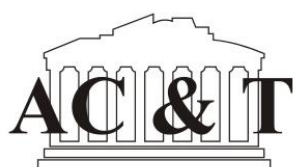


Paulo Cesar Naoum

DOENÇAS QUE ALTERAM OS EXAMES BIOQUÍMICOS



Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, SP

www.ciencianews.com.br

Dezembro – 2007

FICHA TÉCNICA

Título: Doenças que alteram os exames bioquímicos

Autor: Prof. Dr. Paulo Cesar Naoum – Biomédico
Academia de Ciência e Tecnologia de
São José do Rio Preto, SP

Colaboradores: Prof. Dr. Flávio Augusto Naoum – Médico
Academia de Ciência e Tecnologia de
São José do Rio Preto, SP

Prof. Dr. Antonio Carlos Brandão – Médico
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP

Dr. Nadilson Cunha – Farmacêutico-Bioquímico
Programa Nacional de Controle de Qualidade da
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
Rio de Janeiro, RJ

Dr^a. Filomena Salomão da Silva – Bióloga
CDA Laboratório – São José do Rio Preto, SP

Dr. José Edgard Ravazzi Junior – Biólogo
CDA Laboratório – São José do Rio Preto, SP

Texto e ilustração: Bióloga Magaly da Silva Moraes Moretti

Edição: Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, SP

Mês/Ano: Dezembro de 2007

INTRODUÇÃO

Em 1975 adquiri um livro editado nos Estados Unidos que havia sido produzido naquele mesmo ano. Era um livro completo sobre doenças que alteram os exames laboratoriais, intitulado “Illustrated manual of laboratory diagnosis. Indications and interpretations”, de autoria do Dr. R. Douglas Collins e composto pela editora americana J.B. Lippincott Co. O livro escrito para médicos e profissionais de laboratório deixou-me vivamente impressionado, principalmente com relação à seção de Bioquímica Clínica – que para mim sempre foi extremamente árida. Ao estudar naquele livro algumas situações patológicas relacionadas às alterações dos exames bioquímicos, passei a entender a dinâmica que envolve os principais marcadores bioquímicos relacionados às lesões de células, tecidos, órgãos e sistemas. Porém, a minha fidelidade à Hematologia Laboratorial impedia de dedicar-me à Bioquímica Clínica.

Passaram-se muitos anos, foram publicados vários livros sobre Bioquímica, Bioquímica Clínica, Exames Laboratoriais, Manuais de Bioquímica, etc., no Brasil e exterior. Mas nenhum deles, entretanto, mostrara aquela objetividade quase intimista do manual americano publicado em 1975. O relacionamento entre eu e o livro tornou-se cada vez mais intenso, a ponto de imaginar que estava cometendo um ocultamento científico por não mostrar aos colegas a riqueza de informações e a forma como essas informações eram passadas ao leitor. Tentei obter licença para traduzi-lo, mas o autor já havia falecido. Assim, optei por modernizá-lo na visão atual, introduzindo novas formas de comunicação, no intuito de torna-lo atraente. É evidente que haverá uma ou outra informação que deverá ser corrigida ao longo do seu uso. Na realidade, optei por exames bioquímicos mais

requisitados pelos médicos. Não há exames sofisticados; são exames da rotina laboratorial que resolvem a maioria dos casos médicos.

É possível que o leitor ao consultar este livro se torne adepto da Bioquímica Clínica na forma do entendimento dinâmico em que procurei caracterizar as diversas doenças e suas alterações bioquímicas.

Ao finalizar a introdução do manual “**Doenças que alteram os exames bioquímicos**” gostaria de deixar claro que foi lamentável eu ter postergado esse assunto por 32 anos, adormecido. Mas, como se sabe, nunca é tarde para se despertar com entusiasmo.

Paulo Cesar Naoum

Dezembro de 2007.

Este manual é dedicado especialmente para

Ana Clara

SUMÁRIO

Capítulo 1 – Doenças que alteram as fosfatases ácida e alcalina	1
Introdução e metabolismo normal	1
Avaliação laboratorial	5
Tumores ósseos metastáticos	6
Câncer de próstata metastático	7
Doença de Paget ou Osteíte deformante	9
Sarcoma osteogênico	10
Osteomalácia e raquitismo	11
Carcinoma da cabeça do pâncreas	12
Carcinoma metastático do fígado	13
Hepatite induzida por clorpromazina	14
Capítulo 2 – Doenças que alteram a bilirrubina	15
Introdução e metabolismo normal	15
Esferocitose hereditária (anemia hemolítica)	18
Doença falciforme (anemia hemolítica)	20
Talassemia beta maior (anemia hemolítica)	22
Hepatite viral	24
Cirrose	26
Carcinoma da cabeça do pâncreas	27
Hepatite induzida por clorpromazina	29
Coledocolitíase	30
Capítulo 3 – Doenças que alteram o cálcio e o fosfato	31
Introdução e metabolismo normal	31
Avaliação do cálcio	33
Avaliação do fósforo	34
Desnutrição	35
Hipovitaminose D	36
Síndrome da mal absorção	37
Síndrome nefrótica	38
Síndrome de Cushing (hipercortisolismo)	39
Carcinoma metastático do(s) osso(s)	40
Insuficiência renal crônica	41
Acidose tubular renal	43

Hiperparatireoidismo	44
Hipoparatireoidismo	45
Capítulo 4 – Doenças que alteram os eletrólitos do sangue	46
Introdução e metabolismo normal	46
O rim	49
O pulmão	51
Avaliação laboratorial	51
Desidratação	53
Desnutrição	55
Síndrome da mal absorção	56
Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)	57
Obstrução pilórica	59
Diarréia	61
Insuficiência renal aguda	62
Insuficiência renal crônica	64
Diabetes insipidus (nefrogênica ou central)	66
Acidose diabética	68
Medicações diuréticas	70
Capítulo 5 – Doenças que alteram as proteínas plasmáticas (ou séricas)	72
Introdução	72
Metabolismo normal	73
Avaliação laboratorial	76
Desnutrição grave	79
Perda gastrointestinal	80
Queimaduras graves	82
Síndrome nefrótica	83
Cirroze hepática	84
Hepatites virais	86
Processos inflamatórios – Inflamação aguda	88
Inflamação crônica	90
Alterações genéticas das proteínas plasmáticas	91
Disproteinemia familiar idiopática	91
Hipogamaglobulinemia	93
Deficiência de Alfa-1 antitripsina	94
Gamopatias monoclonais	96
Mieloma múltiplo	96

Capítulo 6 – Doenças que alteram a creatina fosfoquinase (CPK, transaminases (TGO/TGP) e desidrogenase láctica (LDH)

Introdução	98
Transaminases ou aminotransferases	98
Desidrogenase láctica (DHL)	99
Creatina fosfoquinase (CPK)	100
Determinação laboratorial e valores de normalidade	101
Infarto do miocárdio	102
Insuficiência cardíaca	104
Hepatites virais	105
Doenças do músculo esquelético	106
Obstrução biliar extra-hepática	107

Capítulo 7 – Doenças que alteram o ácido úrico 108

Introdução	108
Metabolismo normal	108
Determinação laboratorial e valores de normalidade	109
Gota	110
Leucemia	111
Glomerulonefrite crônica	112
Toxemia da gestação (eclampsia)	113
Anemias hemolíticas	114

Capítulo 8 – Doenças que alteram a glicose 115

Introdução	115
Metabolismo normal	115
Avaliação laboratorial	117
Desnutrição	118
Esteatorréia idiopática	120
Gastrectomia	121
Galactosemia	122
Cirroze hepática avançada	123
Glicosúria renal	124
Síndrome de Cushing	125
Hipertireoidismo	126
Pancreatite crônica	127

Adenoma das ilhotas do pâncreas	128
Diabetes mellitus	129
Outras causas de hiperglicemia	130
Hemoglobina glicada e frutossamina	130
Capítulo 9 – Doenças que alteram os compostos nitrogenados não protéicos: uréia, amônia, creatina e creatinina	132
Introdução	132
Metabolismo normal	132
Avaliação laboratorial	133
Subnutrição	135
Úlcera gástrica com sangramento	136
Cirrose hepática	137
Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)	137
Choque hipovolêmico	138
Distrofia muscular	139
Uropatia obstrutiva	140
Glomerulonefrite crônica	141
Hipertireoidismo	142
Capítulo 10 – Doenças que causam dislipidemias	143
Introdução	143
Componentes químicos	143
Quilomicrons	145
HDL-colesterol	145
LDL-colesterol	146
VLDL – colesterol	146
Doenças que causam aumento e diminuição de LDL	148
Fármacos que causam aumento e diminuição de LDL	148
Efeitos dos fatores pré-analíticos no perfil lipídico	149
O perfil lipídico	150
Referências bibliográficas	152
Apresentação do autor	153

1 – DOENÇAS QUE ALTERAM AS FOSFATASES ÁCIDA E ALCALINA

INTRODUÇÃO

As fosfatases pertencem a um dos vários grupos de enzimas que atuam em nosso organismo. À parte das suas especificidades e localizações, essas enzimas não têm características especiais para distingui-las dos outros grupos. As fosfatases têm importância clínica devido às alterações quantitativas que ocorrem nas suas concentrações séricas como são os casos de doenças da próstata, hepatobiliar e do sistema esquelético. As interpretações seguras dessas alterações auxiliam os diagnósticos e os prognósticos de várias doenças importantes. É necessário destacar que diagnósticos não podem ser fundamentados pelas simples modificações dos níveis séricos de fosfatases mesmo que associados a sinais e sintomas. É importante enfatizar também que o diagnóstico da maioria das doenças é baseado nas evidências clínicas, em várias determinações e correlações com outros dados laboratoriais e, por vezes, em avaliações por imagens. Esse conjunto de dados se torna essencial quando utilizado com competência.

METABOLISMO NORMAL

Produção – O organismo humano contém muitas fosfatases que são caracterizadas laboratorialmente por meio do pH em que elas apresentam suas atividades máximas. As fosfatases que tem importância clínica são as fosfatases alcalina (FAL) e ácida (FAC) de baixa especificidade. A fosfatase alcalina tem atividade máxima em pH 9 a 10 e apresenta distribuição tecidual abrangente, com vasta ação na mucosa intestinal, seguida dos rins, ossos, tireóide, fígado, etc. Fisiologicamente, elas são necessárias para o processo de hidrólise de fosfatos orgânicos e nessa função se tornam importantes durante o processo de digestão e absorção através da mucosa. Uma segunda função está relacionada ao tecido osteoblástico, a atividade metabólica dos osteoblastos está associada com o aumento do grau de atividade da

fosfatase alcalina. Da mesma forma, observa-se que a regeneração e proliferação do tecido hepático é rico dessa enzima. Com relação à fosfatase ácida, sua atividade máxima ocorre no pH entre 4,5 a 7,0 catalisando a hidrólise de monoéster ortofosfórico com produção de um álcool e um grupo fosfato. A fosfatase ácida está amplamente distribuída nos tecidos. A maior atividade é na glândula prostática, cerca de 1000 vezes maior que em outros tecidos, seguida de células osteoblásticas, medula óssea, fígado, baço, rins, eritrócitos e plaquetas.

Transporte – Normalmente as fosfatases ácida e alcalina estão presentes na circulação sanguínea, em diferentes concentrações, conforme mostra a tabela 1.

Tabela 1 – Concentrações séricas de Fosfatases Ácida e Alcalina (*).

Fosfatase Ácida: 2,2 a 11,0 UI/L (**)		
Fosfatase Alcalina em mulheres (***)		
04 a 10 anos	:	até 173 U/L
11 a 16 anos	:	até 159 U/L
17 a 19 anos	:	até 31 U/L
20 a 44 anos	:	11,6 a 22,6 U/L (pré-menopausa)
> 44 anos	:	14,2 a 42,7 U/L (pós-menopausa)
Fosfatase Alcalina em homens (***)		
04 a 10 anos	:	até 158 U/L
11 a 16 anos	:	até 196 U/L
17 a 19 anos	:	até 58 U/L
> 20 anos	:	15,0 a 41,3 U/L

(*) As concentrações apresentadas podem ser diferentes conforme métodos e reagentes utilizados.

(**) Método de Bessey-Lowry.

(***) Método por Enzimaimunoensaio.

Excreção – A fosfatase alcalina é totalmente excretada pela bile. Por essa razão a elevação tende a ser maior nas obstruções extra-hepáticas (litíase e carcinoma de cabeça do pâncreas) do que nas intra-hepáticas (processos invasivos). Isso acontece por uma combinação do aumento de produção associado à diminuição da excreção. Por essa razão a FAL é considerada um marcador importante para processos obstrutivos hepáticos. Por outro lado, a via de excreção da fosfatase ácida ainda é desconhecida.

Outras informações – (a) a fosfatase alcalina parece estar envolvida com o transporte de lipídeos no intestino e nos processos de calcificação óssea; (b) a fosfatase alcalina óssea e a hepática partilham proteínas estruturais, codificadas por um mesmo gene; (c) a fosfatase intestinal só se expressa em indivíduos dos grupos sanguíneos Lewis O e B; (d) a fosfatase alcalina pode ser fracionada por meio de eletroforese, fato que permite a sua diferenciação em sete tipos de isoenzimas, identificadas por: hepática, hepática rápida, hepática ultra-rápida, óssea, intestinal, placentária e oncogênica (tabela 2).

Tabela 2 – Situações específicas de anormalidades dos principais tipos de isoenzimas da fosfatase alcalina (FAL).

Isoenzimas	Situações Específicas de Anormalidades
FAL-Hepática	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Presente em todos indivíduos saudáveis. ✓ Aumentada nas hepatopatias em geral (*).
FAL-Hepática Rápida	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Não está presente em indivíduos saudáveis. ✓ Sua presença é indicativa de câncer metastático no fígado, porém pode ocorrer na hepatite e litíase.
FAL-Hepática Ultra-Rápida	<ul style="list-style-type: none"> ✓ É observada em pacientes ictericos.
FAL-Óssea	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Em adultos saudáveis a concentração desta isoenzima é baixa. Há aumento fisiológico em crianças devido ao crescimento. Patologicamente ocorre em atividades hiperosteoblástica (**).
FAL-Intestinal	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Elevações ocorrem na cirrose, diabetes tipo 2 e câncer intestinal (***)
FAL-Placentária	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Não existe fisiologicamente na mulher, porém aumenta significativamente em estado de pré-eclâmpsia e hipertensão.
FAL-Oncogênica	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Há diferentes subtipos que aparecem em algumas formas de câncer (ovariano, bronco-pulmonar).

(*) por vezes pode ocorrer elevação conjunta da bilirrubina.

(**) osteomalácia, hiperparatireoidismo com distrofia óssea, doença de Paget, tumores ósseos osteogênicos e sarcomas e em tumores ósseos metastáticos tratados com calcitonina. Está normal na osteoporose.

(***) as elevações das isoenzimas FAL intestinal e hepática rápida são indicativas de colestase intra-hepática.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Fosfatase alcalina – É um teste útil para diferenciar icterícias de causa obstrutiva ou de causa hepatocelular. Na icterícia obstrutiva a FAL está geralmente elevada, enquanto na icterícia hepatocelular é muito raro ocorrer elevação. Quando a concentração da FAL está aumentada em pessoas com hepatomegalia sem icterícia, essa situação é sugestiva de doença metastática do fígado. A avaliação da FAL é muito importante na diferenciação de várias doenças ósseas que cursam com aumento da atividade osteoblástica ou osteoclástica, e no hiperparatireoidismo quando combinadas com outras determinações e avaliações, por ex.: dosagens laboratoriais de cálcio sérico e fósforo associado a sistemas de diagnóstico por imagens.

Fosfatase ácida – Esse teste tem sua importância no diagnóstico de câncer da próstata que se propagou para fora da cápsula. Entretanto é importante destacar que níveis elevados também podem ser observados em pacientes com hipertrofia benigna da próstata, manipulação da próstata e retenção urinária de monta. A fosfatase ácida também está elevada em situações específicas como ocorrem na reticuloendoteliose, notadamente na doença de Gaucher e nas alterações hematopoiéticas.

Observação importante: Pode ser usada a dosagem da 5-nucleotidase (5-NT), que é uma enzima intra-hepática, para diferenciar se o aumento da FAL é de natureza hepática ou óssea. No caso de obstrução hepática a FAL e 5-NT estão com seus níveis aumentados e no caso de doença óssea só o nível de FAL está elevado.

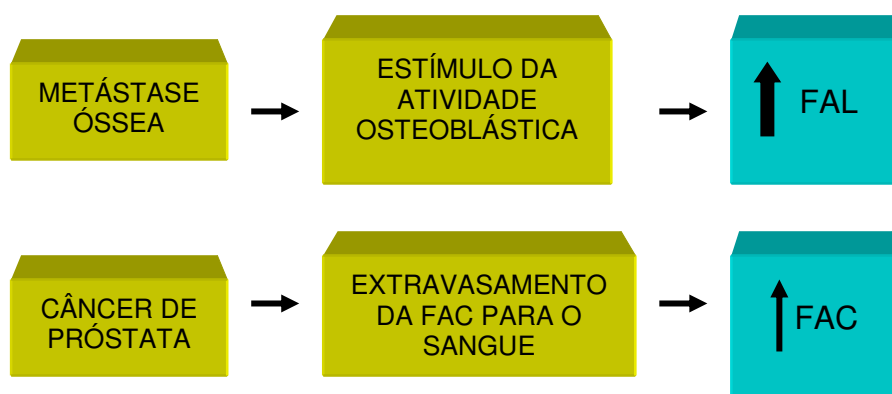
DOENÇAS RELACIONADAS À PRODUÇÃO DE FOSFATASES

TUMORES ÓSSEOS METASTÁTICOS

Neoplasias metastáticas dos ossos podem estimular atividades osteoblásticas, promovendo elevação da fosfatase alcalina. Quando essas metástases se originam da próstata, ocorre conjuntamente a elevação da fosfatase ácida. Diagnósticos por imagens dos ossos e, também, por biópsia óssea, confirmam o diagnóstico. A isoenzima FAL-óssea também está elevada (tabela 2).

Outras formas de metástase osteoblástica podem ser provenientes do câncer de mama, doença de Hodgkin e carcinomas da tireóide e rins. Metástases provenientes de câncer de pulmões, reto, rins e mama podem produzir lesões osteolíticas sem elevações significativas da fosfatase alcalina.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de FAL e FAC

Fosfatase alcalina: Aumentada

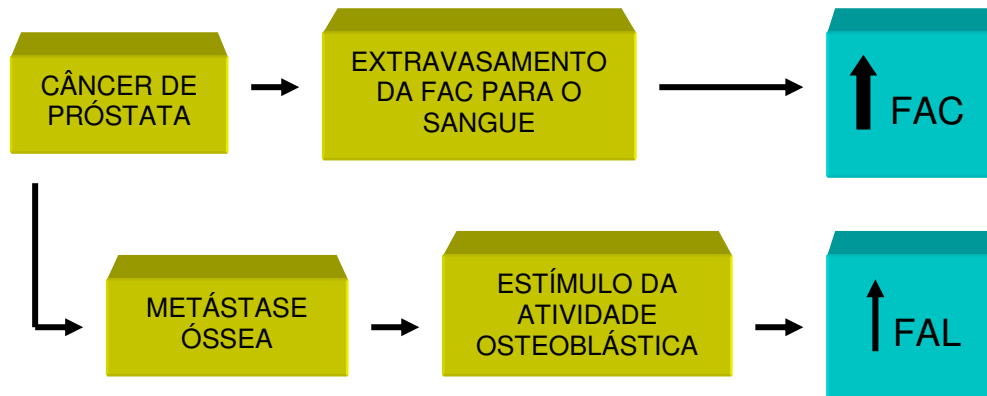
Fosfatase ácida: Normal ou Aumentada

CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO

O epitélio da próstata produz grandes concentrações de fosfatase ácida e, dessa forma, quando ocorre metástase do câncer prostático é comum a elevação dos níveis séricos da fosfatase ácida devido ao seu extravasamento para a corrente sanguínea. A fosfatase alcalina também está aumentada. Somente em situações muito raras em que há evidente anaplasia do câncer metastático prostático, a fosfatase ácida não se eleva. Determinações seriadas são importantes no seguimento da doença após o tratamento. A fosfatase ácida não está usualmente elevada no câncer prostático localizado, a não ser quando se estende através da cápsula. Quando não há metástase óssea a fosfatase alcalina está geralmente nos níveis normais. O diagnóstico do câncer metastático prostático é confirmado por diagnóstico de imagens e biópsia da próstata. O teste imunológico da determinação do antígeno prostático específico (PSA) é útil como marcador de seguimento da doença.

Dada a importância clínica do aumento do nível sérico da fosfatase ácida no diagnóstico e monitoramento da resposta ao tratamento e no aparecimento de metástases no câncer de próstata, é necessário diferenciar especificamente as elevações das concentrações de fosfatases ácidas de origem prostática e das formas não-prostáticas. Certos inibidores, como o tartarato, podem discriminar as duas formas. Assim, a FAC de origem prostática é fortemente inibida pelo tartarato, surgindo daí a avaliação quantitativa da FAC-Prostática; a fração não-prostática é resistente ao tartarato. Dessa forma, a FAC-Prostática é também um meio de avaliação específica para o câncer de próstata metastático.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de FAL e FAC

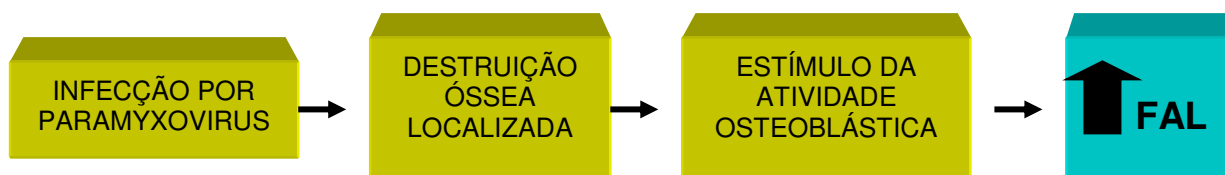
Fosfatase alcalina: Normal ou Aumentado

Fosfatase ácida: Aumentado

DOENÇA DE PAGET OU OSTEÍTE DEFORMANTE

A doença óssea deformante conhecida por doença de Paget se deve a extensiva e acentuada atividade osteoblástica que se inicia em pessoas adultas, envolvendo extensas áreas do esqueleto, especialmente os ossos longos e o crânio. Por essa razão é comum observar níveis altíssimos da fosfatase alcalina. Algumas vezes, pode ocorrer também a elevação da fosfatase ácida. A patogênese da doença, antes desconhecida, sugere como causa a infecção viral causada pelo paramyxovirus de evolução lenta. A ação viral induz a destruição óssea localizada e sua reabsorção, seguida por compensação anormal de nova formação óssea. Determinações seriadas de fosfatase alcalina são úteis no seguimento da doença. A elevação acentuada dos níveis séricos de fosfatase alcalina pode indicar o desenvolvimento de um sarcoma osteogênico – uma complicação comum dessa doença.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de FAL e FAC

Fosfatase alcalina: Aumentadíssimo

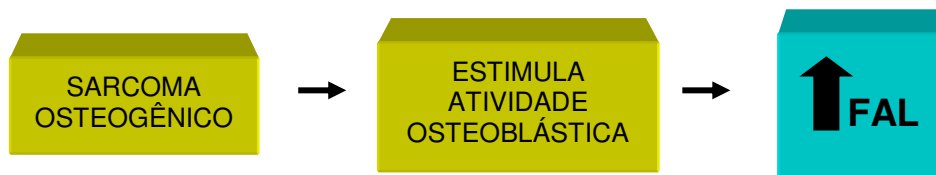
Fosfatase ácida: Normal ou Aumentado

SARCOMA OSTEOGÊNICO

Há dois tipos de sarcoma osteogênico, o osteoblástico e o osteolítico. O tipo osteoblástico se desenvolve com marcante elevação da fosfatase alcalina, com cerca de 20 a 40 vezes mais elevada que o normal. Os níveis séricos de cálcio e fósforo são normais. O diagnóstico por imagens, bem como biópsia óssea são fundamentais para estabelecer o diagnóstico da doença.

