. A sorologia é mais útil na avaliação retrospectiva do diagnóstico, sendo que cerca de 25% dos pacientes não apresentam aumento significativo dos títulos.

Testes para a pesquisa de antígeno (imunofluorescência direta e pesquisa de antígeno urinário) detectam apenas espécies de *L. pneumophila* soro grupo 1 (Lp1), responsável por 70% dos casos.

Entretanto, várias espécies de *Legionella* podem causar doença. A PCR é um teste sensível e específico capaz de detectar as várias espécies de *Legionella*. Pode também demonstrar a presença de organismos não cultiváveis e DNA livre, aumentando a chance de diagnóstico em pacientes parcialmente tratados empiricamente com antibióticos.

#### Leishmania, PCR

A Leishmaniose é uma doença parasitária causada por protozoários do gênero *Leishmania*. É transmitida pela picada de um mosquito do grupo dos flebotomos, que normalmente é encontrado nas regiões tropicais e subtropicais do mundo. Os reservatórios da *Leishmania* incluem roedores, cães e seres humanos infectados. Várias espécies do gênero são agentes etiológicos da Leishmaniose visceral, cutânea e mucocutânea.

A Leishmaniose visceral ou Calazar é, essencialmente, causada pelo complexo *donovani* que inclui:

*Leishmania donovani*;

*Leishmania infantum*;

*Leishmania chagasi*.

A Leishmaniose visceral é fatal na ausência de tratamento e as drogas atualmente disponíveis são caras e causam sérios efeitos colaterais. Vários estudos têm demonstrado que a PCR (reação em cadeia da polimerase) é altamente específica e mais sensível do que métodos clássicos utilizados para o diagnóstico da leishmaniose e pode ser usada de rotina em humanos e cães. A detecção do DNA da *Leishmania* sp em sangue periférico está associada ao nível de parasitemia e pode ser negativa mesmo em pacientes com o diagnóstico parasitológico confirmado.

#### MGMT, Análise do Promotor do Gene, PCR

O glioblastoma é o tumor primário cerebral mais comum e mais agressivo. A metilação do promotor do gene de reparo de DNA, MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase) leva ao seu silenciamento e tem valor prognóstico e preditivo de benefícios na quimioterapia de glioblastoma. A metilação do promotor de MGMT e/ou baixa expressão da proteína codificada pelo MGMT são frequentemente observadas em glioma de baixo grau e oligodendrogliomas anaplásicos.

O silenciamento epigenético do gene MGMT por metilação foi associado com maior sobrevida global e melhor resposta ao tratamento com radioterapia combinada com os quimioterápicos alquilantes carmustina (BCNU) ou temozolomide.

#### Aplicações principais

Prognóstico e predição de resposta terapêutica no glioma.

#### *Mycobacterium* Sp, PCR

Diagnóstico rápido de tuberculose pulmonar atípica e neurotuberculoses atípicas. Implementação rápida de medidas de controle de infecção hospitalar e de saúde pública.

#### *Mycobacterium Tuberculosis*, PCR

Diagnóstico rápido de tuberculose por análise do patógeno diretamente de espécimes clínicos. Implementação rápida de medidas de controle de infecção hospitalar e de saúde pública.

#### Mycoplasma Pneumoniae, PCR

O *M. pneumoniae* é o agente mais comum entre os germes atípicos associado a um quadro de pneumonia comunitária. Na maioria das vezes é subestimado pelo difícil preferencialmente escolares, adolescentes e adultos jovens. Os sintomas são generalizados, ocorrendo normalmente faringite e traqueo-bronquite.

Inicialmente, há um infiltrado intersticial localizado, que pode evoluir com preenchimento alveolar difuso. Derrame pleural é muito incomum. Hipoxemia pode estar presente, com evolução franca para insuficiência respiratória em alguns casos. Manifestações articulares, hematológicas, hepáticas, renais, oculares e pancreáticas podem estar associadas. As limitações dos testes laboratoriais disponíveis levaram ao desenvolvimento de técnicas de amplificação de seu DNA, que apresentam sensibilidade de 92% e especificidade de 100%.