É importante destacar que outros tumores ósseos primários (condrosarcomas, tumores malignos de células gigantes) são acompanhados por elevações séricas de fosfatase alcalina.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de FAL e FAC

Fosfatase alcalina: Muito Aumentado

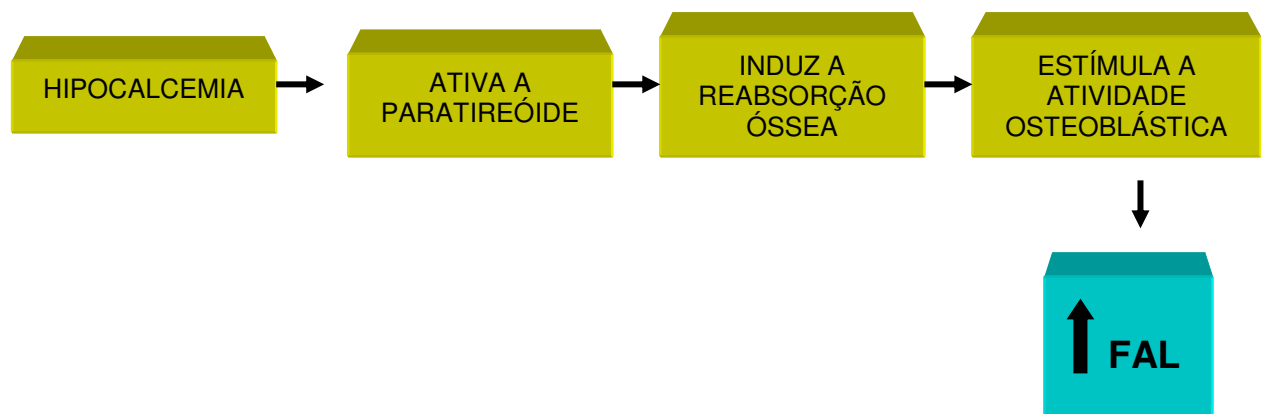
Fosfatase ácida: Normal

OSTEOMALÁCIA E RAQUITISMO

Nessas doenças o baixo nível de cálcio ou hipocalcemia estimula a atividade da paratireóide que, por sua vez, induz a reabsorção do osso para compensar a diminuição do cálcio. O osso reage com o aumento da atividade osteoblástica, elevando, conseqüentemente, a concentração sérica da fosfatase alcalina. Avaliação por meio de imagens dos ossos e a resposta positiva ao tratamento com vitamina D auxiliam o diagnóstico. É importante destacar que o hiperparatireoidismo primário induz semelhante quadro fisiopatológico.

Cada vez que ocorre hipocalcemia por dieta deficiente, absorção inadequada ou acentuada excreção urinária, há a elevação da fosfatase alcalina.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de FAL e FAC

Fosfatase alcalina: Aumentado

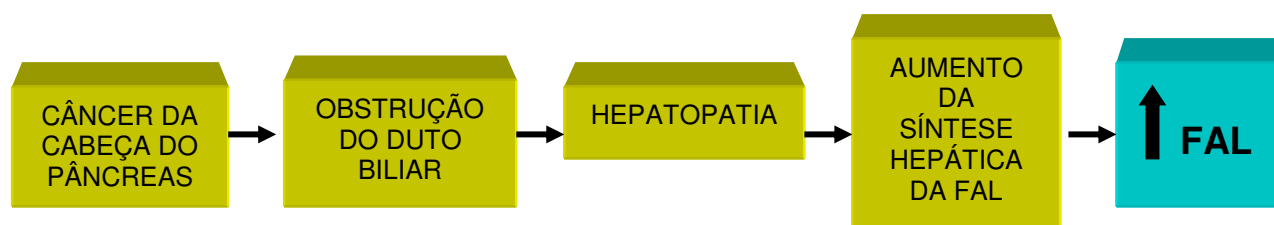
Fosfatase ácida: Normal

DOENÇAS RELACIONADAS À EXCREÇÃO DE FOSFATASES

CARCINOMA DA CABEÇA DO PÂNCREAS

Quando essa neoplasia comprime e obstrui o duto comum da bile, observa-se a elevação da fosfatase alcalina associada ao aumento dos níveis séricos de bilirrubina, colesterol e fosfolipídios. É provável que a elevação da fosfatase alcalina nessa doença se deva ao aumento da síntese hepática da enzima (FAL-hepática) ou pelo contra-fluxo hepatobiliar da FAL. Qualquer doença que obstrua o duto comum (cálculo, carcinoma da ampola de Vater) pode apresentar quadro similar. A elevação simultânea da enzima leucina aminopeptidase (LAP) serve para confirmar a presença da obstrução biliar.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de FAL e FAC

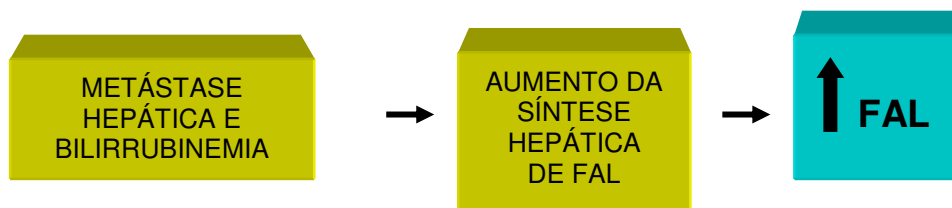
Fosfatase alcalina: Aumentado

Fosfatase ácida: Normal

CARCINOMA METASTÁTICO DO FÍGADO

Exceto em casos de metástase óssea, a elevação dos níveis séricos de fosfatase alcalina associada à hiperbilirrubinemia direta é muito sugestivo de metástase hepática. Por outro lado, hepatomas primários não estão associados com qualquer mudança da concentração da fosfatase alcalina. Mais uma vez, o diagnóstico definitivo é feito por meio de biópsia hepática, imagem ou laparoscopia exploratória.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de FAL e FAC

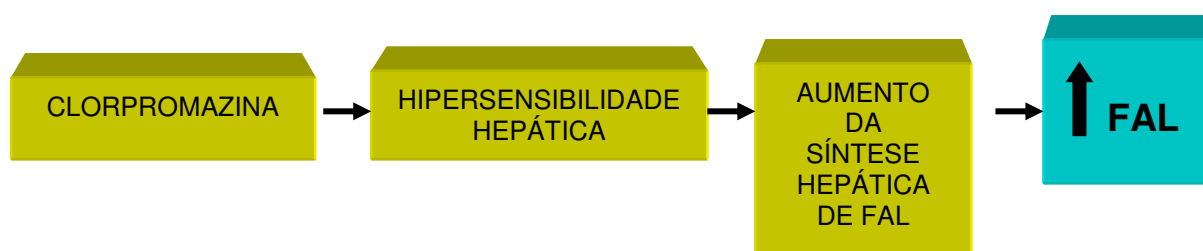
Fosfatase alcalina: Aumentado

Fosfatase ácida: Normal

HEPATITE INDUZIDA POR CLORPROMAZINA

A clorpromazina é um medicamento usado para tratamento de epilepsia e outras disfunções neurológicas. Em alguns pacientes essa droga estimula reações de hipersensibilidade hepática causando colestase intraepática fato que eleva a bilirrubina e colesterol. Em contraste à hepatite viral que geralmente não apresenta aumento da fosfatase alcalina, a hepatite induzida por reação de hipersensibilidade à clorpromazina eleva a fosfatase alcalina. O diagnóstico é melhor estabelecido por meio da história do paciente, procedimentos terapêuticos específicos e biópsia hepática.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de FAL e FAC

Fosfatase alcalina: Aumentado

Fosfatase ácida: Normal

2 – DOENÇAS QUE ALTERAM A BILIRRUBINA

INTRODUÇÃO

A condição funcional do fígado e do seu sistema de drenagem pode ser avaliada por uma série de análises laboratoriais conhecidas por **perfil hepático**. Embora essas análises não tenham especificidades quando fígado e trato biliar estão envolvidos com patologias, elas são úteis ao serem correlacionadas com a história e o exame físico do paciente. Dos vários testes laboratoriais que compreendem o perfil hepático, nenhum é tão informativo quanto a concentração da bilirrubina sérica. Por outro lado, há um grupo de situações patológicas que induzem a produção excessiva de bilirrubina devido à destruição precoce de eritrócitos. Essas situações são comuns em determinadas anemias hemolíticas adquiridas e hereditárias, p.ex.: anemia falciforme, talassemias, esferocitose e anemia hemolítica auto-imune.

METABOLISMO NORMAL

Produção – A bilirrubina é um sub-produto da degradação da hemoglobina. Uma determinada quantidade de bilirrubina do nosso organismo (25 a 30%) é, entretanto, derivada de outros produtos orgânicos: mioglobina, catalases e citocromos. Diariamente, devido ao ciclo normal de destruição dos eritrócitos, cerca de 7 a 8 gramas de hemoglobina são desintegradas por macrófagos do sistema reticuloendotelial principalmente do baço, bem como do fígado e medula óssea. Dentro dos macrófagos a hemoglobina é decomposta em sub-produtos identificados pelo grupo heme, ferro e globina. O ferro e os aminoácidos que compõem a globina são reutilizados pelo organismo na síntese de outras moléculas de hemoglobina. O grupo heme, é uma protoporfirina, quimicamente formada por tetrapirróis unidos entre si por radicais metanílicos (– CH =) e que tem a estrutura espacial em forma circular ou em anel. No interior dos macrófagos no sistema reticuloendotelial, o grupo heme se decompõe, os radicais metanílicos se rompem e o círculo

tetrapirrólico se abre, mudando a estrutura circular para a forma linear de biliverdina que, sob ação da biliverdina redutase, se transforma em bilirrubina. Os tetrapirróis de bilirrubina são então liberados pelos macrófagos e entram na circulação sanguínea. Devido ao seu alto teor de insolubilidade em meio aquoso, a bilirrubina se liga principalmente à albumina (complexo bilirrubina – albumina) para permanecer solúvel no plasma. Uma parte dessa bilirrubina é transportada ao fígado onde ocorrerá um processo químico conhecido por conjugação (ver metabolismo) e outra parte da bilirrubina permanece no plasma sanguíneo sob a forma “livre”.

Metabolismo – Nas células do fígado a bilirrubina é submetida ao processo químico de glicoronidação com a formação de compostos de mono e diglicoronídeos, que são solúveis e excretados para a bile. Essa reação é conhecida por conjugação da bilirrubina e na análise laboratorial a sua quantificação é identificada por **bilirrubina direta**. Por outro lado, uma determinada concentração de bilirrubina-albumina continua de forma constante na circulação sanguínea e é conhecida por bilirrubina livre. Na análise laboratorial a bilirrubina livre é caracterizada por **bilirrubina indireta**.

Excreção – A bilirrubina hepática ou conjugada ao ser excretada para a bile, cai no duto biliar e alcança o intestino. Ao longo do intestino as bactérias rompem a ligação entre bilirrubina e glicoronídeos, transformando-a em sub-produto incolor, o urobilinogênio, que é excretado pelas fezes. Cerca de 20% do urobilinogênio é reabsorvido nas regiões do íleo e cólon, retorna ao fígado e é imediatamente re-excretado para a bile. Uma pequena quantidade de urobilinogênio que escapa da circulação entero-hepática é excretada pela urina.

Icterícia – Tanto a bilirrubina livre no plasma, quanto a bilirrubina conjugada a glicoronídeos no fígado, podem se acumular continuamente em situações patológicas e, ao se depositarem nos tecidos os coram de amarelo pálido, característica típica da icterícia. Duas situações específicas causam a icterícia: a) excesso de destruição dos eritrócitos nos casos de anemias hemolíticas adquiridas e hereditárias; b) destruição do parênquima hepático, como a que ocorre nas hepatites, obstrução biliar e colestases. Nas anemias hemolíticas destaca-se a elevação da bilirrubina indireta, enquanto que nas hepatopatias, obstrução biliar e

colestases a elevação é constantemente da bilirrubina conjugada ou direta, associada ou não à elevação da bilirrubina indireta.

Determinação e valores de normalidade – Atualmente há vários métodos para determinar as concentrações de bilirrubina (total, direta e indireta). Entre os métodos há os espectrofotométricos, enzimáticos e cromatográficos por HPLC. Os valores de referência entre os diferentes métodos, em mg/dL, são uniformes e apresentam diferenças entre adultos e crianças em relação a recém-nascidos, conforme mostra a tabela 3.

Tabela 3 – Valores padrões de concentração de bilirrubina (total, direta e indireta) em mg/dL.

Fase de desenvolvimento	B. Direta	B. Indireta	B. Total
Adultos e Crianças	0,1 a 0,5 *	Até 0,5 *	Até 1,0
RN até 24hs	—	—	2,0 a 6,0
RN até 48hs	—	—	6,0 a 10,0
RN 3 a 5 dias	—	—	4,0 a 8,0

* Há métodos que indicam a normalidade de Bilirrubina Direta até 0,2 mg/dL e da Bilirrubina Indireta de 0,2 a 0,8 mg/dL.

DOENÇAS DE PRODUÇÃO DE BILIRRUBINA

ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA

A esferocitose hereditária é uma patologia decorrente de alterações de proteínas que compõem a membrana eritrocitária. Por ser polimórfica e com variações relacionadas à síntese quantitativa de diversas proteínas de membrana, a esferocitose hereditária se apresenta com diferentes graus de manifestações clínicas e hemolíticas desde sintomas imperceptíveis até formas graves. A esferocitose permite a destruição precoce dos eritrócitos pelos macrófagos do SRE e a degradação da hemoglobina, situações que induzem a elevação de bilirrubina no sangue, notadamente a bilirrubina indireta. O diagnóstico efetivo da esferocitose hereditária é feito por meio da história clínica, hemograma e curva de fragilidade osmótica (teste específico para esta patologia). É importante destacar que as alterações da bilirrubina da esferocitose hereditária são semelhantes às que ocorrem na doença falciforme e talassemia maior (apresentações adiante).

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de Bilirrubina

Bilirrubina Indireta: Aumentado

Bilirrubina Direta: Normal

Bilirrubina na Urina: Normal

Urobilinogênio na Urina: Aumentado

Urobilinogênio nas Fezes: Aumentado

DOENÇA FALCIFORME

Doença falciforme é o nome dado a um grupo de patologias caracterizadas pelo predomínio da Hb S e que causa anemia hemolítica de graus moderado a acentuado, muitas vezes associada a dores articulares, fenômenos vaso-oclusivos induzidos por células falcizadas, febre e infecções. Sob o ponto de vista genético, vários genótipos capazes de induzir esses processos patológicos podem ser identificados eletroforeticamente ou cromatograficamente. Dessa forma, a doença falciforme pode ter origem homozigota (Hb SS, conhecida por anemia falciforme), dupla heterozigose (Hb SC e Hb SD) e interação com talassemia (Hb S/tal. beta ou Hb S/tal. alfa). A avaliação clínica, associada à história do paciente, hemograma completo, eletroforeses ácida e alcalina, ou cromatografia por HPLC, são suficientes para determinar o diagnóstico específico da doença falciforme. Em todos os genótipos (SS, SC, SD e S/tal.) os eritrócitos sofrem a consequência da falcização, fato que diminui o seu tempo de vida média e induz a desnaturação precoce da hemoglobina. Como consequência desses efeitos caracterizados por hemólise extra-vascular e que ocorrem por meio da fagocitose dos macrófagos do SRE, a bilirrubina indireta e o urobilinogênio se apresentam elevados.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de Bilirrubina

Bilirrubina Indireta: Aumentado

Bilirrubina Direta: Normal

Bilirrubina na Urina: Normal

Urobilinogênio na Urina: Aumentado

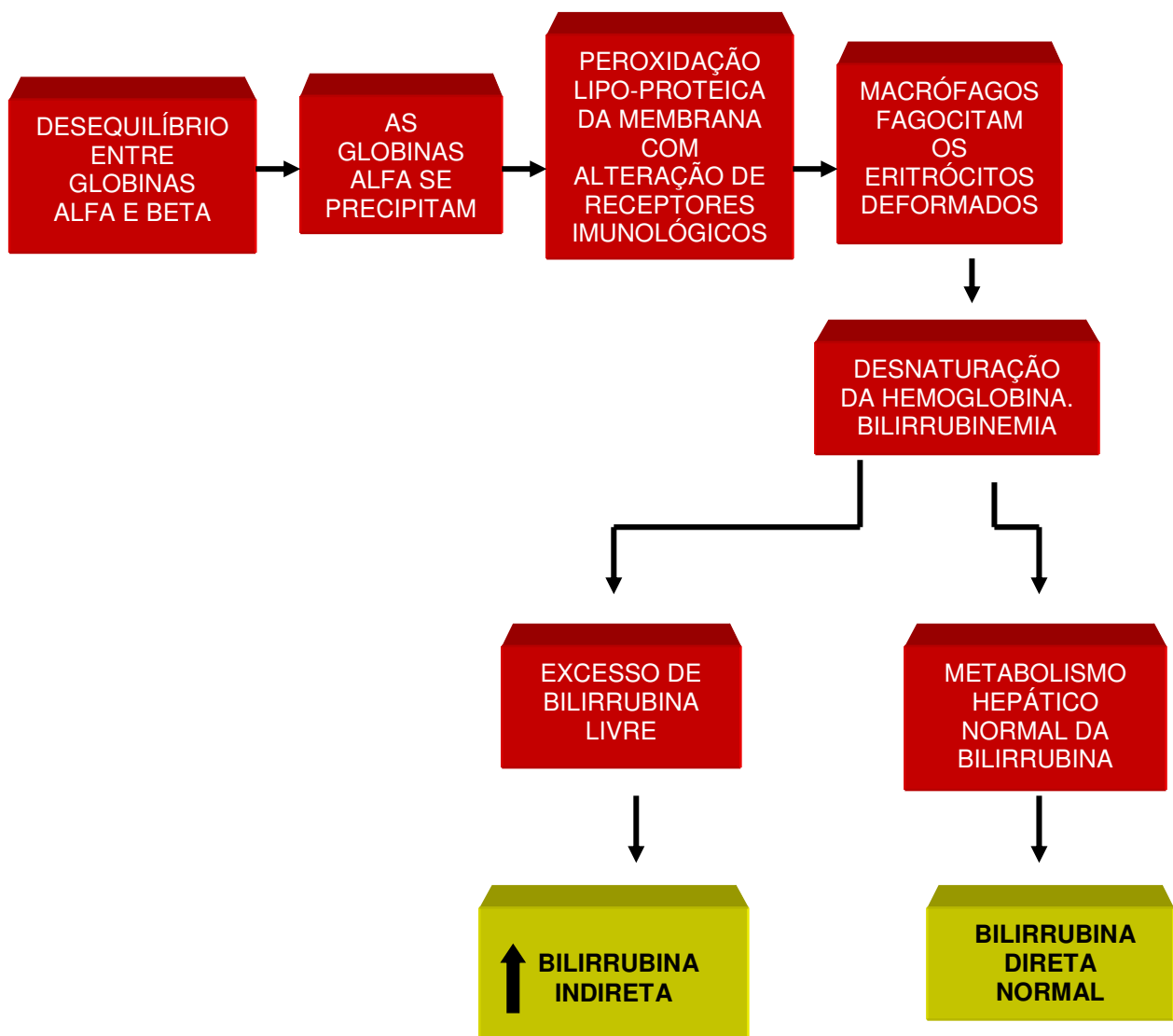
Urobilinogênio nas Fezes: Aumentado

TALASSEMIA BETA MAIOR

A talassemia beta maior é uma situação patológica grave, evidenciada geneticamente por significativa redução da globina beta ou, até mesmo, ausência total da síntese dessa globina. Como consequência o eritrócito se torna excessivamente hipocrômico, com expressiva precipitação de globinas alfa livre (que deveriam se associar às globinas beta) causando a peroxidação das lipoproteínas de membrana e redução drástica do tempo de vida média dos eritrócitos. Como consequência desse processo, a hemoglobina se desnatura cumulativamente com contínua elevação da bilirrubina sérica, fato que aumenta a concentração da bilirrubina indireta e do urobilinogênio.

O diagnóstico da talassemia beta é estabelecido com a história clínica e familiar do paciente, hemograma completo e, especificamente, eletroforese de hemoglobinas e dosagem da Hb Fetal.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de Bilirrubina

Bilirrubina Indireta: Aumentado

Bilirrubina Direta: Normal

Bilirrubina na Urina: Normal

Urobilinogênio na Urina: Aumentado

Urobilinogênio nas Fezes: Aumentado

DOENÇAS DO METABOLISMO DA BILIRRUBINA

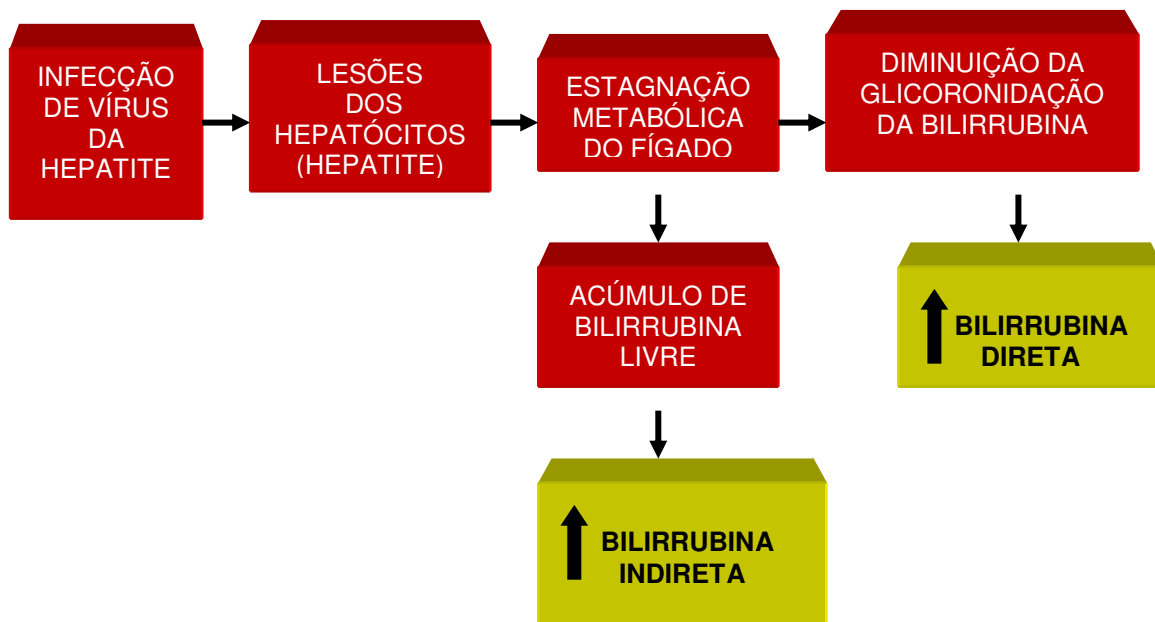
HEPATITE VIRAL

Nessa doença a combinação de lesões hepatocelular e colestase intra-hepática produz a elevação das bilirrubinas direta e indireta. O aumento da bilirrubina na urina precede o aumento da bilirrubina sérica. Essas alterações se tornam progressivamente mais intensas por algumas semanas e, então, diminuem lentamente. O urobilinogênio na urina está aumentado durante o estágio pré-ictérico. As transaminases séricas (aspartato aminotransferase ou transaminase oxalacética e alanina aminotransferase ou transaminase pirúvica)* se elevam consideravelmente indicando lesões hepatocelulares. A gama glutamil transpeptidase (Gama GT ou GGT) é um indicador sensível da função hepática e se mostra frequentemente elevada na obstrução biliar, quando as transaminases ainda se apresentam com concentrações normais. A concentração de fosfatase alcalina está normal ou discretamente aumentada, a não ser quando a colestase intrahepática é grave.

Os principais agentes virais hepatotrópicos causadores de hepatite são designados por: vírus da hepatite A (HAV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV) e vírus GBV-C (HGV). Cada um apresenta características estruturais e genômicas que permitem diferenciá-los por anticorpos específicos.

- * 1) aspartato aminotransferase (AST) é sinônimo de transaminase oxalacética (TGO).
2) alanina aminotransferase (ALT) é sinônimo de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP).

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de Bilirrubina

Bilirrubina Indireta: Aumentado

Bilirrubina Direta: Aumentado

Bilirrubina na Urina: Aumentado

Urobilinogênio na Urina: Normal ou Aumentado

Urobilinogênio nas Fezes: Normal ou Aumentado

CIRROSE

A degeneração, necrose e fibrose do tecido hepático em estágio avançado nessa doença causa a incapacidade de converter a bilirrubina livre em glicoronídeos solúveis. Como resultado, a bilirrubina indireta pode aumentar sua concentração. Por outro lado, a obstrução biliar intra-hepática induzida pela fibrose, causa a elevação da bilirrubina direta. A associação com a obstrução biliar pode resultar também no aumento das concentrações de fosfatase alcalina e colesterol, a não ser que a lesão hepatocelular seja grave. As transaminases, especialmente a AST, também se apresentam com suas concentrações elevadas. Finalmente, pelo fato do fígado perder sua capacidade em estocar a glicose, os pacientes apresentam hipoglicemia intermitente.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de Bilirrubina

Bilirrubina Indireta: Aumentado

Bilirrubina Direta: Aumentado

Bilirrubina na Urina: Aumentado

Urobilinogênio na Urina: Normal ou Aumentado

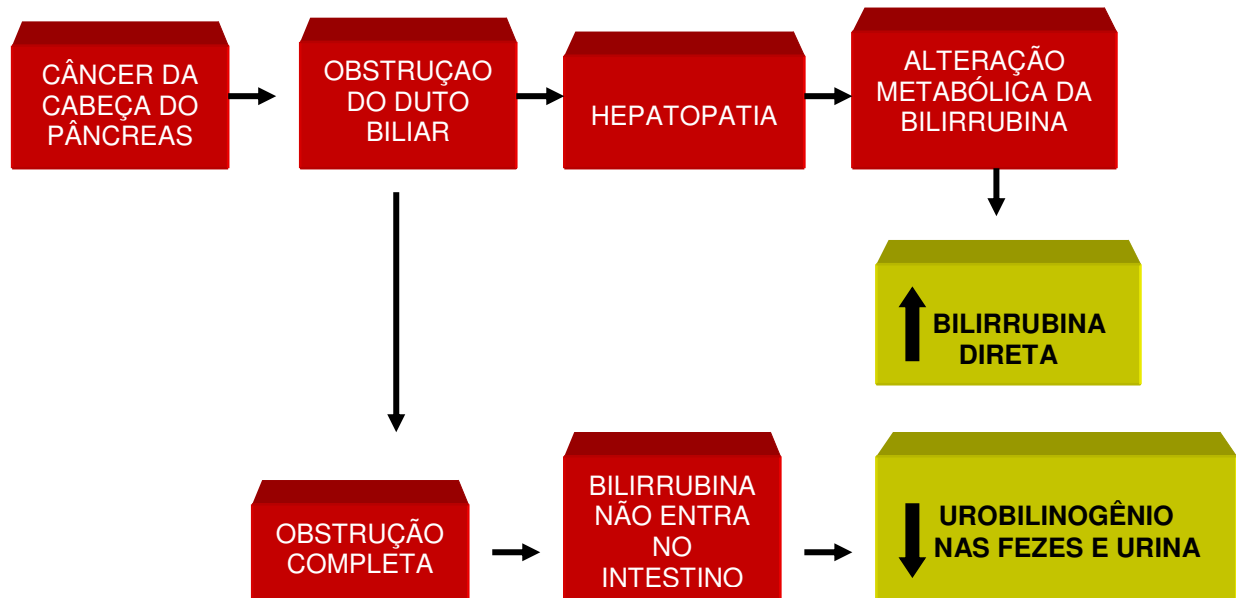
Urobilinogênio nas Fezes: Normal

DOENÇAS DE EXCREÇÃO DA BILIRRUBINA

CARCINOMA DA CABEÇA DO PÂNCREAS

O carcinoma da cabeça do pâncreas comprime o duto biliar, causando a obstrução biliar extra-hepática. A bilirrubina direta se torna elevada e é excretada em concentração elevada pela urina. Quando a obstrução biliar é completa, a bilirrubina é impedida de entrar no intestino (duodeno) e como resultado diminui a concentração de urobilinogênio na urina e nas fezes. A excreção de fosfatase alcalina e colesterol é bloqueada e os níveis sanguíneos desses dois compostos se elevam. Os principais indicadores laboratoriais de lesão hepatocelular, com destaque às transaminases, apresentam valores normais ou discretamente alterados, a menos que estejam associados a hepatopatias. A falta de bile no intestino impede a absorção de vitamina K e outras vitaminas lipossolúveis. Por essa razão, o tempo de atividade da protrombina (TAP) pode estar prolongado. Entretanto, a administração parenteral de vitamina K corrige esta anormalidade. Situações em que o câncer afeta o duto biliar, vesícula biliar e ampola de Vater, podem apresentar quadros semelhantes.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de Bilirrubina

Bilirrubina Indireta: Normal

Bilirrubina Direta: Aumentado

Bilirrubina na Urina: Aumentado

Urobilinogênio na Urina: Diminuído

Urobilinogênio nas Fezes: Diminuído

HEPATITE INDUZIDA POR CLORPROMAZINA

A colestase intra-hepática que ocorre nessa doença induz a elevação da bilirrubina direta e seu extravasamento para a urina. Urobilinogênio urinário e fecal estão diminuídos ou ausentes. No hemograma observa-se eosinofilia e o teste dérmico para a droga auxilia o diagnóstico.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de Bilirrubina

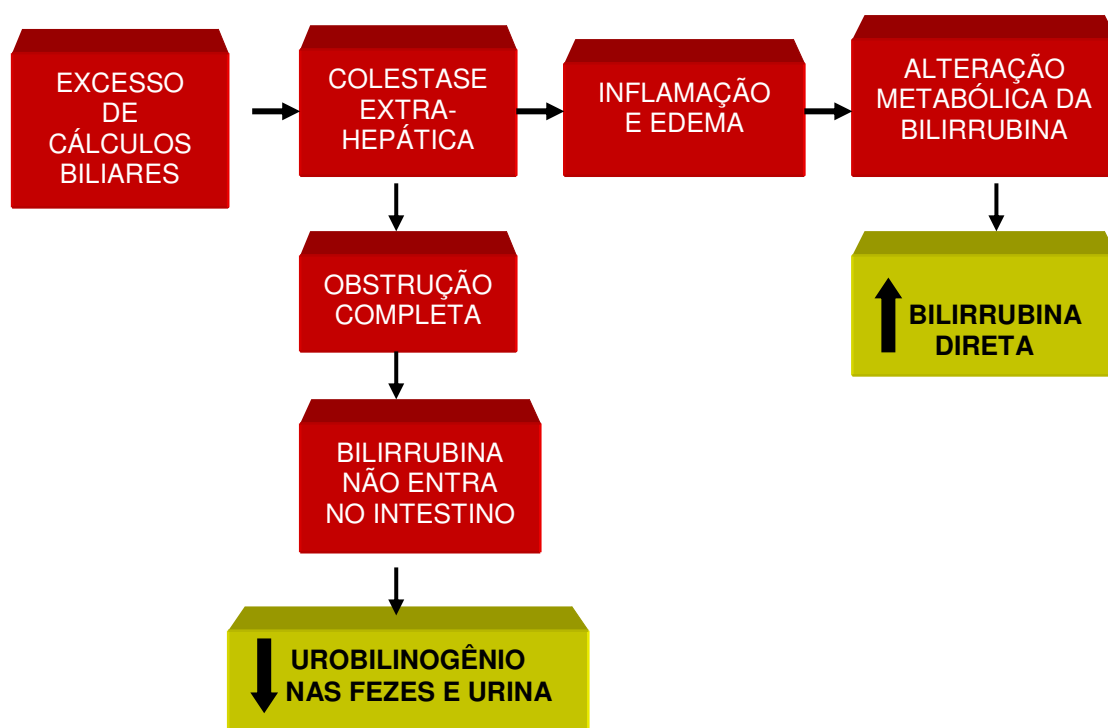
Bilirrubina Indireta: Normal ou Discretamente Aumentado
Bilirrubina Direta: Muito Aumentado
Bilirrubina na Urina: Aumentado
Urobilinogênio na Urina: Diminuído
Urobilinogênio nas Fezes: Diminuído

COLEDOCOLITÍASE

Quando os cálculos biliares passam pelo duto biliar comum, eles podem causar a colestase extra-hepática. A obstrução frequentemente é variável devido aos processos inflamatórios e de edema que ocorrem intermitentemente. Por essa razão a concentração da bilirrubina sérica também se torna muito variável no dia-a-dia. Como consequência, a bilirrubina direta e a urinária aumentam suas concentrações devido à alteração metabólica do fígado. Por outro lado a obstrução do duto biliar diminui a excreção do urobilinogênio urinário e fecal.

O diagnóstico da coledocolitíase é realizado por meio de exames específicos (colecistograma, colangiografia, imagens e laparoscopia exploratória).

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de Bilirrubina

- Bilirrubina Indireta: Normal
- Bilirrubina Direta: Aumento Intermitente
- Bilirrubina na Urina: Aumentado
- Urobilinogênio na Urina: Diminuído
- Urobilinogênio nas Fezes: Diminuído

3 – DOENÇAS QUE ALTERAM O CÁLCIO E FOSFATO

INTRODUÇÃO

As doenças que afetam o metabolismo do cálcio estão quase sempre associadas às alterações dos fosfatos séricos e da fosfatase alcalina. Assim, cálcio e fósforo serão abordados em conjunto. No adulto, cerca de 98% do cálcio está localizado nos ossos, principalmente sob forma de hidroxapatita, um composto químico constituído por cálcio e fósforo. O restante, cerca de 2%, encontra-se no líquido extracelular e em outros tecidos, principalmente no músculo esquelético. O íon cálcio está entre os principais componentes minerais do organismo e tem atividade fundamental na mineralização óssea. Tem importância em vários processos fisiológicos, como o da coagulação sanguínea, a transmissão dos impulsos nervosos, a manutenção do mecanismo de contração e o relaxamento das musculaturas esquelética e cardíaca, as ativações enzimáticas, a regulação das glândulas endócrinas e exócrinas e a manutenção da integridade e permeabilidade celular, principalmente em relação ao mecanismo de troca de sódio/potássio.

METABOLISMO NORMAL

Ingestão – Cálcio e fósforo são introduzidos em nosso organismo por meio do canal alimentar. A requisição diária de cálcio é de 500 a 800mg, e a de fósforo é de 1,0 a 1,5mg..

Absorção – Cálcio e fósforo são absorvidos através do intestino delgado com a participação da vitamina D e do paratormônio (PTH). A absorção é auxiliada pelo pH alcalino do intestino. Grandes quantidades de fósforo, gordura ou de ácido fítico^(*) na dieta inibem a absorção do cálcio. É importante destacar que menos de 50% do cálcio da dieta é absorvido, o restante é excretado por meio das fezes.

* O ácido fítico é encontrado nas sementes de plantas e inibe a absorção intestinal de cálcio. Na indústria é usado para remover o ferro e cobre que se encontram no vinho.

Transporte – O cálcio é transportado no sangue de duas formas, uma delas é caracterizada pelo cálcio não ionizado e ligado a uma proteína (albumina), a outra forma está ionizada com o fósforo. A concentração de cálcio total (ionizado mais proteína) está normalmente entre 9 e 11mg/100ml (4,5 a 5,5 mEq/litro) e a fração ionizada corresponde a 50% desses valores. A fração ionizada é distribuída através do fluido extracelular, mas nem a fração não ionizável ligada a proteína e nem a fração ionizável estão presentes em quantidades significativas no fluido intracelular. Por outro lado, o fosfato inorgânico do plasma varia de 3 a 4mg nos adultos e 4,5 a 6,5mg em crianças. Diferentemente do cálcio, os fosfatos estão em grandes quantidades na célula.

Estoque – Cerca de 1,1kg de cálcio (98% do total de cálcio) estão estocados nos ossos de uma pessoa adulta com 70kg de peso, fato que corresponde entre 2 e 3% do peso do corpo. Da mesma forma, a maior parte do fosfato (80 a 90%) também está estocada nos ossos e o restante está distribuído nos fluídos intra e extracelular. É notável observar que há constante troca de cálcio e fósforo dos ossos com aqueles que estão no sangue e no fluido extracelular, mas quantidades iguais de cálcio e fósforo são liberadas constantemente, desde que se tenha ingestão suficiente de ambos. A vitamina D promove o efeito de calcificação dos ossos e o hormônio paratireóideo estimula a reabsorção do cálcio ósseo.

Excreção – Cálcio e fosfato são excretados pela urina e fezes. A maioria do cálcio nas fezes é aquele que não foi absorvido. O restante é proveniente de secreções digestivas. Em 24 horas, cerca de 100 a 150 mg de cálcio são excretados pela urina. Do cálcio filtrado por meio dos glomérulos, cerca de 99% é reabsorvido. A intensidade da absorção tem influências da vitamina D e do hormônio paratireóideo. O fosfato, por sua vez, tem sua excreção realizada em maior parte pela urina (cerca de 60%) e o restante pelas fezes. O fosfato também é filtrado através dos glomérulos, onde cerca de 4/5 é reabsorvido pelos túbulos renais e o restante é excretado pela urina. Da mesma forma do que ocorre na regulação do cálcio, a vitamina D e o hormônio paratireóideo têm importância na absorção do fósforo e exercem influência na excreção e filtração glomerular desse composto.

Regulação – Entre os vários fatores que manejam a concentração sérica de cálcio e fósforo, o mais importante parece ser o hormônio paratireóide. A diminuição do cálcio no plasma estimula a secreção desse hormônio; como consequência, o cálcio é mobilizado do osso para o plasma e a absorção do cálcio através do intestino e dos túbulos renais é estimulada. A elevação do cálcio sérico estimula a secreção de calcitonina das glândulas tireóide e paratireóide, e esse controle hormonal faz o cálcio retornar à concentração normal. Já se destacou a importância da vitamina D na absorção e na regulação de estocagem de cálcio e fósforo, porém a sua ausência faz com que o cálcio sérico diminua sensivelmente, com conseqüente estímulo da atividade da glândula paratireóide. Por todas essas razões, há uma recíproca relação entre as concentrações de cálcio e fósforo no sangue, pois os fatores que regulam os níveis de fosfatemia são, em muitos casos, os mesmos que atuam sobre a concentração de cálcio no sangue. Assim, os níveis séricos de fósforo são **inversamente** proporcionais aos do cálcio sérico.

Fosfatase alcalina – O metabolismo da fosfatase alcalina já foi apresentado no capítulo 1. Entretanto é importante lembrar que essa enzima é produzida por osteoblastos e sua concentração no soro se eleva quando há aumento na atividade osteoblástica, como nos períodos que se seguem à reabsorção óssea.

AVALIAÇÃO DO CÁLCIO

A dosagem de cálcio se constitui em exame útil no diagnóstico e seguimento de alterações metabólicas do cálcio e fósforo, incluindo doenças ósseas, nefrológicas e neoplásicas. Valores elevados são encontrados no hiperparatireoidismo primário e secundário, em neoplasias com envolvimento ósseo entre os quais se destacam os tumores de mama, pulmões, rins, próstata, e mieloma múltiplo. Certos tumores podem causar hipercalcemia sem envolvimento ósseo. Sarcoidose e alguns linfomas induzem a hipercalcemia. A elevação de cálcio também se verifica na tireotoxicose, acromegalia, intoxicação por vitamina D, excesso de antiácido e na fase diurética da necrose tubular renal aguda. Valores diminuídos são encontrados em hipoparatiroidismo primário e/ou pós-cirúrgico,

pseudo-hipoparatiroidismo, deficiência de vitamina D, insuficiência renal crônica, pancreatite aguda, hipofunção hipofisária, acidose crônica e hipoalbuminemia.

Os valores de normalidade de cálcio podem ser expressos em diferentes unidades, conforme reagente usado (exemplo abaixo).

Valores de referência de cálcio sérico

8,60 a 10,20 mg/dL, ou

4,30 a 5,10 mEq/L, ou

2,15 a 2,55 mmol/L

AVALIAÇÃO DO FÓSFORO (FOSFATO INORGÂNICO)

A avaliação do fósforo, que bioquimicamente é medido sob a forma de fosfato inorgânico, está muito relacionada com a dosagem de cálcio. A elevação do fosfato ou **hiperfosfatemia** ocorre em função da diminuição do cálcio e as principais causas se devem a:

a) redução da excreção renal de fosfato (insuficiência renal crônica, hipoparatiroidismo, acromegalia e hemodiálise);

b) aumento da ingestão ou administração de fosfato (medicação parenteral, laxantes, hipervitaminose D, transfusão de sangue “velho”);

c) outros: endocrinopatias, aumento de catabolismo, paraproteinemias.

A diminuição do fosfato ou **hipofosfatemia** se deve ao desvio do fósforo do líquido extracelular para o interior da célula ou osso, redução de absorção tubular renal do fósforo, redução da absorção intestinal do fósforo e uso de certos fármacos (calcitonina, catecolamina, diurético, etc).

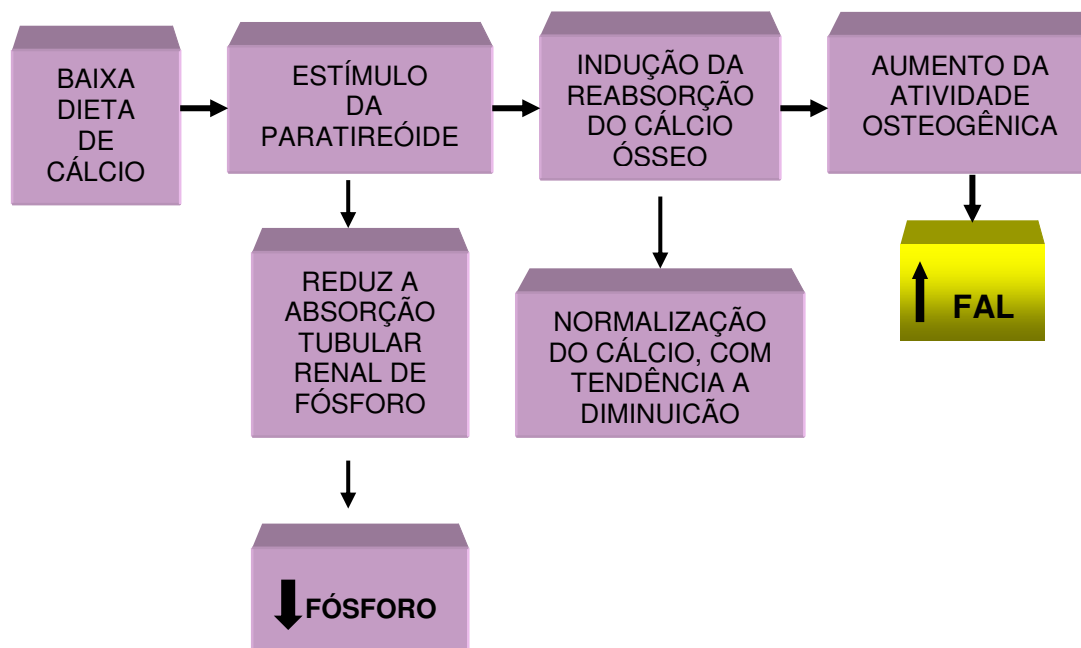
Valores de referência do fosfato inorgânico ou sérico

0,7 a 1,5 mmol/L

DESNUTRIÇÃO

Nesse quadro clínico há perda diária da ingestão de cálcio, e consequentemente o cálcio sérico tende a diminuir sua concentração, fato que estimula a atividade do hormônio PTH (paratormônio) que, por sua vez, induz a reabsorção do cálcio ósseo e reduz a absorção tubular renal do fósforo. Assim, o cálcio sérico pode-se manter em níveis normais porém com tendência à diminuição, o fosfato inorgânico diminui e a atividade osteoblástica aumenta a fosfatase alcalina.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de Cálcio, Fósforo e Fosfatase