#### N-MYC, Amplificação do Gene, FISH

O teste de FISH para NMYC detecta a amplificação deste gene. A identificação desta amplificação representa importante fator de pior prognóstico em neuroblastoma. Em menor frequência, esta amplificação também pode ser encontrada em retinoblastoma, neoplasia pulmonar de pequenas células e astrocitoma. O gene NMYC está localizado na região cromossômica 2p24.3 e sua amplificação pode ser encontrada em 25% dos casos de neuroblastoma e está fortemente associada à rápida progressão tumoral, estadiamento avançado da doença e pior prognóstico. Ainda, o status desta amplificação já está sendo usado para a estratificação de pacientes para diferentes protocolos de tratamento.

#### NRAS, Pesquisa Mutação do Gene

Múltiplos estudos demonstraram que pacientes com mutações no gene NRAS têm reduzidas taxas de resposta a terapia com anticorpos anti-EGFR, seja em monoterapia ou em combinação com quimioterapia. Foi observado que mutações nos códons 12, 13, 61, 117 e 146 nos principais genes da família de oncogenes RAS (KRAS e NRAS) resultam na elevação dos níveis da proteína ativada RAS-GTP sendo considerada como biomarcador preditivo de resposta negativa a terapia com anticorpos anti-EGFR.

#### PDGFR ALFA, Pesquisa Mutação

Aproximadamente 80% dos tumores estromais do trato gastrointestinal (GIST) possuem uma mutação ontogênica no gene KIT, enquanto outro 5% a 7% dos GIST têm uma mutação no gene relacionada PDGFR $\alpha$ . Essas mutações levam a ativação constitutiva da atividade tirosina-quinase das proteínas KIT e receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas, respectivamente. Entre 10% e 15% dos GIST não tem mutação detectável em KIT ou PDGFR $\alpha$ . Essas mutações são mutuamente excludentes. As respostas de pacientes com GIST aos inibidores de tirosina quinase, como o imatinib, variam de acordo com o tipo de mutação observada.

Pacientes com mutações no Éxon 11 do KIT tendem a mostrar uma resposta maior e mais duradoura ao imatinib, que pacientes com mutações no Éxon 9 ou pacientes em expressão. Aproximadamente 35% dos pacientes com mutações de PDGFR $\alpha$  serão beneficiados pelo tratamento com imatinib.

Esse teste de rastreamento de mutações não tem o objetivo de confirmar o diagnóstico de GIST. A presença ou ausência de uma mutação não confirma nem afasta o diagnóstico de GIST.

#### Aplicações principais

Estratificação para uso de inibidor de tirosina quinase em pacientes diagnosticados com GIST.

Protooncogene RET - CMT Esporádico - Éxons 16 E 15



Exame indicado para exclusão de origem familiar. Se negativo, confirma a classificação de carcinoma medular tireoide (CMT) "esporádico". Se positivo, identifica um primeiro caso familiar de CMT. Se a análise for realizada somente no material tumoral, e não for acompanhada por pesquisa de mutação no SP, os pacientes receberão, nos casos positivos para a mutação no tecido tumoral, a classificação de "caso aparentemente esporádico".

O CMT represente aproximadamente 5–10% dos carcinomas de tireoides diagnosticados; cerca de 25% destes casos são familiares. A identificação de mutações no gene RET é especificada para o CMT, sua detecção permite não só classificar, mas também diagnosticar o CMT. Na forma hereditária a mutação do RET é encontrada em todas as células (tumorais ou não tumorais), na forma esporádica a mesma só é encontrada nas células tumorais. Confirmação da natureza esporádica é importante para avaliação de prognóstico individual e risco familiar. O planejamento de tireoidectomia profilática, assim como a predição de risco de CMT agressivo pode ser orientado pela posição das mutações no oncogene RET.