Cálcio sérico: Normal ou **diminuído**

Fósforo sérico: **Diminuído**

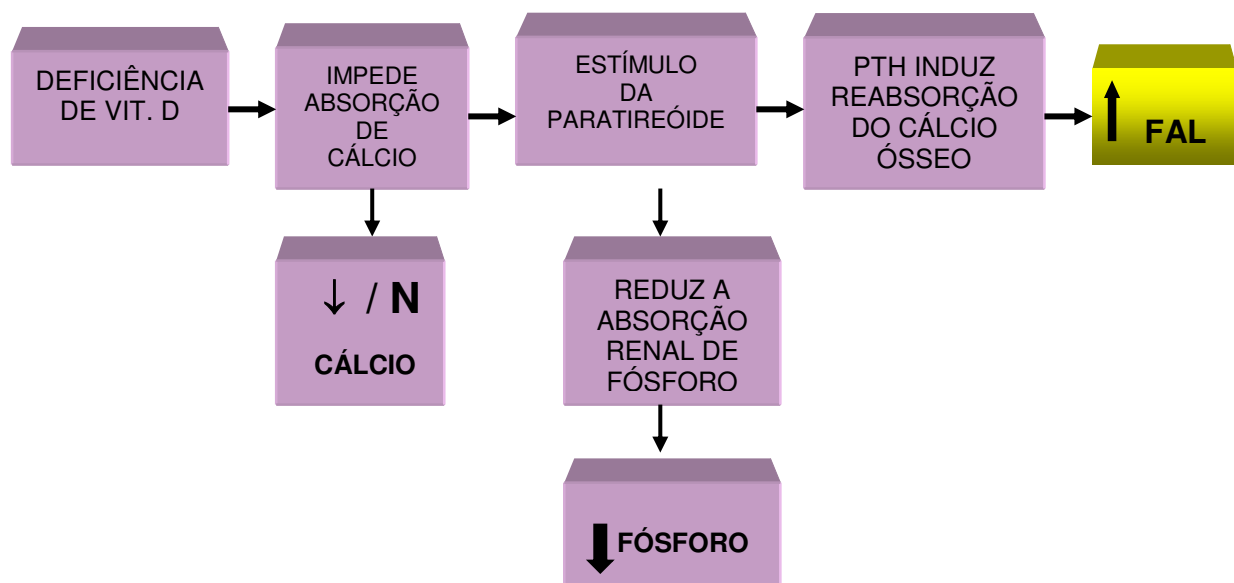
Fosfatase alcalina: **Aumentado**

Cálcio na urina: **Diminuído**

HIPOVITAMINOSE D

A deficiência de vitamina D impede a absorção de cálcio, mesmo que a ingestão de cálcio tenha sido suficiente. Assim, o cálcio é excretado pelas fezes. Por essa razão, a diminuição do cálcio sérico é uma característica comum, mas há casos em que seu nível esteja normal. A diminuição da concentração do cálcio apresenta as mesmas consequências apresentadas na desnutrição. Dessa forma o fósforo sérico está frequentemente diminuído e a fosfatase alcalina elevada devido à ação osteoblástica que aumenta na tentativa de repor a matriz óssea.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de Cálcio, Fósforo e Fosfatase

Cálcio sérico: **Diminuído** ou normal

Fosfato sérico: **Diminuído**

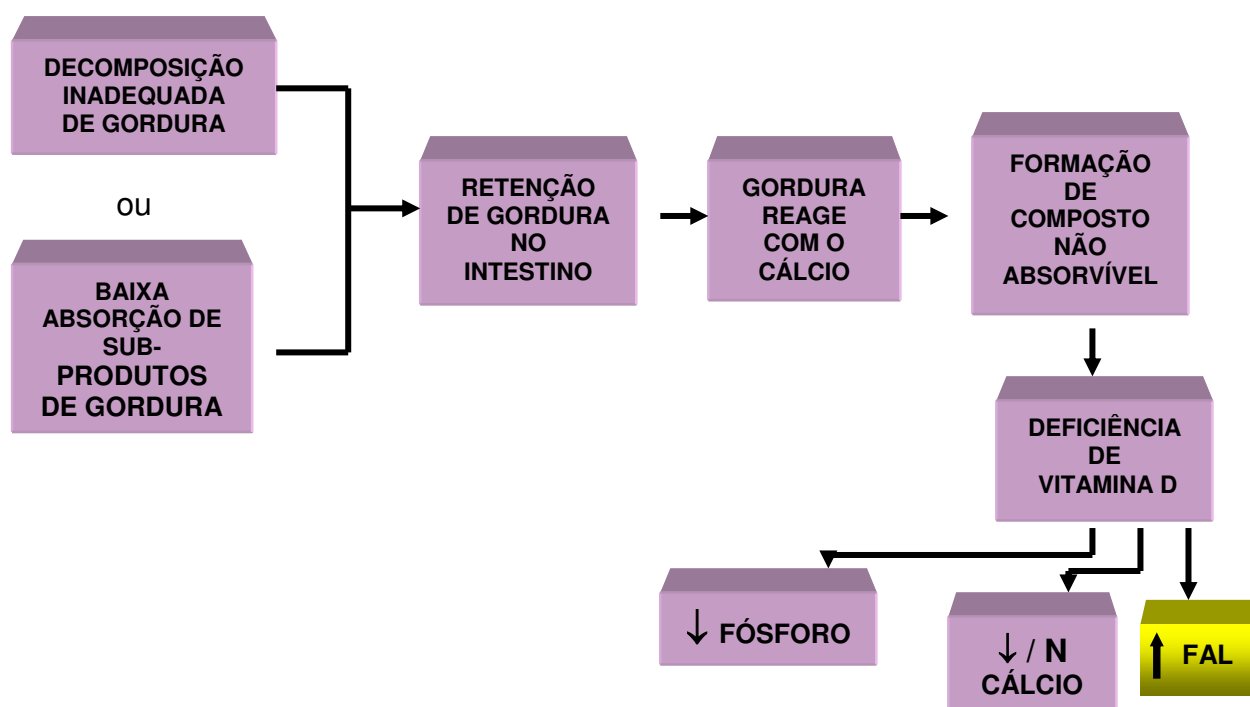
Fosfatase alcalina: **Aumentado**

Cálcio na urina: **Diminuído**

SÍNDROME DA MAL-ABSORÇÃO

Como resultado da decomposição inadequada de gordura (ex.: pancreatite) ou da incapacidade do organismo absorver os sub-produtos da sua decomposição, a gordura é retida em quantidade anormal no canal alimentar. Dessa forma, a gordura combina com cálcio para formar um composto não absorvível. O cálcio sérico se torna reduzido, seguindo-se o hiperparatireoidismo secundário, resultando em alterações nas concentrações de fosfato e fosfatase alcalina. As vitaminas lipossolúveis, entre elas a vitamina D, têm dificuldade de serem absorvidas, limitando, ainda mais, a absorção de cálcio. O diagnóstico pode ser confirmado pela pesquisa de gordura nas fezes, absorção de D-xilose e outros testes.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de Cálcio, Fósforo e Fosfatase

Cálcio sérico: Diminuído

Fosfato sérico: Diminuído

Fosfatase alcalina: Aumentado

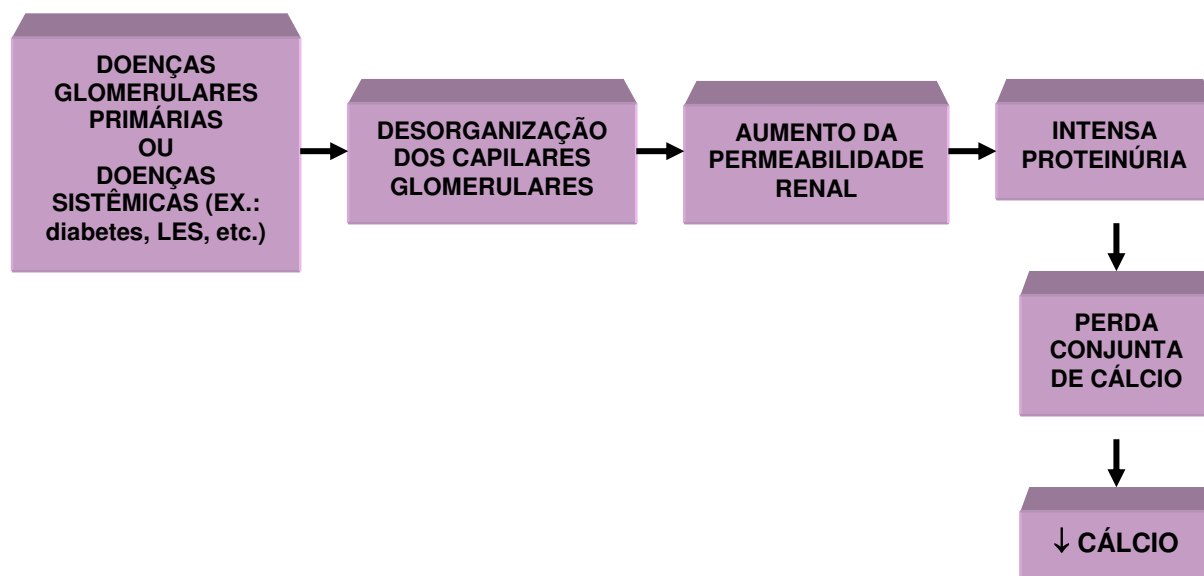
Cálcio na urina: Diminuído

SÍNDROME NEFRÓTICA

A síndrome nefrótica se deve à desorganização dos capilares glomerulares dos rins, fato que induz ao aumento da permeabilidade para as proteínas plasmáticas, com conseqüente perda de proteína através da urina (intensa proteinúria). A albumina plasmática diminui drasticamente (hipoalbuminemia), com concentrações abaixo de 3g/dL. Dessa forma o cálcio sérico está diminuído nessa doença devido à perda protéica*. O diagnóstico dessa doença pode ser estabelecido por meio da urinálise, testes de função renal, eletroforese de proteína, colesterol e apolipoproteína B, além de biópsia renal. Outras causas de hipoproteinemia (cirrose hepática, desnutrição, síndrome da mal-absorção, etc.) podem causar a hipocalcemia.

* Como o cálcio ionizável se altera pouco, não há hiperparatireoidismo secundário.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de Cálcio, Fósforo e Fosfato

Cálcio sérico: Diminuído

Fosfato sérico: Normal

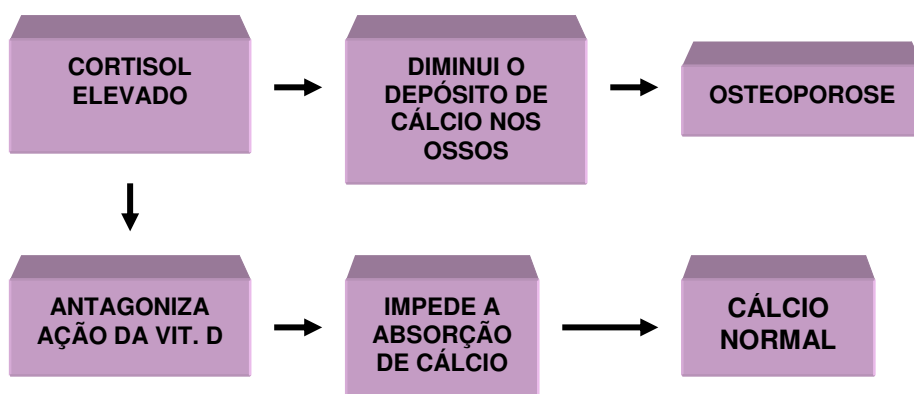
Fosfatase alcalina: Normal

Cálcio na urina: Normal

SÍNDROME DE CUSHING (HIPERCORTISOLISMO)

A excessiva produção de cortisol nessa doença impede a osteogênese e consequentemente menos cálcio é depositado nos ossos, resultando em osteoporose. A maior parte da dieta de cálcio é excretada pela urina e fezes. Entretanto, o nível sérico de cálcio se mantém normal pois o cortisol antagoniza a ação da vitamina D na mucosa intestinal, evitando a absorção de cálcio. O diagnóstico definitivo é feito por meio da determinação de esteróides no plasma e urina. É importante destacar que outras doenças endócrinas podem estar associadas à osteoporose.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de Cálcio, Fósforo e Fosfato

Cálcio sérico: Normal

Fosfatase sérica: Normal

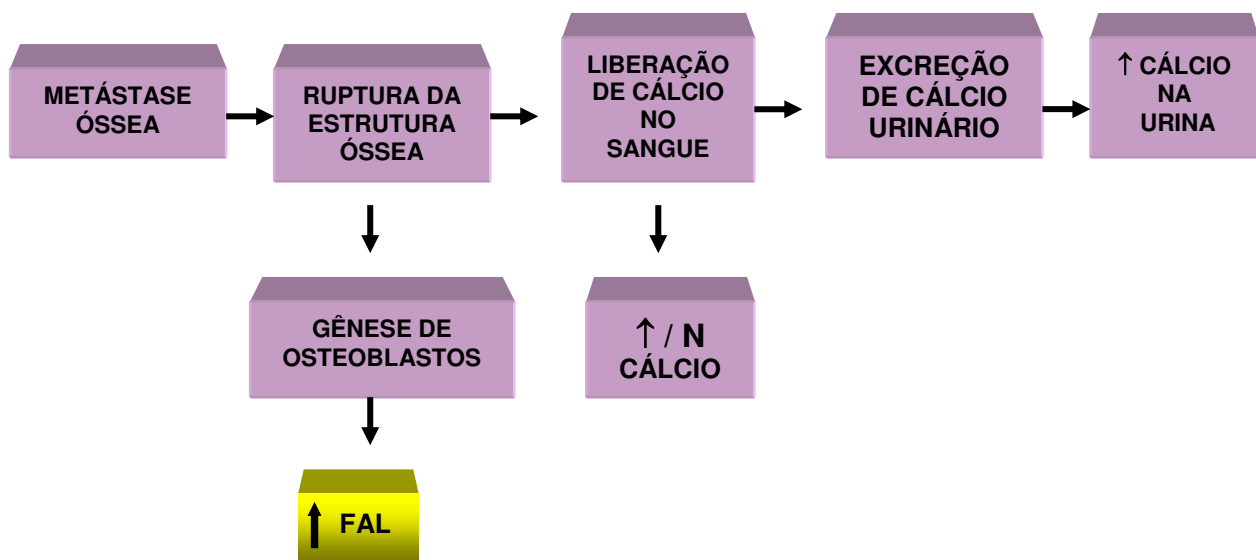
Fosfatase alcalina: Normal

Cálcio na urina: Normal

CARCINOMA METASTÁTICO DO(S) OSSO(S)

A primeira característica dessa doença é a invasão das células neoplásicas no(s) osso(s), com ruptura de sua(s) estrutura(s), e liberação do cálcio no sangue. O cálcio é rapidamente excretado e, dessa forma, o cálcio sérico geralmente não se eleva. Entretanto, quando a invasão óssea das células neoplásicas se torna intensa é comum ocorrer a elevação do cálcio; nesses casos há o aumento de síntese de esteróides para re-equilibrar os níveis de cálcio. A tentativa dos osteoblastos de restabelecer o(s) osso(s) afetado(s) eleva a fosfatase alcalina no soro. O diagnóstico efetivo é realizado por imagem e biópsia óssea.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de Cálcio, Fósforo e Fosfato

Cálcio sérico: **Aumentado** ou Normal

Fosfato sérico: Normal

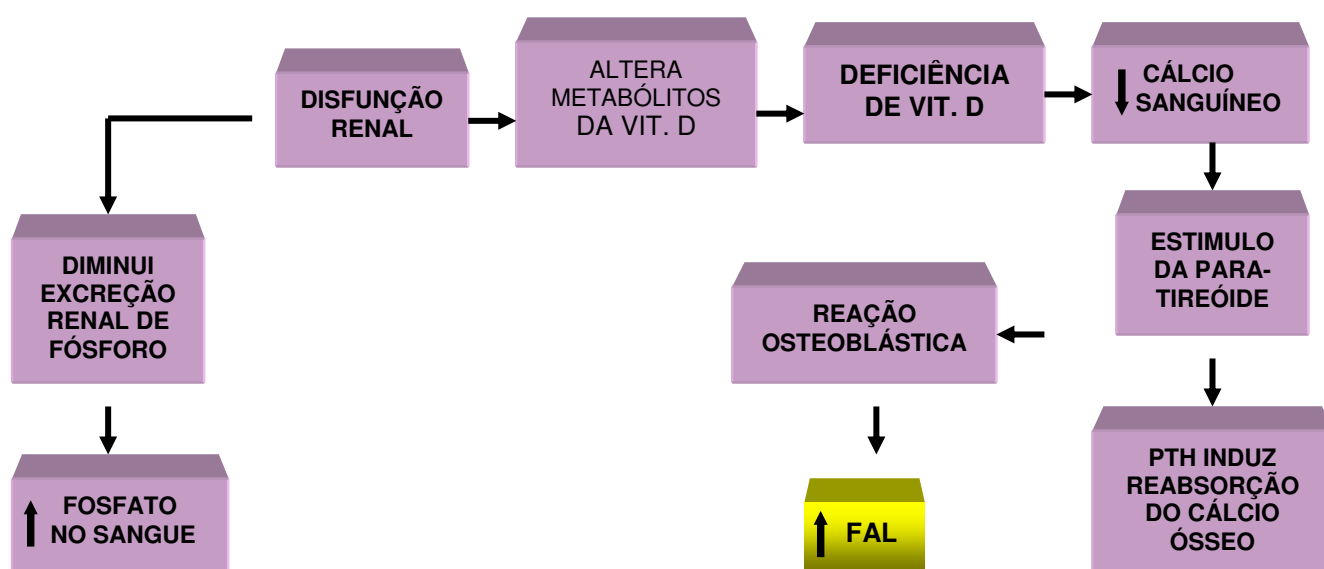
Fosfatase alcalina: **Aumentado**

Cálcio na urina: **Aumentado**

INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Nessa doença há diminuição da excreção renal de fósforo e como resultado há o aumento de fosfato no sangue. A maior parte do fósforo é excretada pelas fezes. Como consequência, a absorção de cálcio intestinal se torna desequilibrada e o cálcio obtido da alimentação também é excretado pelas fezes. Esses desequilíbrios se devem ao fato dos rins afetados não formarem metabólitos ativos de vitamina D, quais sejam, o 1,25 – dihidroxicolecalciferol derivado do 25-OHCC que é formado da vitamina D₃ do fígado. Esse processo patológico causa a queda da concentração de cálcio sanguíneo, que ativa a paratireóide e induz a reabsorção óssea. Diante do desgaste ósseo, ocorre a reação osteoblástica no sentido de manter a integridade do osso, mas resulta na elevação da fosfatase alcalina. Avaliações efetuadas por imagens revelam uma mistura de osteoporose, osteomalácia e osteíte fibrosa. A biópsia óssea, testes de função renal e resposta ao uso de vitamina D, são avaliações úteis para distinguir a insuficiência renal crônica do hiperparatireoidismo primário.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de Cálcio, Fósforo e Fosfato

Cálcio sérico: Diminuído

Fosfato sérico: Aumentado

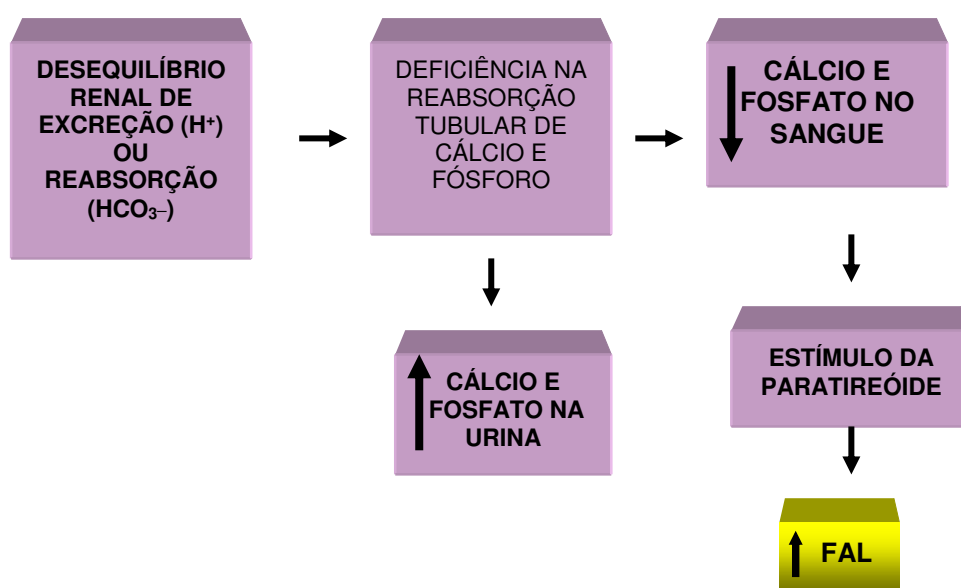
Fosfatase alcalina: Aumentado

Cálcio na urina: Diminuído

ACIDOSE TUBULAR RENAL

Essa condição patológica se deve à acidose hiperclorêmica associada a incapacidade de excretar H^+ e também à reabsorção desequilibrada de HCO_3^- . Diante dessa situação a reabsorção tubular renal de cálcio e fosfato se torna deficiente e, assim, se perdem pela urina. Como resultado, ocorrem as diminuições das concentrações de cálcio e fosfato, situações que podem estimular o hiperparatireoidismo secundário e causar o aumento da fosfatase alcalina. O diagnóstico clínico pode ser confirmado por meio de acidose, urina alcalina e aumento persistente de cálcio e fosfatos na urina. É importante destacar que algumas situações patológicas, como são os casos da síndrome de Fanconi, hiperglobulinemia e toxicidade a anfotericina B podem apresentar fisiopatologia similar à acidose tubular renal.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de Cálcio, Fósforo e Fosfato

Cálcio sérico: Normal ou **Diminuído**

Fosfato sérico: **Diminuído**

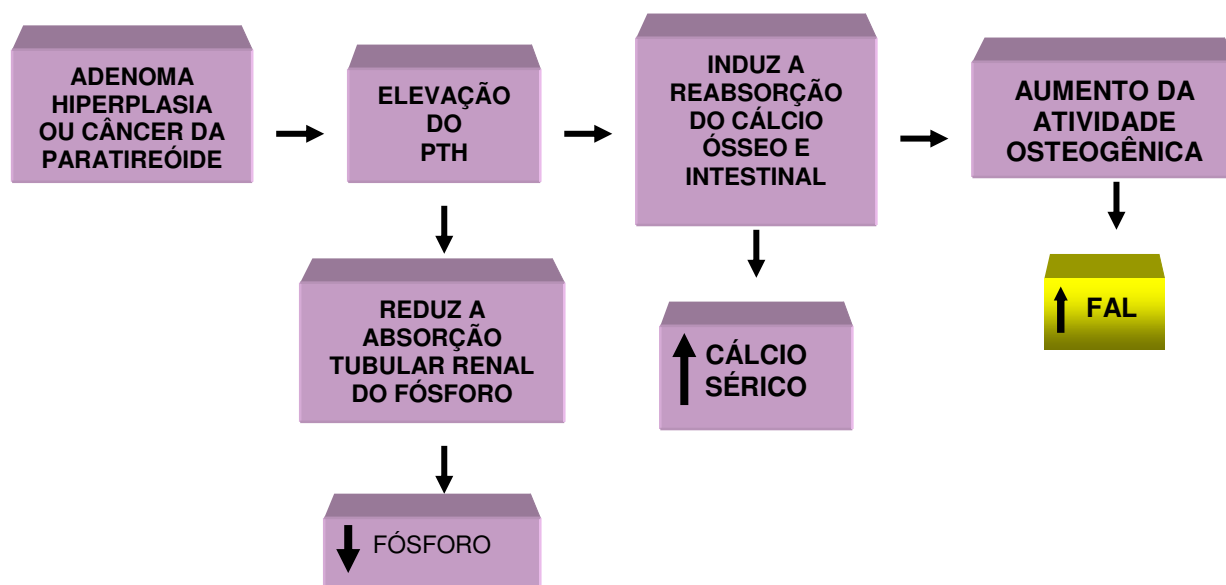
Fosfatase alcalina: **Aumentado**

Cálcio na urina: **Aumentado**

HIPERPARATIREOIDISMO

As causas do hiperparatireoidismo são adenomas em quase 80% dos casos, seguido por hiperplasia ($\pm 20\%$) e raramente câncer. Assim, essa doença está associada com o aumento da secreção do hormônio paratireóide. Esse hormônio eleva a concentração do cálcio no sangue pela aceleração de sua reabsorção óssea e o aumento da absorção intestinal e tubular renal do cálcio. A diminuição da concentração de fosfatos no sangue se deve à inibição de sua reabsorção, motivada pela secreção acelerada desse íon nos túbulos renais. A desorganização do arcabouço ósseo pela perda de cálcio estimula a reação osteoblástica que, por sua vez, causa o aumento da fosfatase alcalina. O cálcio urinário de 24 horas torna-se elevado, indicando a reabsorção óssea e aumento da absorção intestinal do cálcio. O diagnóstico é confirmado por exames hormonais e de imagens com a presença de osteíte fibrosa cística e/ou nefrocalcinose.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de Cálcio, Fósforo e Fosfato

Cálcio sérico: **Aumentado**

Fosfato sérico: **Diminuído**

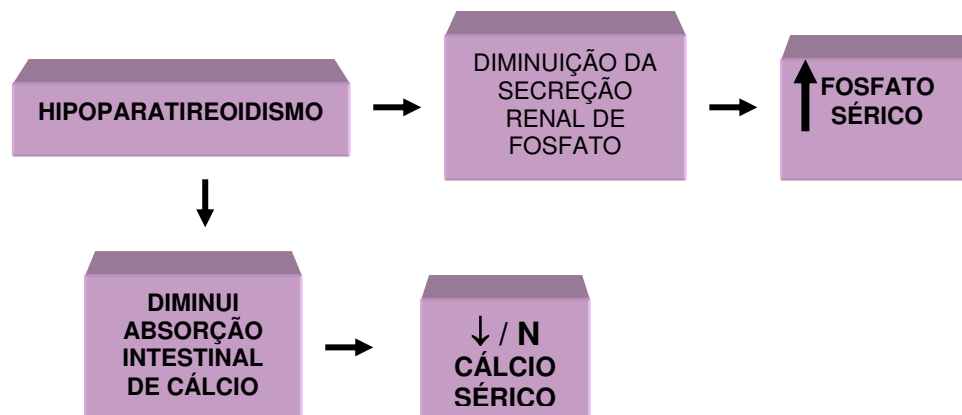
Fosfatase alcalina: **Aumentado**

Cálcio na urina: **Aumentado**

HIPOPARATIREOIDISMO

Na ausência do hormônio paratireóideo há a diminuição na secreção tubular renal de fosfato, causando elevação do fosfato sérico. Por outro lado, a diminuição na absorção intestinal, reabsorção tubular renal e reabsorção óssea do cálcio induzem a diminuição dos níveis séricos de cálcio. Pelo fato de não ocorrer atividade osteoblástica, uma vez que os ossos não estão afetados, a fosfatase alcalina permanece normal. Esses testes auxiliam o diagnóstico clínico na maioria dos casos de hipoparatiroidismo.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das dosagens de Cálcio, Fósforo e Fosfato

Cálcio sérico: Normal ou **Diminuído**

Fosfato sérico: **Aumentado**

Fosfatase alcalina: Normal

Cálcio na urina: **Diminuído**

4 – DOENÇAS QUE ALTERAM OS ELETRÓLITOS DO SANGUE

INTRODUÇÃO

Os eletrólitos do sangue e em especial o sódio, potássio, cloretos e bicarbonato, bem como a água, são alterados frequentemente de forma recíproca nos processos patológicos e, por essa razão, eles serão considerados conjuntamente. Um bloco extra será deixado para os ânions que têm significativa importância em doenças específicas.

METABOLISMO NORMAL

Ingestão – Sódio, potássio, água e cloretos entram no organismo por ingestão de alimentos. Dessa forma, uma pessoa adulta obtém diariamente, em média, 70 a 100 mEq de potássio, 69 a 208 mEq de sódio e de cloretos, e 1,5 a 3,0 litros de água. O dióxido de carbono obviamente não é ingerido.

Absorção – Sódio, potássio, cloretos e água são todos absorvidos por um processo de difusão ativa. A absorção da água é influenciada pelo hormônio adrenocortical.

Transporte – Todos os maiores eletrólitos e água são transportados pelo sangue e linfa que abastecem primariamente o coração e músculos esqueléticos. As concentrações normais desses eletrólitos são as seguintes:

Sódio:	135 a 147 mEq/L
Potássio:	3,5 a 5,0 mEq/L
Cloretos:	100 a 106 mEq/L
Bicarbonatos:	24 a 30 mEq/L

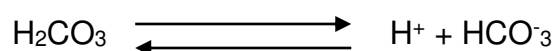
É importante destacar que uma grande quantidade de dióxido de carbono é transportada dentro dos eritrócitos.

Produção – O dióxido de carbono e água são produtos do metabolismo de carboidratos, gordura e proteínas. Aproximadamente 300ml de água é produzido dessa forma diariamente. Sódio, potássio e cloretos têm origem exógena, mas o potássio e a água são obtidos também por meio de catabolismo celular.

Estoque – Sódio e cloretos existem especialmente nos espaços extracelular e intravascular em concentrações equivalentes, porém há 35mEq/L de sódio e 25mEq /L de cloretos nas células. Além disso, uma determinada quantidade de sódio está depositada nos ossos e pode ser liberada como um dispositivo de segurança na acidose.

Potássio está principalmente na forma de cátion intracelular. A concentração na célula é de aproximadamente 160 mEq/L. O potássio pode ser liberado para o espaço extracelular por catabolismo. O potássio é introduzido na célula junto com a absorção da glicose.

Bicarbonato é um íon extracelular, em concentração similar ao do sangue, e sua suplementação é proveniente do catabolismo de carboidratos, proteínas e gordura. O bicarbonato juntamente com o fosfato são tampões biologicamente importantes. O plasma sanguíneo é tamponado, em parte, pelo sistema tampão bicarbonato que consiste de ácido carbônico (H_2CO_3) como doador de prótons e do bicarbonato (HCO_3^-) como receptor de próton.



Água em quantidade equivalente a 40% do peso corporal está estocada dentro das células e uma quantidade equivalente a 15 e 20% do corpo está no espaço extracelular.

Secreção – Diariamente cerca de 8 litros de líquido são secretados e reabsorvidos no trato gastrointestinal. Embora esse fato tenha pouco significado clínico, permite avaliar a perda de água e de eletrólitos em condições patológicas associadas a vômitos e diarreia. Os quatro tipos de secreções: gástrica, biliar, pancreática e intestinal, contém sódio, potássio, cloretos e bicarbonato, em diferentes concentrações (tabela 4). Apesar disso não é necessário conhecer as concentrações exatas desses íons nas várias secreções. Entretanto é importante saber que o suco gástrico contém pouca ou nenhuma concentração de bicarbonato e grande quantidade de íons hidrogênio e cloro, enquanto que nos fluidos pancreático,

intestinal e biliar há elevada concentração de bicarbonato e pouco de íon hidrogênio. Todos esses fluidos contém quantidades equilibradas de potássio, mas o fluido gástrico contém significativamente mais que os outros.

Tabela 4 – Concentração de eletrólitos nos quatro tipos de secreções do nosso organismo em mEq/L.

Líquido	Na ⁺	K ⁺	HCO ₃ ⁻	Cl ⁻
Gástrico	20 – 100	5 – 25	-	90 – 155
Pancreático	110 – 150	3 – 10	70 – 110	40 – 80
Biliar	120 – 150	3 – 12	30 – 50	80 – 120
Intestinal	80 - 150	2 – 10	20 - 40	90 – 131

Excreção – A excreção de sódio, potássio, cloretos e água é equivalente à ingestão, mantendo constantemente um equilíbrio. O rim, maior órgão excretor, excreta na urina 80 a 90% do sódio, potássio e cloretos que é ingerido. As quantidades excretadas em 24 horas são cerca de 110 mEq/L de sódio, 119 mEq/L de cloretos e 25 a 100 mEq/L de potássio. Embora o rim possa reduzir a excreção de cloreto de sódio a uma quantidade extremamente baixa quando em situações de deficiência, a excreção de potássio é sempre contínua. Os eletrólitos não excretados são perdidos através do suor e fezes. O suor contém esses eletrólitos em concentrações hipotônicas. Há aproximadamente 10 a 80 mEq/L de cloreto e de sódio, e 1 a 15mEq/L de potássio no suor.

O bicarbonato é excretado pelos rins em quantidades variáveis conforme a necessidade do organismo. O dióxido de carbono, por outro lado, é excretado pelos pulmões.

Diferentemente dos eletrólitos, grande parte da água ingerida diariamente não pode ser excretada pelos rins no adulto normal. Cerca de 800ml da água do nosso organismo é perdida pelos pulmões e pele por vaporização. Dependendo da temperatura do corpo e do ambiente, bem como da umidade, a perda de água por meio do suor pode ser de alguns litros por dia. Apesar disso, a excreção média diária de água através da urina numa pessoa adulta situa-se entre 600 a 1600ml, dependendo da ingestão e da quantidade de perda de solutos que é excretado. Em estados patológicos em que o corpo precisa conservar água, uma

pequena quantidade de água se perde através dos pulmões e pele; nesse caso a perda de água pelos rins ocorre junto com a excreção de produtos (corpos cetônicos, glicose, etc.). Nesses estados os mecanismos compensatórios para perda de água são limitados.

Regulação – Vários mecanismos regulatórios foram abordados na parte anterior, entretanto é preciso considerar que as glândulas sudoríparas e o trato gastrointestinal são muito importantes no controle dos fluidos corporais e de eletrólitos no equilíbrio ácido-básico. Embora quantidades variáveis de líquidos e eletrólitos possam ser perdidos por meio das glândulas sudoríparas e trato gastrointestinal, esses órgãos não se ajustam de forma a controlar as necessidades orgânicas de líquidos e eletrólitos. A ingestão de líquido em resposta à sede é importante para a manutenção do balanço da água mas tem pouco efeito no equilíbrio eletrolítico.

O RIM

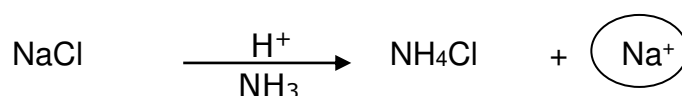
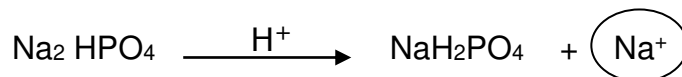
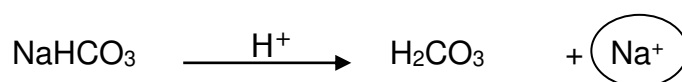
O rim sob influência do hormônio aldosterona sintetizado na zona glomerulosa da córtex adrenal e do hormônio antidiurético (ADH) da hipófise posterior, desempenham importante função na regulação da toxicidade, volume e acidificação dos líquidos corporais.

Toxicidade – Se o plasma, e por causa disso o filtrado glomerular (plasma livre de proteína com a mesma composição de eletrólitos do plasma total), é hipertônico, os osmoreceptores no núcleo supraótico são estimulados a liberar o hormônio antidiurético (ADH). Essa atividade do túbulo distal para reabsorver mais água do filtrado, dilui o sangue e concentra a urina. Se o plasma é hipotônico, a secreção de ADH é inibida e o túbulo distal reabsorve menos água do filtrado, concentrando o sangue e diluindo a urina.

Volume – Se o sangue e o líquido extracelular estão diminuídos no volume corporal, receptores de volume, provavelmente localizados no sistema justa-glomerular renal, secretam renina que ativa a angiotensina para estimular a córtex adrenal para secretar aldosterona, e mais sódio é reabsorvido do filtrado na troca por íons potássio e hidrogênio. A hipertonicidade resultante do plasma liberará a secreção de ADH e a retenção de água, como exposto acima. Dessa forma, o volume retorna ao

normal. Um grande volume de plasma levará à supressão da secreção de aldosterona, com conseqüente diminuição na reabsorção tubular de sódio. Os volumes intra e extravasculares são ajustados por meio do volume intracelular em muitos estados patológicos. Quando há perda de água com hipertonidade do líquido extracelular, a água se move para fora das células. Quando há excesso de água extracelular e hipotonicidade, ocorre o inverso.

Acidificação – Se não fosse pelos importantes mecanismos homeostáticos dos rins, o sangue se acidificaria muito facilmente. Em primeiro lugar devido à dieta que contém substâncias com produtos finais ácidos, como são os casos de sais de amônia, aminoácidos sulfurados (cisteína e metionina) e compostos com ácido fosfórico. Além disso, o dióxido de carbono está constantemente sendo introduzido no sangue como produto final do catabolismo de carboidratos, lipídeos e aminoácidos no ciclo de Krebs. Em menor grau, ácido acético é produzido no metabolismo de gordura. Todas essas substâncias são tamponadas por bicarbonato, fosfato e outros sistemas tampões para que o sangue não mude radicalmente de pH e o mantenha na faixa de 7,30 a 7,45. A manutenção do sistema tampão se deve principalmente ao pulmão e ao rim que controlam o bicarbonato de sódio. O rim recupera o bicarbonato e o sódio do filtrado glomerular por meio de três mecanismos: (1) reabsorve todo o bicarbonato de sódio do filtrado glomerular; (2) por acidificação dos sais do tampão urinário, por exemplo, o fosfato de sódio; (3) por excreção do íon hidrogênio por meio de sais de amônia de ácidos fortes. Dessa forma esses três mecanismos podem ser representados da seguinte forma:



O sódio liberado nas três reações combina com o bicarbonato das células tubulares e entra no sangue como bicarbonato de sódio. Em estados alcalóticos todos os mecanismos acima podem ser minimizados em diferentes graus por meio da excreção de sódio, bicarbonato, etc, e urina alcalina.

O PULMÃO

O dióxido de carbono extra produzido pelo metabolismo de carboidrato, gordura e proteína ou pela estimulação ácida do centro respiratório para aumentar a respiração, é excretado pelo pulmão para manter o pH.

OUTROS MECANISMOS

A excreção de água pode ser influenciada pelo hormônio da tireóide, que aumenta o soluto urinário pela indução do catabolismo e ingestão oral de substâncias alimentares.

A composição de eletrólitos do fluido extracelular pode ser alterada pelo pH do sangue através de outros mecanismos renais. Por exemplo, na acidose o íon hidrogênio se move para dentro da célula na troca por potássio. Na alcalose o íon sódio se move para dentro da célula na troca por potássio, que é então excretado.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A avaliação laboratorial dos eletrólitos tem valor somente quando correlacionada com as informações clínicas referentes ao estado de hidratação, peso corporal, ingestão, excreção e equilíbrio ácido-básico. A tensão ocular, pregas perioculares, dilatação da pele, aparência da língua e da urina são informações necessárias para estabelecer o estado de hidratação. Informações sobre a dieta,

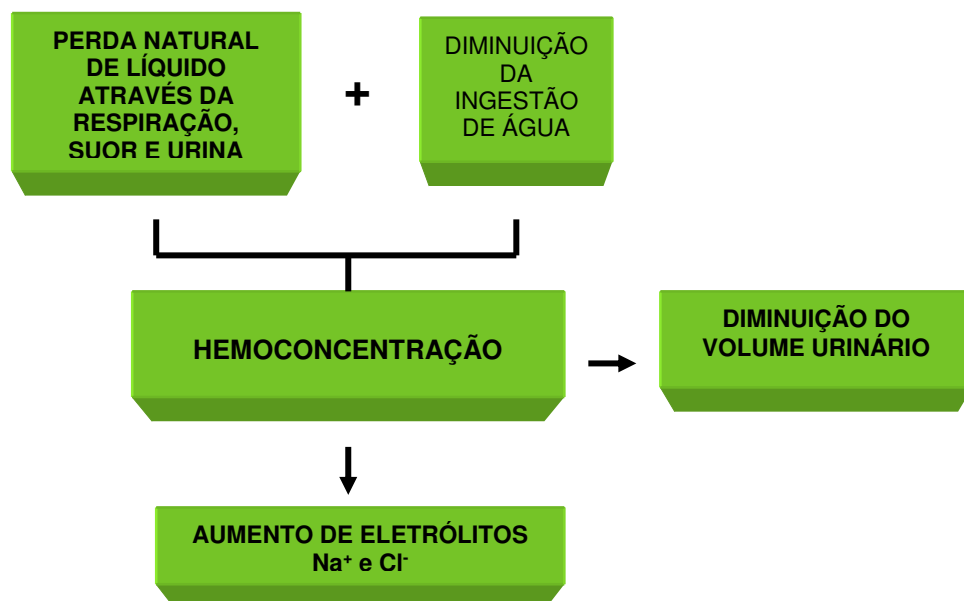
ingestão de água, vômitos, diarreia, hiperventilação, poliúria ou oligúria podem direcionar o raciocínio sobre a perda ou ganho de líquido e eletrólitos.

Essas informações clínicas dão sentido às determinações laboratoriais de sódio, cloreto, dióxido de carbono, potássio e proteínas. Esses testes associados à densidade e pH urinário são possíveis de auxiliar na determinação de diagnóstico de doenças na maioria dos casos. Em casos de dúvidas é fundamental a avaliação do pH e de gases do sangue arterial e urina de 24 horas.

DESIDRATAÇÃO

A diminuição de ingestão de líquidos causa a queda do volume estocado de água corporal intra e extracelular devido à necessidade da perda contínua de água por meio da pele, pulmão e rim. Os eletrólitos sanguíneos, particularmente sódio e cloreto aumentam de forma marcante. Esse fato é possível devido a hemoconcentração, mas também ocorre por meio do aumento da reabsorção tubular de sódio e de cloreto pelo estímulo do sistema osmoreceptor-aldosterona que se torna mais ativo quando ocorre elevação na concentração do volume circulatório. O volume urinário diminui, enquanto que a concentração de solutos na urina aumenta.

Sinopse Fisiopatológica



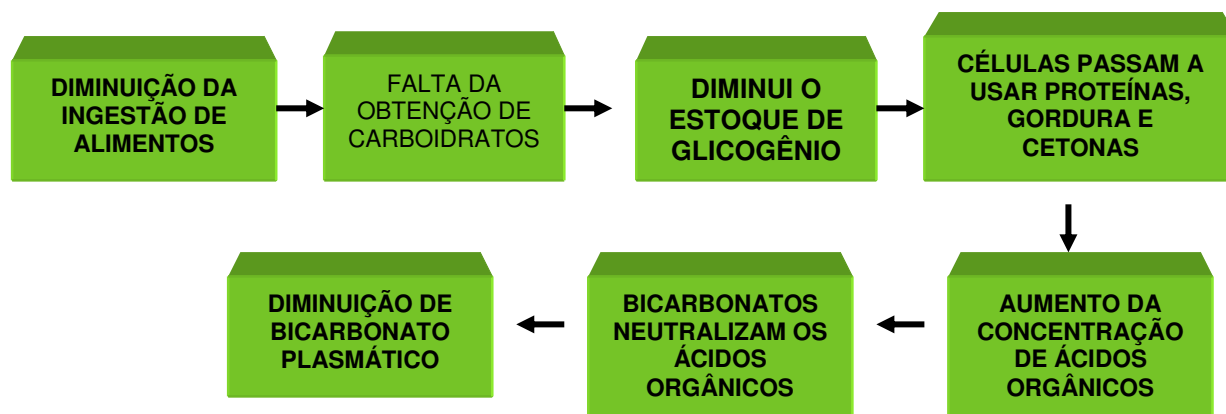
Sumário das Avaliações Laboratoriais

Sódio:	Aumentado
Potássio:	Normal
Bicarbonato:	Normal ou Diminuído
Cloreto:	Aumentado
Volume sanguíneo:	Diminuído
Sódio na urina:	Aumentado
Potássio na urina:	Aumentado
pH da urina:	Diminuído
Volume da urina:	Diminuído

DESNUTRIÇÃO

A principal alteração que ocorre na desnutrição é a adição de ácidos orgânicos aos eletrólitos do sangue, da mesma forma que ocorre na acidose diabética. Com diminuição acentuada da ingestão de carboidratos e a perda dos estoques de glicogênio, as células passam a depender de gordura, proteínas e seus sub-produtos, e de cetonas, para obterem energia. Nos estados de desnutrição a fonte de ceto-ácidos excede a demanda para as células e o nível plasmático desses ácidos orgânicos se elevam. O bicarbonato plasmático é utilizado na neutralização desses ácidos e, assim, o seu nível plasmático diminui.