Aplicações principais

Confirmação do diagnóstico de CMT esporádico (ausência de síndromes associadas p.e. feocromocitoma, doença de paratireoide, e ausência de casos familiares)

TP53, Estudo Molecular do Gene

Para este estudo molecular uma mutação ou um conjunto de mutações presentes em um dos Éxons do gene P53 é identificada por sequenciamento. A escolha da região sequenciada se orienta de acordo com resultados familiares para cada um dos pacientes estudados.

Síndrome de Li-Fraumeni

Esta síndrome se caracteriza pela aparição de sarcoma e câncer de primeiro grau antes dos 45 anos e se herda de maneira autossômica dominante. As mutações germinais são variadas, mas a maioria se localiza nos Éxons 4 a 10 do gene p53. O gene TP53 é o único gene comprovadamente associado com a LFS e a LFL.

O teste genético molecular utilizado para LFS é o sequenciamento completo do gene TP53 (éxons 2-11). Este procedimento identifica 95% das mutações no TP53 que em sua grande maioria são mutações missense, podendo também ocorrer mutações nonsense, frameshift ou inserções de sequências repetitivas.

Existem duas formas da Síndrome de Li-Fraumeni reconhecidas clinicamente:

Síndrome de Li-Fraumeni classica (LFS) e

Síndrome de Li-Fraumenilike (LFL).

As simplificações clínicas da disfunção desse gene incluem:

Câncer de pele: Mutações em TP53 se detectam em 40% dos carcinomas de células basais e escamosas enquanto que são infrequentes em melanoma maligno; 25% dos casos de câncer de mama apresenta mutações em TP53; 40-60% dos cânceres de cabeça e pescoço apresentam mutações em TP53; 40% dos cânceres de pulmão apresentam mutações G >T nos códonos 157, 158, 245, 248, 249 e 273 no gene TP53; 45% de cânceres de esôfago apresentam mutações nos códonos 175, 176, 248, 273, 282 no gene TP53; 20-50% dos casos se dá perda de 1p, 4q, 5p, 5q, 8q, 13q, 16p, 16q, y 17p. Também aparece mutação no códon 249 relacionado com a aflatoxina B1 na zona de China e África; 30% dos cânceres gástricos apresentam mutações em TP53.

Enfermidade hematológica

20 - 30% dos casos de CML;

5% dos casos MDS e 15% de ANLL;

2% de ALL;

15% de CLL;

5-10% de mielomas múltiplos.;

60-80% da enfermidade Hodgkin.

### Toxoplasmose, PCR

O *Toxoplasma gondii* é um protozoário parasita intracelular obrigatório. Usualmente assintomática, a infecção é importante em imunocomprometidos, gestantes e naqueles com acometimento ocular. A infecção adquirida em imunocompetentes é sintomática em apenas 10% dos pacientes, a maioria com linfonodo megalia auto-limitada. Podem apresentar febre, urticária, hepatoesplenomegalia, erupção maculopapular e coriorretinite. Neste caso, o diagnóstico é facilmente estabelecido pelos testes sorológicos. A PCR é indicada nas seguintes situações:

Definir o diagnóstico no paciente imunodeprimido.

Na presença de acometimento do sistema nervoso central (SNC).

Detectar a presença de acometimento ocular.

Estabelecer o diagnóstico de Toxoplasmose congênita: diagnóstico pré-natal e pós-natal.

### Varicela Zóster Vírus, PCR

O Vírus Varicela Zóster (VVZ) é o agente etiológico da Varicela (catapora) e do Herpes Zóster. A presença de complicações são mais frequentes quando a infecção primária ocorre após 12 anos de idade. As mais comuns são a encefalite, pneumonia e infecção secundária das lesões. Pacientes imunocomprometidos podem apresentar evolução desfavorável com infecção disseminada, pneumonite, hepatite e encefalite. Raramente, a transmissão congênita do Varicela Zóster pode levar a infecção neonatal grave.

As indicações da PCR são as seguintes:

Acometimento do sistema nervoso central;

Complicações oculares;

Lesões vesiculares atípicas;

Líquidos corporais ou tecidos de biópsia (líquido sinovial, lavado brônquico, etc.);

Infecção congênita: análise do líquido amniótico, a partir da 15ª semana.