Sinopse Fisiopatológica



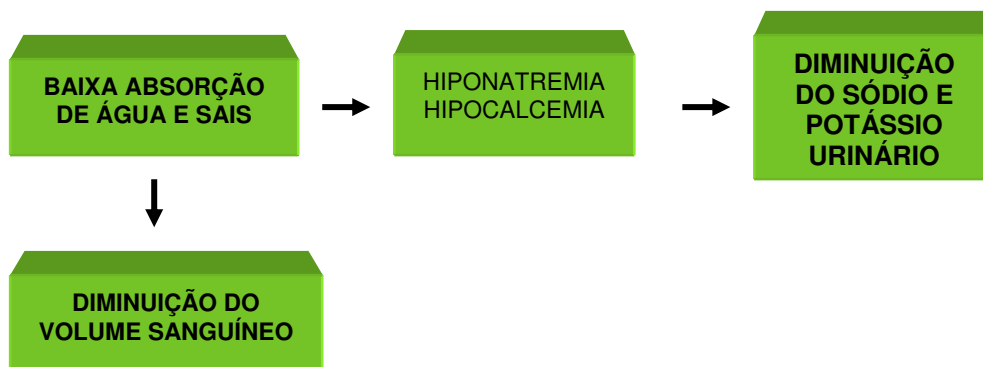
Sumário das Avaliações Laboratoriais

Sódio:	Normal
Potássio:	Normal
Bicarbonato:	Diminuído
Cloreto:	Normal
Volume sanguíneo:	Normal ou Diminuído
Sódio na urina:	Normal ou Aumentado
Potássio na urina:	Aumentado ou normal
pH da urina:	Diminuído
Volume da urina:	Aumentado. Presença de cetonas

SÍNDROME DA MAL ABSORÇÃO

A baixa absorção de água e sais nesta patologia induz à hiponatremia, hipocalcemia e à queda do volume circulatório. Obviamente nem todos os casos da síndrome da mal absorção são graves o suficiente para causar o desequilíbrio eletrolítico. Entretanto as alterações do sumário laboratorial apresentado a seguir não são específicas para o diagnóstico, apenas para a avaliação do estado bioquímico do paciente. Testes específicos para a síndrome da mal absorção são: dosagem de beta-caroteno, absorção da D-xilose e biópsia da mucosa, entre outros.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Avaliações Laboratoriais

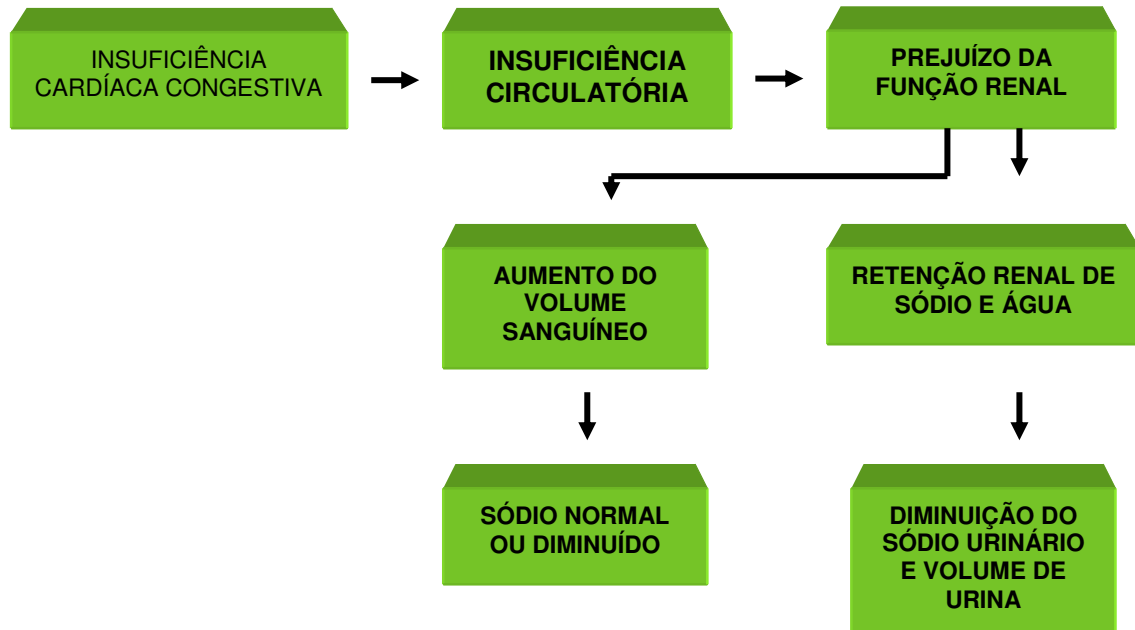
Sódio:	Diminuído
Potássio:	Diminuído
Bicarbonato:	Normal ou Diminuído
Cloreto:	Normal
Volume sanguíneo:	Diminuído
Sódio na urina:	Diminuído
Potássio na urina:	Diminuído
pH da urina:	Normal ou Diminuído
Volume da urina:	Normal

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA (ICC)

A insuficiência circulatória na ICC induz a retenção de sódio e água pelo rim e o aumento da água corporal. Assim, a concentração do sódio plasmático variará na proporção da água retida pelo rim. Por essa razão, embora usualmente o sódio sérico se apresente em níveis normais, pode ocorrer a sua diminuição especialmente no estágio final da insuficiência quando a retenção de água é maior. Com certeza a retenção de sódio na ICC se deve à sua baixa concentração no rim, provavelmente advindo da diminuição da filtração glomerular, do aumento da reabsorção tubular de sódio por influência da aldosterona, entre outros mecanismos propostos. Talvez todos esses processos individualmente ou associados, estejam envolvidos em diferentes pacientes. A retenção de água pode ocorrer como processo secundário à retenção de sódio, mas o aumento da secreção de ADH deve também ser considerado em casos de retenção de água. Essa situação poderia ocorrer nos casos de hiponatremia por diluição em estágios avançados da ICC.

É importante destacar, entretanto, que a síndrome da secreção inapropriada de ADH (SIADH) pode se parecer com a hiponatremia de ICC, mas o sódio urinário será elevado ($> 30 \text{ mEq/L}$). Esta situação pode estar presente em muitas neoplasias, mixedema, drogas (cloropromanida, vincristina, etc.) e todos os tipos de doenças cerebrais (traumática, vascular, inflamatória e degenerativa).

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Avaliações Laboratoriais

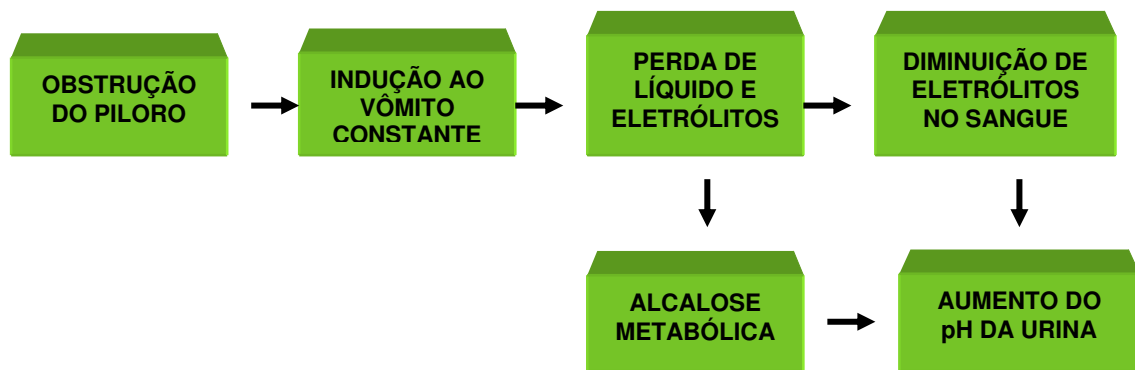
Sódio:	Normal ou diminuído
Potássio:	Normal
Bicarbonato:	Normal
Cloreto:	Diminuído
Volume sanguíneo:	Aumentado
Sódio na urina:	Diminuído
Potássio na urina:	Normal
pH da urina:	Normal
Volume da urina:	Diminuído

OBSTRUÇÃO PILÓRICA

Em situações de obstrução pilórica há perda de líquido e da maioria dos eletrólitos do sangue por uma via anormal geralmente através do vômito. A obstrução do piloro impede a passagem do suco gástrico para dentro do intestino, que em condições normais seria naturalmente absorvido. Dessa forma, a obstrução pilórica provoca o acúmulo de suco gástrico no estômago, o qual é vomitado. Por essa razão se perde expressiva quantidade de água, potássio, íons hidrogênio, além de cloreto e sódio, fato que induz a queda desses elementos no sangue. A perda de íons de hidrogênio causa a alcalose metabólica e, dessa forma, a atividade respiratória se torna diminuída e o dióxido de carbono é retido na forma de ácido carbônico. Esse processo compensa um pouco a alcalose. Além disso, a reabsorção e a produção de bicarbonato pelo rim diminui significativamente, um declínio que permite a perda do estado básico. Antes disso, a alcalose já havia bloqueado o metabolismo de carboidrato e as células passaram a “queimar” gordura para obter energia, causando a elevação de cetonas no sangue. Essa situação patológica pode ser agravada pela perda de água através do pulmão e pele.

Alterações semelhantes de eletrólitos do sangue podem ocorrer em sucção gástrica prolongada, em qualquer situação que induz a diminuição de potássio e no uso de sais alcalinos ou anti-ácidos.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Avaliações Laboratoriais

Sódio:	Diminuído
Potássio:	Diminuído
Bicarbonato:	Aumentado
Cloreto:	Diminuído
Volume sanguíneo:	Diminuído
Sódio na urina:	Diminuído
Potássio na urina:	Normal
pH da urina:	Aumentado
Volume da urina:	Diminuído

DIARRÉIA

Na diarreia ocorre significativa perda de água e de eletrólitos através dos movimentos peristálticos do intestino. Esses movimentos são progressivos e impedem a reabsorção adequada de bile, de líquido pancreático e de secreções intestinais. A perda de líquido pode alcançar cinco litros de água e de eletrólitos por dia. As concentrações sanguíneas de sódio, potássio, bicarbonato e cloretos diminuem, com destaque de que a queda de cloreto é tão intensa que resulta em acidose metabólica. O estado de acidose pode ser agravado por ingestão inadequada de carboidratos, fato que induz a obtenção de energia por meio da “queima” de gordura e, nos casos graves, acompanhado de choque que reduz a compensação renal.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Avaliações Laboratoriais

Sódio:	Diminuído
Potássio:	Diminuído
Bicarbonato:	Diminuído
Cloreto:	Diminuído
Volume sanguíneo:	Diminuído
Sódio na urina:	Diminuído
Potássio na urina:	Normal ou Diminuído
pH da urina:	Diminuído
Volume da urina:	Diminuído

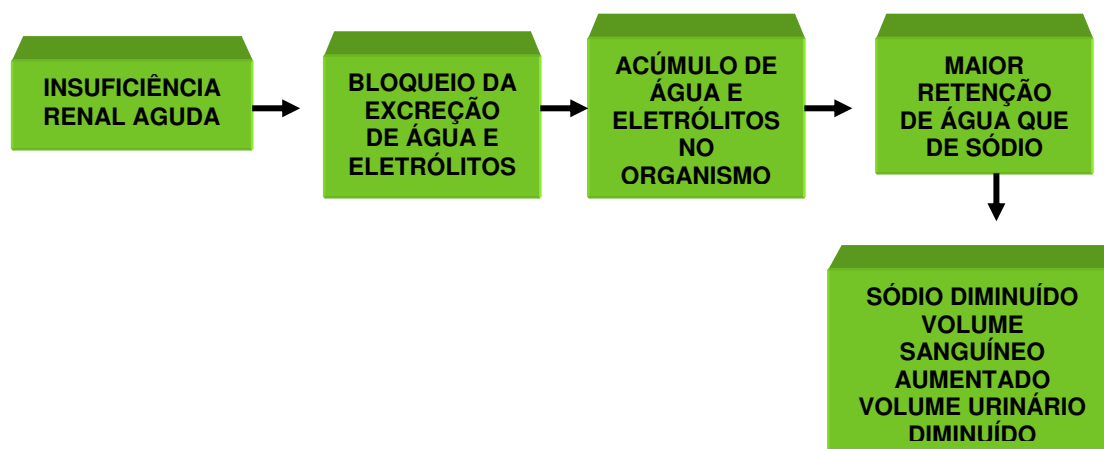
INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

Na insuficiência renal aguda a excreção de água e de todos os eletrólitos de importância clínica está bloqueada, de tal forma que se acumulam no organismo. Apesar das concentrações do potássio e cloreto estarem aumentadas, a concentração de sódio geralmente diminui. A razão dessa diferença é que a retenção de água é proporcionalmente maior que a retenção de sódio. Caso não haja ingestão de líquidos, pode ocorrer insuficiência cardíaca congestiva.

Um importante fator adicional é a retenção de ácidos inorgânicos, semelhante a fosfatos e sulfatos, e outro produto do catabolismo protéico que são insignificantes sob condições normais. Esses produtos são inicialmente neutralizados por bicarbonatos e outros tampões, com conseqüente redução de bicarbonato no plasma. As lesões das células tubulares renais as tornam incapazes de proceder a reposição de bicarbonato ou para excretar íons hidrogênio, seguindo-se, a acidose metabólica. O pulmão tende a compensar esse processo por meio da hiperventilação e aumento da liberação de dióxido de carbono.

É importante ressaltar que a insuficiência renal aguda pode se originar do uso de várias drogas, envenenamento, intoxicações por metais pesados, transfusões ou outras reações hemolíticas, choque, desidratação, glomerulonefrite grave e uropatia obstrutiva.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Avaliações Laboratoriais

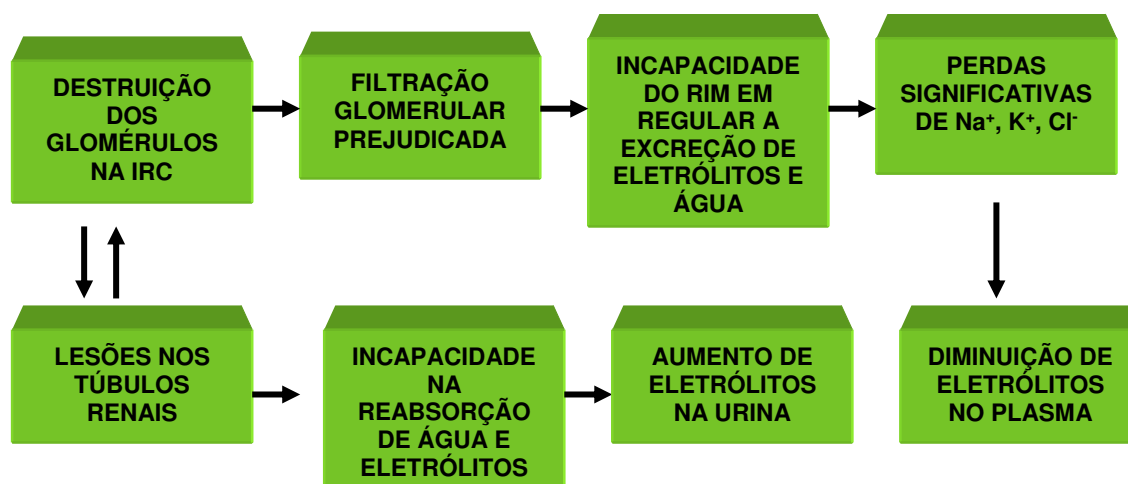
Sódio:	Diminuído
Potássio:	Aumentado
Bicarbonato:	Diminuído
Cloreto:	Aumentado
Volume sanguíneo:	Aumentado
Sódio na urina:	Diminuído
Potássio na urina:	Diminuído
pH da urina:	Normal ou Alcalina
Volume da urina:	Diminuído

INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA (IRC)

As alterações eletrolíticas que ocorrem na IRC podem ser melhor explicadas pela perda da capacidade do rim em regular a excreção dos eletrólitos e o equilíbrio ácido-básico. Essa incapacidade se deve à destruição de grande parte dos glomérulos, fato que prejudica a filtração glomerular e, dessa forma, não retém adequadamente a água, sódio, potássio e cloretos, provocando perdas significativas. Por outro lado, as lesões dos túbulos renais prejudicam a capacidade regulatória do rim em reabsorver água e eletrólitos de forma seletiva, retendo-os nos tecidos renais. Dessa forma, o sódio, potássio ou a água não podem ser conservados e seus níveis plasmáticos diminuem. A reposição de bicarbonato no plasma e a excreção de íons hidrogênio podem cessar durante o processo patológico, com conseqüente acidose metabólica. A excreção prejudicada de ácidos inorgânicos tais como sulfatos e fosfatos contribui ainda mais com a acidose.

As causas mais comuns que originam a IRC são pielonefrite, glomerulonefrite, nefro-esclerose, rim policístico e uropatias obstrutivas, além das doenças do colágeno.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Avaliações Laboratoriais

Sódio:	Diminuído
Potássio:	Normal ou Diminuído
Bicarbonato:	Diminuído
Cloreto:	Normal ou Diminuído
Volume sanguíneo:	Variável
Sódio na urina:	Aumentado
Potássio na urina:	Aumentado
pH da urina:	Aumentado
Volume da urina:	Variável/Aumentado

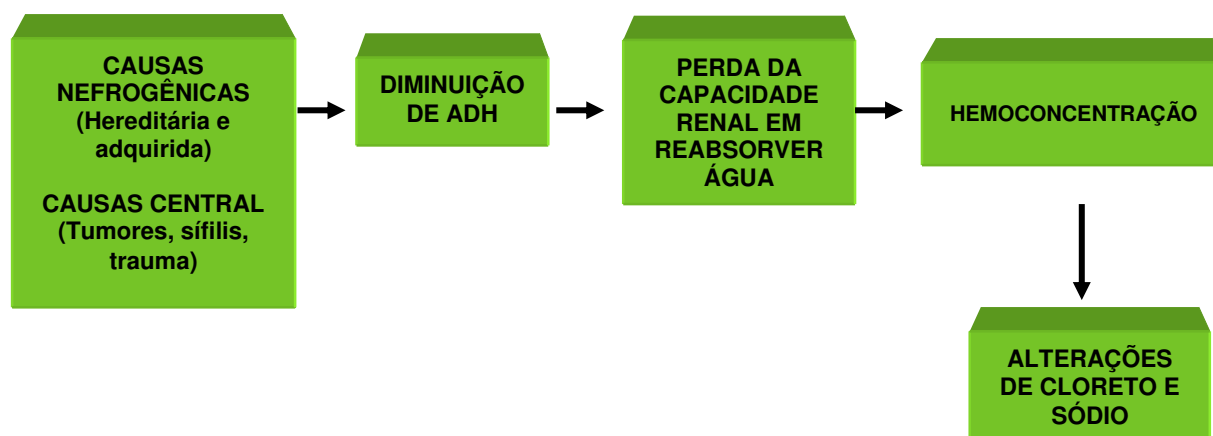
DIABETES INSIPIDUS (Nefrogênica ou Central)

Essa doença é caracterizada por excessiva excreção de água. No diabetes insipidus central há diminuição da síntese do hormônio anti-diurético (ADH) pela hipófise posterior e, conseqüentemente, os tubos distais e coletores do rim perdem a capacidade de reabsorver água. Há situações em que o indivíduo pode perder dez litros de água por dia. Para equilibrar esse déficit de líquido há necessidade de aumentar significativamente ingestão de água. Aparentemente, essa compensação é incompleta uma vez que o sódio e cloretos plasmáticos estão geralmente elevados, reflexo da hemoconcentração.

O diabetes insipidus nefrogênica pode ser de causa hereditária ou adquirida. Na forma hereditária podem ocorrer algumas alterações nos eletrólitos plasmáticos, pois os túbulos renais não respondem adequadamente à secreção do hormônio ADH. Na forma adquirida, o diabetes insipidus pode ter como causa o uso de determinadas drogas, por exemplo: carbonato de lítio, demeclociclina e anestésico (metoxiflurano). A forma adquirida pode ser proveniente de hipercalcemia e de hipocalemia, que induzem o diabetes insipidus nefrogênica parcial. A glomerulonefrite crônica também pode causar o diabetes insipidus nefrogênica.

O diabetes insipidus central pode ocorrer por causa de tumor na hipófise ou como conseqüências da sífilis, encefalite ou trauma cerebral.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Avaliações Laboratoriais

Sódio:	Normal ou Aumentado
Potássio:	Normal
Bicarbonato:	Normal
Cloreto:	Aumentado
Volume sanguíneo:	Diminuído
Sódio na urina:	Normal
Potássio na urina:	Normal
pH da urina:	Normal
Volume da urina:	Aumentado

ACIDOSE DIABÉTICA

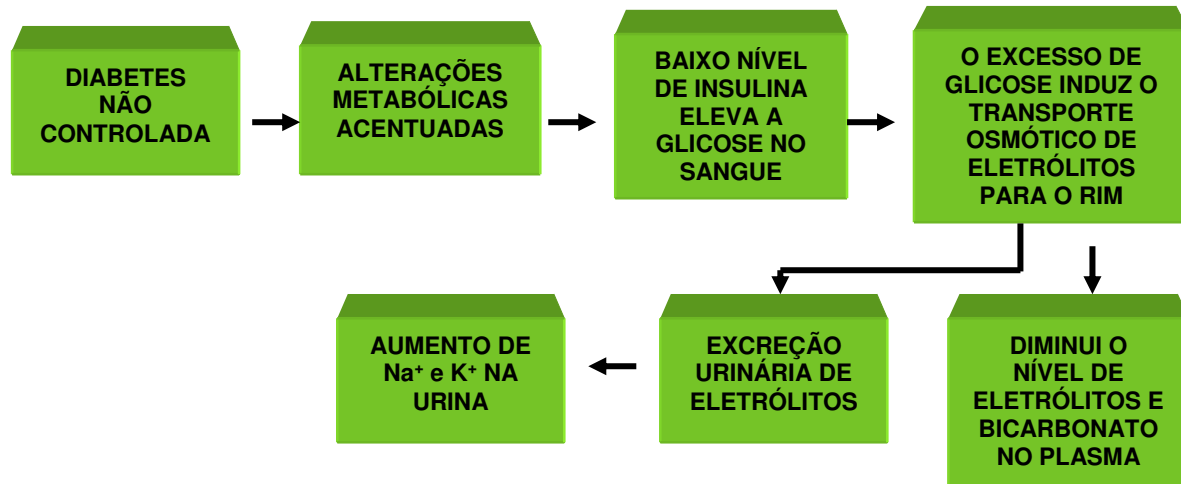
Na acidose diabética a concentração da maioria dos eletrólitos plasmáticos está diminuída e a água corporal reduzida. Essas alterações ocorrem num processo contínuo de modificações metabólicas. A insuficiente oferta de insulina faz com que as células se tornem incapazes de utilizar a glicose, fato que se revela com a elevação da glicose no sangue. Quando a glicose excede o limiar renal, o equivalente a 170mg/dL, ocorre o extravasamento para a urina (glicosúria) e, por seu efeito osmótico, a água e os principais eletrólitos (sódio, potássio e cloretos) são excretados na urina. Nessa situação as células obtêm energia por outras fontes diferentes da glicose. Por essa razão grande quantidade de gordura é mobilizada e convertida em cetonas semelhante ao ácido acetoacético e ácido beta-hidroxibutírico. Esses ácidos caracterizados como “ácidos fortes” são neutralizados pelo bicarbonato de sódio, fosfato di-sódio e por outros tampões formados com sais orgânicos, água e dióxido de carbono. O dióxido de carbono é exalado, enquanto que o acetoacético de sódio ou é utilizado pelas células ou – se o grau de produção de cetonas excede a capacidade das células em utilizá-los – é excretado pela urina. Nesse último caso o efeito osmótico induz a sua passagem pelos rins juntamente com sódio, potássio e outros eletrólitos, com elevações de suas concentrações na urina. Quando a excreção renal de cetonas atinge seu máximo, esses compostos têm suas concentrações elevadas no sangue.

O rim tenta manter o nível adequado de bicarbonato no sangue trocando sódio de sais orgânicos por íon hidrogênio e amônia, mas sua capacidade também é limitada. O potássio pode estar reduzido na acidose diabética por um dos seguintes mecanismos: a) o potássio se move para fora das células para equilibrar o cátion extracelular; b) o potássio se move para fora da célula na troca por íon hidrogênio, tamponando a acidose; c) a falta de insulina bloqueia uma importante via de acesso do potássio para dentro da célula. Assim, devido à diminuição do volume circulatório e o conseqüente desequilíbrio na função renal, o potássio sérico pode resultar normal ou aumentado.

A água celular se move para fora da célula numa tentativa de manter o volume circulatório normal. A queda do pH estimula a respiração e, conseqüentemente, mais dióxido de carbono é exalado para auxiliar a reduzir a

acidose. A densidade da urina se torna aumentada devido ao excesso de soluto e o pH geralmente é ácido.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Avaliações Laboratoriais

Sódio:	Diminuído
Potássio:	Normal, aumentado ou diminuído
Bicarbonato:	Diminuído
Cloreto:	Diminuído
Volume sanguíneo:	Diminuído(*)
Sódio na urina:	Aumentado
Potássio na urina:	Aumentado
pH da urina:	Diminuído
Volume da urina:	Aumentado(*)

(*) Presença de cetonas no sangue e urina.

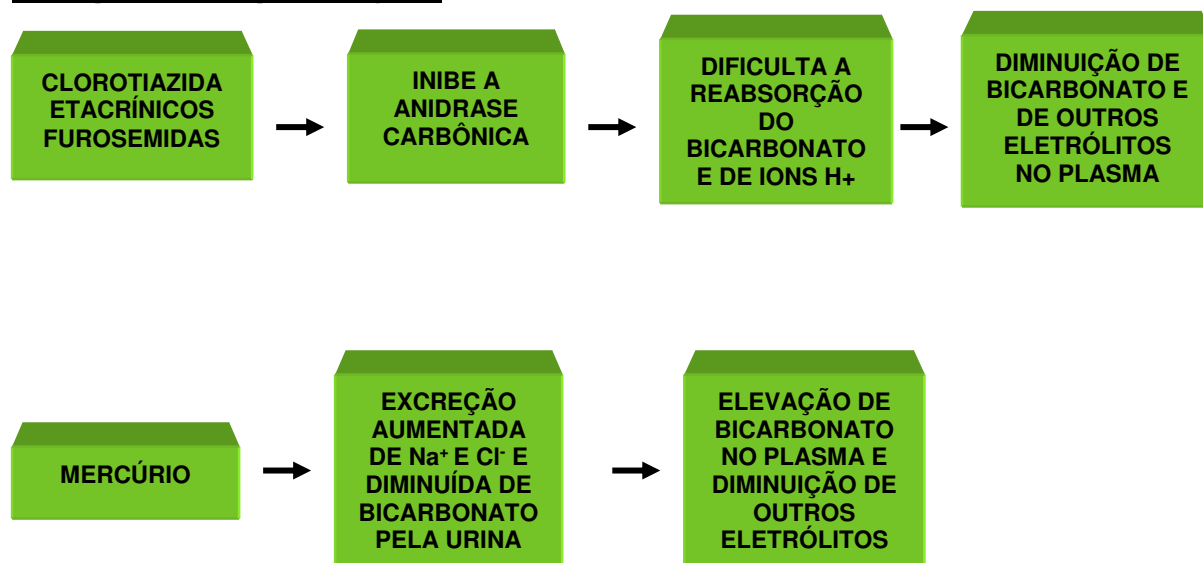
MEDICAÇÕES DIURÉTICAS

O uso de medicamentos diuréticos produz um quadro laboratorial típico exemplificado no sumário laboratorial. Algumas drogas que têm por base a clorotiazida (CLT) por exemplo, têm ação inibidora sobre a anidrase carbônica e, dessa forma, dificultam tanto a reabsorção do bicarbonato quanto a excreção de íons de hidrogênio através dos túbulos renais. O uso dessas drogas resulta num quadro clínico muito parecido com a acidose tubular renal, com diminuição do bicarbonato e de outros eletrólitos do plasma.

Por outro lado, as drogas diuréticas que têm por base o mercúrio (MER) causam a excreção urinária em larga escala de sódio e cloretos, diminuindo, portanto, seus níveis plasmáticos. O mecanismo dessa excreção ainda não está definitivamente esclarecido. Os pacientes que usam esse tipo de diurético tem dificuldade de reabsorver o sódio com bicarbonato nos túbulos proximais e, por essa razão, o bicarbonato plasmático se torna elevado. Essa elevação induz à perda de cloretos – déficit de ânions – e resulta em alcalose metabólica.

Os outros medicamentos diuréticos, especialmente os derivados de etacrínicos e furosemidas têm quadros fisiopatológicos semelhantes à da clorotiazida.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Avaliações Laboratoriais

Sódio:	Diminuído (CLT e MER)
Potássio:	Diminuído (CLT e MER)
Bicarbonato:	Diminuído (CLT) – Aumentado (MER)
Cloreto:	Diminuído (CLT e MER)
Volume sanguíneo:	Diminuído (CLT e MER)
Sódio na urina:	Aumentado (CLT e MER)
Potássio na urina:	Aumentado (CLT e MER)
pH da urina:	Normal ou Aumentado (CLT) – Diminuído (MER)
Volume da urina:	Aumentado (CLT e MER)

5 – DOENÇAS QUE ALTERAM AS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (OU SÉRICAS)

INTRODUÇÃO

As técnicas mais avançadas de identificação de proteínas indicam que no plasma humano existem cerca de 100 diferentes tipos de proteínas plasmáticas. Entretanto, na rotina usual de quase todos os laboratórios as proteínas plasmáticas são avaliadas em dois grupos: albuminas e globulinas (tabela 4). As análises desses dois grupos de proteínas que atendem ao interesse médico são efetuadas por técnicas bioquímicas que fornecem a concentração de **proteínas totais** em g/dL e por técnicas eletroforéticas ou cromatográficas que fracionam as diferentes proteínas do plasma e os resultados são apresentados em valores relativos (%) e absolutos (g/dL). Por fundamentos estritamente técnicos, especialmente para evitar a interferência do fibrinogênio nas avaliações quantitativas e nos fracionamentos eletroforéticos ou cromatográficos, é aconselhável usar o plasma “coagulado” ou soro, pois assim o fibrinogênio é consumido no processo de coagulação transformando-se em fibrina.

Tabela 4 – Principais proteínas plasmáticas de interesse clínico.

GRUPO	PROTEÍNAS ESPECÍFICAS
Albuminas	Albumina e Pré-albumina
Globulinas	Alfa-1: orosomucóide, α_1 antitripsina e α lipoproteína.
	Alfa-2: α_2 macroglobulina, haptoglobina, α_1 antitripsina, globulina insolúvel e pré-beta lipoproteína.
	Beta: Transferrina, hemopexina, beta lipoproteína.
	Gama: Imunoglobulinas: IgA, IgM e IgG, Complemento e proteína C reativa.

METABOLISMO NORMAL

Ingestão – As proteínas entram em nosso corpo por meio da alimentação e no sistema digestório sofrem a hidrólise em aminoácidos no estômago e no intestino delgado. Para ocorrer esse processo de fragmentação protéica há a ação direta do ácido hidrocloreídrico e de pepsina no estômago, bem como de enzimas pancreáticas (tripsina, quimotripsina e carboxipeptidase) e enzimas intestinais (aminopeptidase) no intestino delgado. Cerca de 95% das proteínas da dieta são completamente degradadas em aminoácidos e somente uma pequena parte de polipeptídeos intermediários pode ser absorvida ou excretada pelas fezes.

Absorção – Os aminoácidos provenientes da degradação protéica são rapidamente absorvidos pelo intestino delgado e, geralmente, não são excretados pelas fezes.

Produção – Após a absorção, os aminoácidos são transportados pelo sangue para o fígado, sistema retículo endotelial e para todas as outras células do corpo onde ocorre síntese de proteínas. Das proteínas circulantes no sangue, a albumina, as alfa e beta-globulinas, a protrombina e o fibrinogênio, são formados no fígado. As gama-globulinas não são exclusivamente de origem hepática, mas são sintetizadas em todo o tecido reticuloendotelial do corpo humano. Uma pessoa com 70 quilos de peso produz e degrada cerca de 15 a 20 gramas de proteínas plasmáticas por dia, mantendo um equilíbrio dinâmico. Assim, uma pessoa adulta requer, em média, 0,5 grama de proteína por quilo de peso, por dia, incluindo certos aminoácidos essenciais.

Transporte e Funções – Uma vez sintetizadas, as proteínas plasmáticas são distribuídas pela corrente sanguínea para desempenhar suas diversas funções metabólicas. Normalmente, há de 6 a 8 gramas de proteínas plasmáticas por 100ml de sangue que contêm 3,2 a 5 gramas de albumina; 0,7 a 1,3 gramas de alfa-globulinas; 0,6 a 1,1 gramas de beta-globulinas; e 0,7 a 1,5 gramas de gama-globulinas. Essas proteínas têm muitas funções úteis no corpo, servindo inclusive como substância nutritiva para os tecidos na ocorrência de carência protéica. Além disso, atuam como tampões para o equilíbrio ácido-básico. Outra de suas importantes funções é a regulação da distribuição de água no organismo; essa atividade é realizada inicialmente pela albumina, que é responsável por cerca de 80% da pressão oncótica do plasma humano. A pressão oncótica é também

conhecida por pressão osmótica coloidal e indica a pressão exercida pela albumina através da membrana celular. Essa pressão ajuda a transferência de água e solutos para o interior da célula. As proteínas desempenham, também, importante atividade no transporte de lipídeos plasmáticos, vitaminas, esteróides, hormônios tireóideos, metais (ferro, cobre, etc.) e certas enzimas. Especificamente, as gama-globulinas contêm todos os anticorpos importantes, enquanto o fibrinogênio, protrombina e outras proteínas plasmáticas, participam da coagulação sanguínea. Finalmente, a proteína C reativa que é fracionada eletroforéticamente na região da gama globulina, é sintetizada no fígado e se caracteriza como excelente marcador não-específico que se eleva em resposta da fase aguda em situações provocadas por lesão tecidual causada por infecção, infarto ou malignidade (câncer).

Armazenamento – Diferentemente das gorduras, as proteínas não podem ser transferidas para qualquer tipo especial de célula. Entretanto, todas as células do organismo, particularmente aquelas do fígado, rim e intestinos, possuem proteínas lábeis que podem ser metabolizadas durante a desnutrição, fato que permite a manutenção energética do organismo por determinado período de tempo.

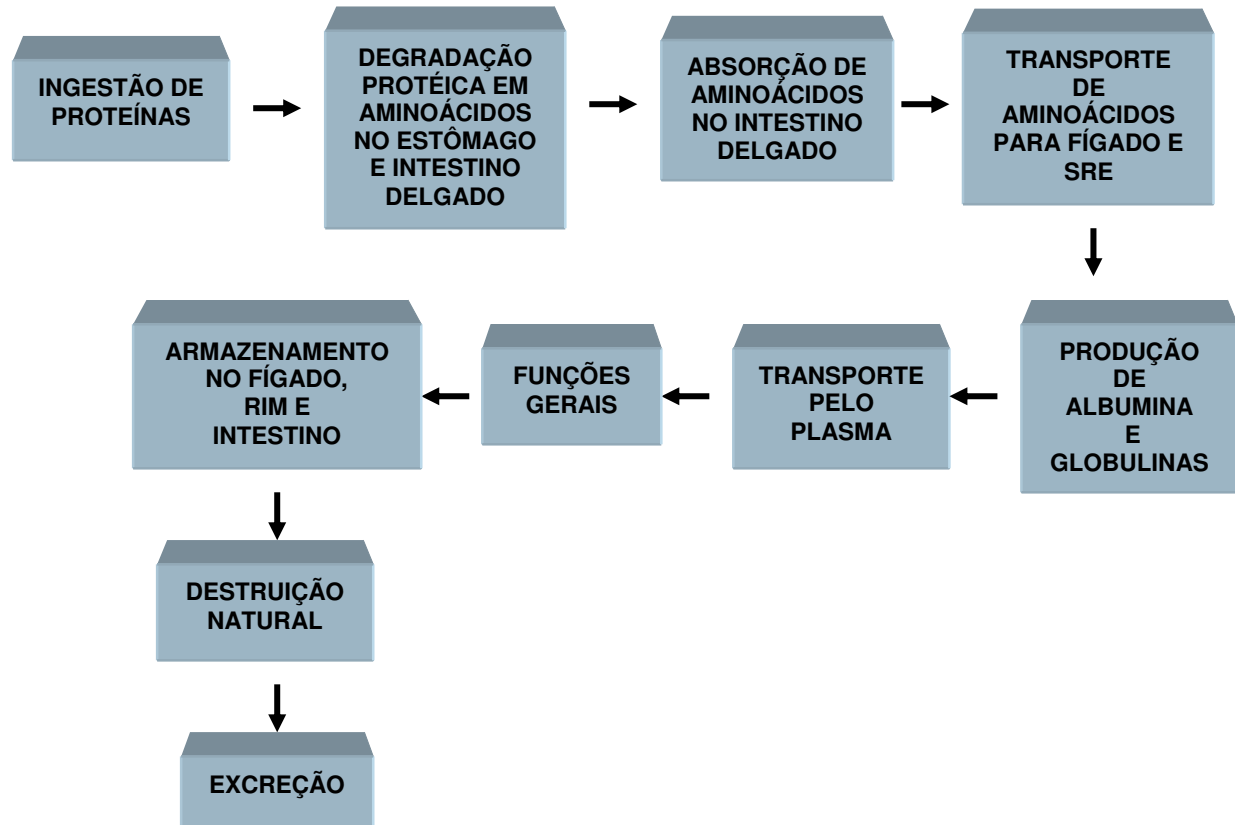
Destruição – As proteínas plasmáticas podem ser degradadas em aminoácidos por enzimas no fígado, os quais serão utilizados pelo organismo na produção de algumas substâncias essenciais, por exemplo: hormônios, enzimas, purinas ou pirimidinas; e também participam na formação de novas células. Os aminoácidos são utilizados para formar determinadas substâncias muito importantes, entre as quais se destacam o ácido pirúvico (formado a partir da alanina) e o ácido alfa-cetoglutâmico (sintetizado a partir do ácido glutâmico) que são introduzidos no ciclo de Krebs. Os produtos finais do catabolismo protéico são: uréia, dióxido de carbono, água, ácido úrico, fosfato e creatinina.

Excreção – Somente uma mínima quantidade de proteínas e aminoácidos é excretado normalmente, o restante é filtrado através dos glomérulos e reabsorvido quase que completamente. Entretanto, aminoácidos e proteínas aparecem na urina em várias condições patológicas. A degradação de produtos de proteínas (uréia, dióxido de carbono, água, etc.) é excretada através da urina e dos pulmões.

Regulação – As proteínas, inclusive as plasmáticas, são quebradas constantemente em aminoácidos e re-sintetizadas a seguir. Todos os fatores que atuam nesse equilíbrio ainda não são conhecidos, mas entre eles se sabe que fazem parte os

aminoácidos provenientes de alimentos e de certos hormônios (hormônios de crescimento, corticosteróides, andrógenos, tireóide e insulina).

Sinopse Metabólica



AVALIAÇÃO LABORATORIAL

As proteínas plasmáticas são estudadas em sangue coletado sem anticoagulante e, dessa forma, separa-se o soro. As proteínas plasmáticas podem ser avaliadas de forma integral – ou proteínas totais, por meio de métodos bioquímicos (turbidimetria, floculação, química seca), imunológicos ou por ultracentrifugação. Quando se quer avaliar os componentes específicos das proteínas – ou frações de proteínas, se utiliza com maior frequência os métodos eletroforéticos em gel de agarose, acetato de celulose ou eletroforese capilar.

A determinação das proteínas é de grande auxílio na avaliação do estado nutricional e da presença de doenças sistêmicas agudas ou crônicas.

A dosagem isolada de proteínas totais tem pouco valor, já que a alteração em uma das frações pode ser compensada por alteração oposta de outra fração, por exemplo: no processo inflamatório agudo há diminuição da albumina e elevação da alfa-2 globulina, sem que o valor de proteínas totais esteja alterado. Entretanto, há casos específicos em que o valor de proteínas totais tem utilidade médica como são os casos de significativas elevações no mieloma múltiplo, ou na diminuição acentuada que ocorre nos estados graves de desnutrição, na síndrome nefrótica, etc.

As dosagens bioquímicas das frações albumina e gama globulina auxiliam na orientação diagnóstica em alterações sistêmicas com diminuição de albumina, como nos estados carenciais (subnutrição), perdas renais, distúrbios intestinais e hepáticos; ou nas elevações de gama globulina que ocorrem nas gamopatias (mieloma múltiplo, doença de Waldestron) e nos processos infecciosos crônicos.

O fracionamento eletroforético das proteínas plasmáticas, juntamente com a dosagem de proteínas totais, oferece um quadro completo, muitas vezes específico para determinadas patologias e outras vezes como excelente marcador biológico para o acompanhamento do estado clínico do paciente. A eletroforese padrão para proteínas plasmáticas nos oferece o fracionamento básico de cinco frações: albumina, alfa-1, alfa-2, beta e gama globulinas.

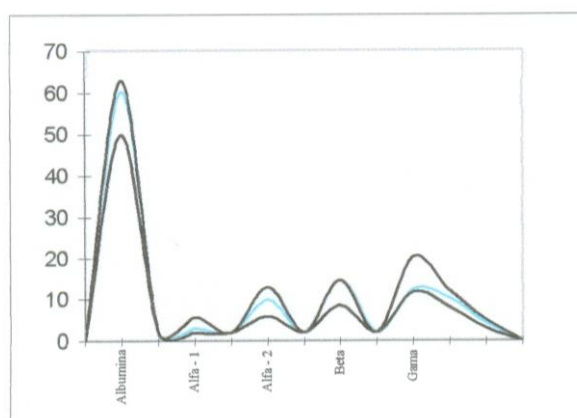
Os valores médios de proteínas totais e frações estão apresentados na tabela 5.

Tabela 5 – Valores médios normais (mínimo e máximo) das concentrações das proteínas plasmáticas avaliadas no soro. Proteínas totais e frações.

Proteínas*	%	g/dL
Totais	100	6,0 a 8,0
Albumina	50,0 a 63,0	3,2 a 5,5
Alfa-1	2,5 a 5,7	0,2 a 0,4
Alfa-2	5,8 a 13,0	0,5 a 0,9
Beta	8,5 a 14,7	0,6 a 1,1
Gama	11,8 a 20,2	0,7 a 1,5

(*) Os valores relativos e absolutos apresentam ligeiras variações entre diferentes reagentes bioquímicos e tipos de eletroforeses.

Interpretação do traçado eletroforético – Na maior parte das condições patológicas que envolvem as proteínas plasmáticas, as alterações abrangem não somente uma determinada proteína mas um grupo razoavelmente amplo dos componentes protéicos. Assim, as análises eletroforéticas mantêm uma posição de considerável utilidade clínica quando as análises específicas de suas frações são confrontadas com as avaliações médicas. Para se fazer a correta interpretação dos resultados obtidos no traçado eletroforético é necessário ter conhecimento dos seus valores normais (tabela 5).



Traçado eletroforético das proteínas séricas com os limites mínimos e máximos da normalidade.

Imunoglobulinas – As imunoglobulinas são anticorpos específicos compostos por glicoproteínas e estão presentes no plasma e nos líquidos orgânicos. No plasma, quando fracionadas eletroforeticamente, compõem o grupo das gama globulinas, mas podem também ser detectadas na região de beta globulinas. Até alguns anos atrás a identificação das imunoglobulinas se fazia por meio de imunoeletroforese. Atualmente há métodos imunológicos mais rápidos e sensíveis como: imunoturbidimetria, eletroquimioluminescência, radioimunoensaio e Elisa, capazes de quantificar com sensibilidade as imunoglobulinas IgA, IgE, IgD, IgG e IgM. Cada uma dessas imunoglobulinas tem concentrações e funções diferentes em nosso organismo, conforme mostra a tabela 6.

Tabela 6 – Característica das imunoglobulinas humana.

Tipo	Concentração	Função Principal	Método
Ig G *	70 a 75%	Resposta imune secundária	IMT
Ig M	5 a 10%	Combate às infecções	IMT
Ig A	10 a 15%	Primeira linha de defesa	IMT
Ig D	< 1%	Receptores para Ag em Linfócito B	IEF
Ig E	< 0,5%	Imunidade ativa em alergias	EQL

IMT: imunoturbidimetria; IEF: imunoeletroforese; EQL: eletroquimioluminescência.

* A IgG tem cinco sub-grupos – IgG1 a IgG5.

DOENÇA RELACIONADA À DIETA REDUZIDA DE PROTEÍNAS

DESNUTRIÇÃO GRAVE

A diminuição significativa da ingestão de proteínas e outros nutrientes interfere na síntese das proteínas plasmáticas com notável diminuição das concentrações de albumina e das globulinas. Outros testes complementares são necessários para obter maiores informações sobre o estado nutricional de um paciente desnutrido. Entre as análises usuais destacam-se o hemograma, especialmente a série vermelha, urinálise, glicose sanguínea, colesterol, ácido úrico e creatinina. Além desses exames, outros testes específicos podem determinar a gravidade da desnutrição, com destaques para ferritina, ferro sérico, vitamina B₁₂ e ácido fólico.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Proteínas

Proteínas totais:	Diminuída
Albumina:	Diminuída
Globulinas:	Diminuída
Alfa-1:	Diminuída
Alfa-2:	Diminuída
Beta:	Diminuída
Gama:	Diminuída

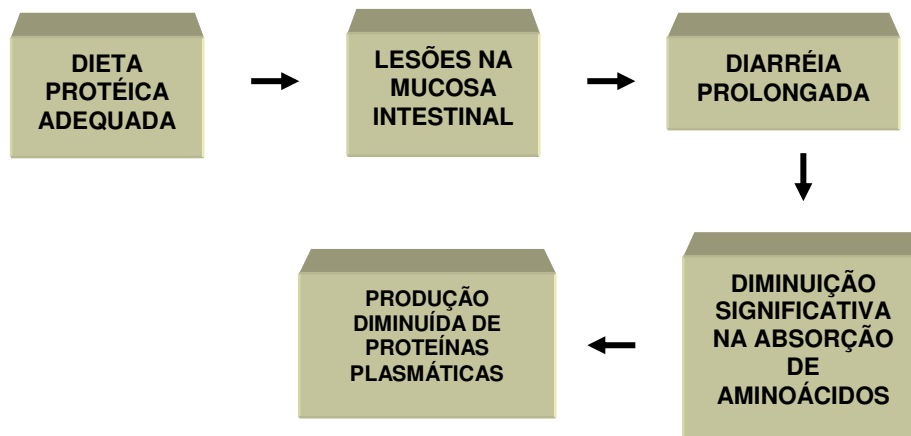
DOENÇAS RELACIONADAS À PERDA PROTÉICA

As perdas protéicas se revelam no exame laboratorial por meio da dosagem de proteínas totais e do fracionamento eletroforético. Nessas situações são visíveis as diminuições das proteínas totais e de várias de suas frações. Por essa razão é possível fazer a distinção entre as condições patológicas que causam a perda protéica e daquela induzida por processos secundários. Na perda protéica por via intestinal ocorre a diminuição conjunta da albumina e de todas as frações de globulinas. Por outro lado, na queimadura e na síndrome nefrótica as perdas de proteínas não são uniformes.

PERDA GASTROINTESTINAL

A excessiva perda gastrointestinal de albumina, juntamente com outras proteínas séricas, tem sido observada em diversas alterações gastrointestinais, como são os casos de diarreia prolongada, síndrome da mal absorção, lesões da mucosa do intestino delgado (doença celíaca) ou esteatorréia causada por pancreatite crônica, entre outras. Dessa forma, a perda de proteínas por meio da excreção de fezes é muito significativa e, conseqüentemente, interfere na oferta de aminoácidos para a síntese de proteínas. Em outros casos, a albumina pode ser perdida devido a uma patologia secundária da própria mucosa intestinal, ou pela perda direta do plasma através dos intestinos como ocorre nas doenças inflamatórias intestinais. Todas essas perdas protéicas podem ser moderadas ou graves e há situações em que são acompanhadas de subnutrição, fato que induz, além da hipoproteïnemia generalizada, uma marcante diminuição de albumina e transferrina.

Sinopse Fisiopatológica



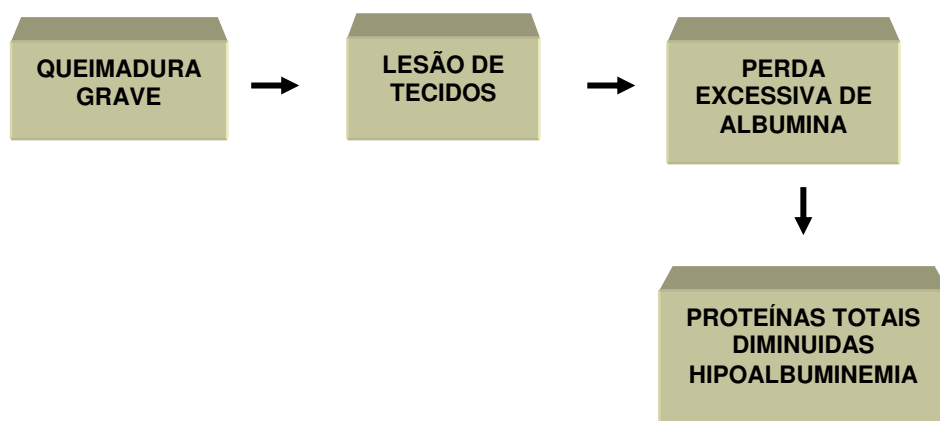
Sumário das Dosagens de Proteínas

Proteínas totais:	Diminuída
Albumina:	Diminuída
Globulinas:	Diminuída
Alfa-1:	Diminuída
Alfa-2:	Diminuída
Beta:	Diminuída
Gama:	Diminuída

QUEIMADURAS GRAVES

Em pacientes com queimaduras graves pode ocorrer evidente diminuição de albumina sérica. Da mesma forma como ocorre em outras condições, a hipoalbuminemia é sintomática, havendo o envolvimento de vários fatores. Um desses fatores, certamente o mais importante, é a perda excessiva de albumina por infiltração do plasma nas áreas lesadas pela queimadura. A explicação para esse fato é que a pele, apesar de representar cerca de 6% do peso de uma pessoa, contém entre 30 a 40% da albumina extravascular.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Proteínas

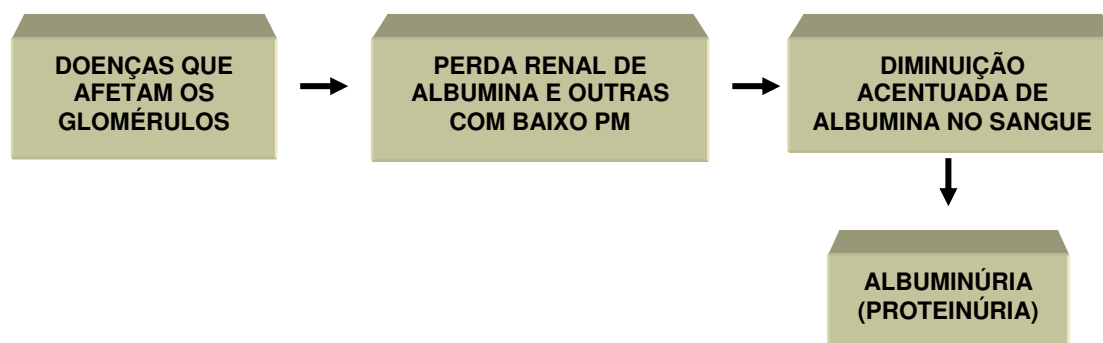
Proteínas totais:	Diminuída
Albumina:	Muito Diminuída
Globulinas:	Diminuída
Alfa-1:	Normal ou Aumentada (V.R.)
Alfa-2:	Normal ou Aumentada (V.R.)
Beta:	Diminuída ou Normal (V.R.)
Gama:	Diminuída

V.R.: Valor relativo

SÍNDROME NEFRÓTICA

A síndrome nefrótica se caracteriza por sinais e sintomas manifestados pela perda de grande volume de albumina pelos rins, fato que se manifesta por hipoproteinemia, edema, lipidúria, hiperlipemia e proteinúria. Essas manifestações advêm de várias doenças diferentes, notadamente a glomerulonefrite, amiloidose, diabetes mellitus, lupus eritematoso e outras doenças do colágeno. Assim, além da perda de albumina e outras proteínas de baixo peso molecular (ex.: transferrina e alfa 1 – antitripsina) observa-se, por outro lado, a retenção de algumas proteínas de grande peso molecular (ex.: α_2 macroglobulinemia, IgM e lipoproteínas). Por essa razão, o fracionamento eletroforético apresenta a globulina alfa-2 muito elevada em contraste com o decréscimo de albumina e gama globulina. Eventualmente a fração beta globulina também pode estar elevada.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Proteínas

Proteínas totais:	Diminuída
Albumina:	Muito diminuída
Globulinas:	Diminuída ou normal
Alfa-1:	Diminuída
Alfa-2:	Muito aumentada (V.R.)
Beta:	Normal ou aumentada (V.R.)
Gama:	Diminuída

Obs.: Excessiva excreção de proteína pela urina (>7,0g/dL)

DOENÇAS RELACIONADAS A HEPATOPATIAS

O fígado é o órgão em que ocorre a síntese de albumina, e situações patológicas que interferem na sua estrutura e no seu metabolismo afetam o nível de albumina no organismo. Entretanto, pelo fato do fígado ter considerável capacidade regenerativa, somente nos casos em que houve avançado grau de lesão hepatocelular a concentração de albumina se torna significativamente diminuída. Dessa forma, os três problemas hepáticos que alteram o perfil das proteínas séricas são:

- 1) Doenças crônicas do fígado, com destaque à cirrose hepática, que se manifesta com marcante elevação de IgG e IgM associada à diminuição da albumina e transferrina.
- 2) Hepatite viral aguda, com elevações de IgG e IgM.
- 3) Destruição biliar, geralmente associada à elevação de C4 e beta lipoproteínas.

CIRROSE HEPÁTICA

A cirrose está entre as dez principais causas de óbito no mundo ocidental. Grande parte dos casos de cirrose se deve ao abuso de álcool (60-70%), hepatites virais (10%), doenças biliares (5 a 10%) e sobrecarga de ferro (5%) entre outras causas de menor importância. Todas as formas iniciais de cirrose podem ser clinicamente assintomáticas. Ao se tornar sintomática as manifestações clínicas são inespecíficas pois se caracterizam pela perda de apetite, perda de peso, fraqueza, osteoporose e, na forma avançada, debilitação expressiva. O metabolismo hepático se torna comprometido pelo desarranjo estrutural do seu parênquima, alterando o funcionamento maciço das células hepáticas. Por essas razões a síntese de albumina diminui enquanto, ao mesmo tempo, ocorre uma superatividade do sistema reticuloendotelial, especificamente das células plasmáticas (linfócitos B), que resulta no aumento da concentração de gama globulina. Na cirrose alcoólica há variáveis graus de incorporação de frações protéicas da beta globulina na região de gama fato

que no fracionamento eletroforético se mostra pela fusão das frações beta-gama. Por outro lado, na cirrose biliar, a albumina permanece normal nos estágios iniciais embora ocorra acentuada hipergamaglobulinemia e hiperbetaglobulinemia.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Proteínas

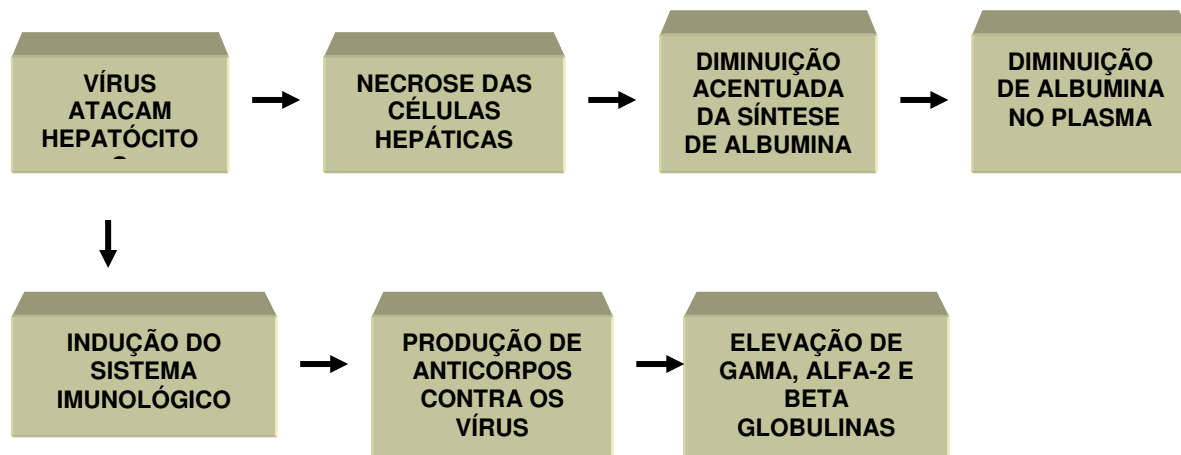
Proteínas totais:	Normal ou Aumentada
Albumina:	Diminuída
Globulinas:	Elevada
Alfa-1:	Normal
Alfa-2:	Normal ou diminuída
Beta:	Aumentada (*)
Gama:	Aumentada (*)

* pode ocorrer fusão beta-gama em uma só fração eletroforética.

HEPATITES VIRAIS

Os vírus ao atacarem as células hepáticas induzem a sua falência metabólica e as tornam necróticas. Nesse estado de progressiva desestabilização biológica, as células hepáticas se tornam incapazes de sintetizar albumina. Por essa razão a albumina diminui sensivelmente no plasma sanguíneo. Ao mesmo tempo ocorre elevação de globulinas plasmáticas devido à resposta imunológica e produção de anticorpos específicos contra os vírus da hepatite. As globulinas alfa-2 e beta também se elevam. As alterações da concentração plasmática da albumina ocorrem no início do estado icterico, atingindo a hipoalbuminemia ao longo de 8 a 16 dias. Geralmente, observa-se a normalização da síntese de albumina quando seu nível sérico atinge valores padrões entre cinco e seis semanas após o início da hepatite. O prolongamento da hipoalbuminemia além de seis semanas é sugestivo de necrose maciça, hepatite crônica ou cirrose pós-necrótica. Nessas complicações a albumina plasmática apresenta importante significado no prognóstico do paciente, capaz, inclusive, de supor a extensão do processo destrutivo das células hepáticas. A hipergamaglobulinemia ocorre geralmente precedendo a icterícia, atingindo os valores máximos entre 8 a 10 dias após a doença ter sido diagnosticada. O retorno da concentração de gama globulina aos níveis de normalidade demora entre três e quatro meses. É importante destacar que a concentração de gama globulina é um excelente marcador da gravidade e progressão da doença.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Proteínas

Proteínas totais: Normal ou **Aumentada**

Albumina: **Diminuída**

Globulinas: **Aumentada**

Alfa-1: Normal

Alfa-2: **Aumentada**

Beta: **Aumentada** ou Normal

Gama: **Aumentada**

ALTERAÇÕES DAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS NOS PROCESSOS INFLAMATÓRIOS

A maior parte das proteínas plasmáticas participa da resposta inflamatória, dada a frequência desse processo fisiopatológico nas mais diversas patologias. Essas proteínas participam com grande evidência laboratorial na fase inflamatória aguda e que pode durar de 24 horas a uma semana. Nesse processo destaca-se a diminuição de albumina e o aumento das globulinas, em especial das frações alfa-1 e alfa-2. Na realidade o que ocorre são alterações dos componentes protéicos que compõem a alfa-1 globulina (alfa-1 anti-tripsina e alfa-1 glicoproteína ácida) e alfa-2 globulina (haptoglobina, alfa-1 antiqumotripsina, ceruloplasmina) além do fibrinogênio, proteína C e complemento C (todos na região de gama globulina).

Na fase inflamatória aguda, geralmente as imunoglobulinas permanecem no limite da normalidade, entretanto, se verifica a elevação de suas frações à medida que ocorre a cronificação do processo inflamatório. Alguns quadros que se diferenciam das alterações acima apresentadas podem ser úteis na conclusão do diagnóstico, como por exemplo a **proteína C reativa**. Essa proteína é um dos mais sensíveis e precoces marcadores de processos inflamatórios da fase aguda, pois se torna aumentada, com exceção das infecções virais.

INFLAMAÇÃO AGUDA

A rápida destruição de tecidos que ocorre nos processos inflamatórios agudos se caracteriza por resposta bioquímica localizada (ativação do complemento) e pela resposta da imunidade celular efetuada pela mobilização de neutrófilos, monócitos e células dendríticas (fagócitos, em geral). Essa resposta imunológica induz o aumento na síntese de proteínas, especialmente de imunoglobulinas que compõem a região de gama globulina. As evidências clínicas e laboratoriais que estão associadas à inflamação aguda são:

- febre, resultante da liberação de substâncias tóxicas que estimulam o sistema nervoso central.

- hemossedimentação acelerada devido ao aumento das globulinas alfa-1 e alfa-2 e do fibrinogênio.
- leucocitose, devido à atividade fagocítica
- proteínas da fase aguda aumentadas, pelo acúmulo da proteína C-reativa, alfa-2 macroglobulina, ceruloplasmina, alfa-1 antitripsina e haptoglobina.

A elevação da concentração das proteínas da fase aguda é observada nas seguintes doenças:

- a) infecções agudas: causadas por bactérias ou parasitas;
- b) traumas: físicos, químicos ou cirúrgicos;
- c) insuficiência cardíaca;
- d) coma metabólico: uremia, choque, etc.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Proteínas

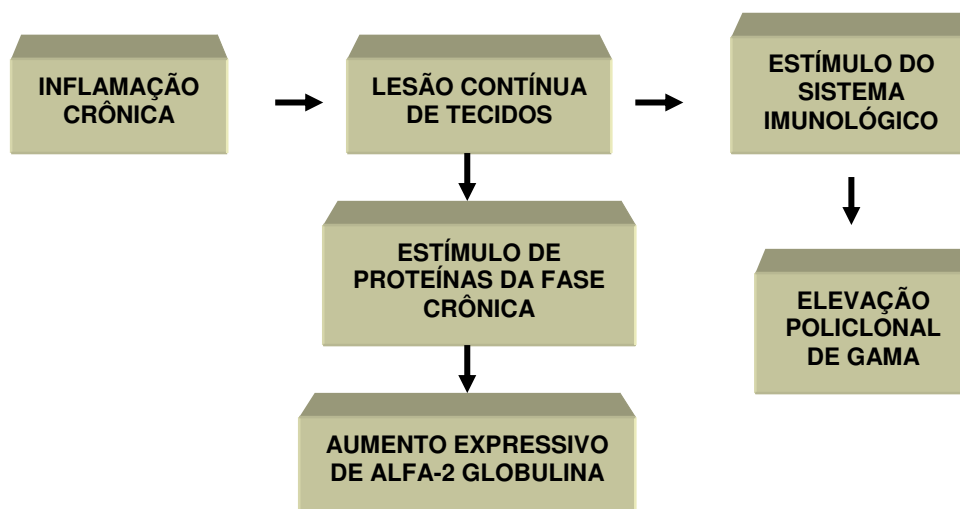
Proteínas totais:	Normal / Aumentada
Albumina:	Diminuída
Globulinas:	Aumentada
Alfa-1:	Aumentada
Alfa-2:	Aumentada
Beta:	Normal ou Aumentada
Gama:	Normal ou Aumentada

INFLAMAÇÃO CRÔNICA

A inflamação crônica está associada com o aumento de algumas proteínas conhecidas por “proteínas da fase crônica”. Eletroforeticamente, a resposta do organismo frente à inflamação crônica pode ser vista pelo aumento da alfa-2 globulina e discreto aumento da beta globulina, fato que ocorre devido à elevação do complemento. A albumina pode estar discretamente diminuída e a fração gama elevada tem distribuição policlonal. As proteínas da fase crônica podem estar alteradas nas seguintes doenças:

- infecções crônicas (brucelose, tuberculose, etc)
- alergias
- câncer
- doenças auto-imunes

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Proteínas

Proteínas totais:	Normal ou Aumentada
Albumina:	Diminuída
Globulinas:	Aumentada
Alfa-1:	Aumentada
Alfa-2:	Aumentada
Beta:	Normal ou Aumentada
Gama:	Aumentada

ALTERAÇÕES GENÉTICAS DAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

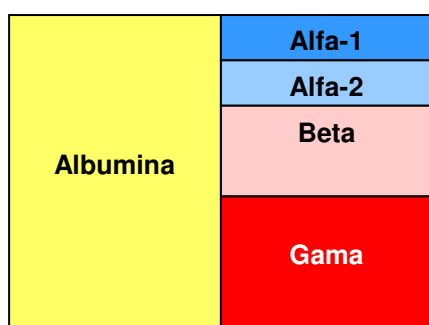
As alterações genéticas que envolvem os genes para síntese de albumina e globulinas podem ter causas hereditárias ou adquiridas durante a gestação (congenita). Essas alterações geralmente ocorrem no sentido de diminuir a síntese de proteínas e entre as doenças que se destacam apresentaremos três, quais sejam: disproteinemia familiar idiopática, hipogamaglobulinemia e deficiência de Alfa-1 antitripsina.

DISPROTEINEMIA FAMILIAR IDIOPÁTICA

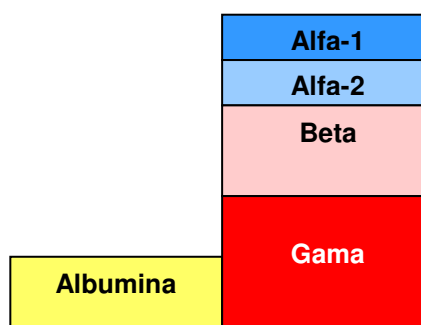
Nessa condição há acentuado decréscimo na síntese de albumina com conseqüente diminuição dessa proteína no plasma. Por outro lado, as globulinas que continuam sendo sintetizadas normalmente se apresentam com valores relativos elevados quando comparadas com a albumina.

Sinopse Fisiopatológica

Genes normais para albumina e globulinas



Gene deficiente para albumina e normal para globulinas



Sumário das Dosagens de Proteínas

Proteínas totais:	Diminuída
Albumina:	Diminuída (VA e VR)
Globulinas:	Aumentada (VR)
Alfa-1:	Aumentada (VR)
Alfa-2:	Aumentada (VR)
Beta:	Aumentada (VR)
Gama:	Aumentada (VR)

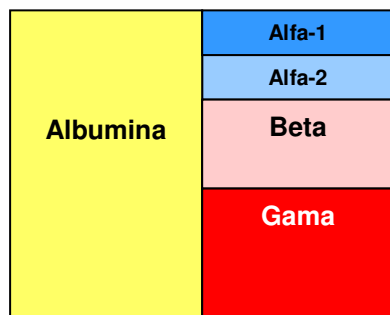
Obs.: VA: valor absoluto; VR: valor relativo.

HIPOGAMAGLOBULINEMIA

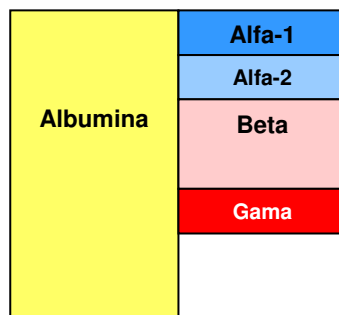
A diminuição da concentração gama globulina se deve ao decréscimo da síntese de uma ou mais imunoglobulinas, fato que decorre das imunodeficiências como é o caso da síndrome de Wiskott Aldrich, ou da hipoglobulinemia infantil ligada ao cromossomo X e da hipoglobulinemia transitória. A diminuição da síntese de gama globulinas pode ser, também, de causa seletiva, por exemplo: deficiência seletiva das cadeias leves “kapa” ou “lambda”. A maioria dessas alterações que resultam em hipogamaglobulinemia é de causa hereditária e, por isso, se manifesta desde a infância. Outras deficiências de imunoglobulinas são adquiridas principalmente na fase adulta e podem ser secundárias à leucemia, doença de Hodgkin e gamopatias monoclonais, e finalmente há as hipogamaglobulinemias causadas por terapia imuno-supressivas. O preciso diagnóstico requer análises imunológicas para se conhecer o(s) tipo(s) de imunoglobulina(s) envolvida(s).

Sinopse Fisiopatológica

Genes normais para albumina e globulinas

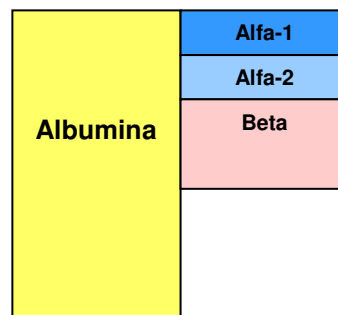


Gene gama deficiente
Demais genes normais



Hipogamaglobulinemia

Gene gama ausente.
Demais genes normais



Agamaglobulinemia

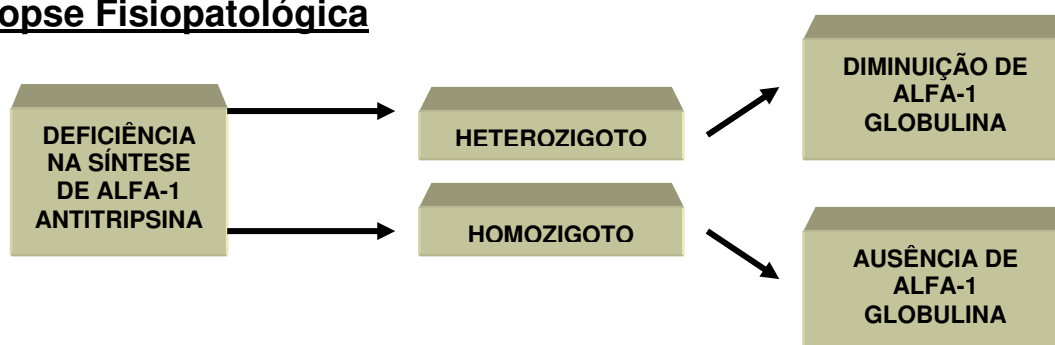
Sumário das Dosagens de Proteínas

Proteínas totais:	Normal ou Diminuída
Albumina:	Normal ou Aumentada
Globulinas:	Diminuída
Alfa-1:	Normal
Alfa-2:	Normal
Beta:	Normal
Gama:	Muito diminuída ou ausente (agamaglobulinemia)

DEFICIÊNCIA DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

Há duas causas que induzem a deficiência de alfa-1 antitripsina: a hereditária e a adquirida. A deficiência de origem hereditária se manifesta nas formas homozigota e heterozigota. Aproximadamente 95% da população tem concentrações de alfa-1 antitripsina variáveis entre 200 e 400mg/dL. Na forma heterozigota há brusca queda da concentração de alfa-1 antitripsina em 30 a 50% dos níveis normais. Na forma homozigota a deficiência varia conforme o grupo étnico, mas geralmente a concentração dessa proteína representa apenas 10 a 15% da concentração padrão. Essa condição é observada em 3 a 5% da população mundial e os portadores homozigotos têm predisposição ao enfisema pulmonar, cirrose hepática, insuficiência pancreática e outras anormalidades. A deficiência adquirida pode ser encontrada em pacientes com doenças hepáticas ou síndrome nefrótica grave. A avaliação por meio da eletroforese mostra ausência total ou acentuada diminuição da fração alfa-1 globulina. Porém o diagnóstico preciso se faz por meio de dosagem bioquímica específica ou imunológica de alfa-1 antitripsina.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Proteínas

Proteínas totais:	Normal
Albumina:	Normal
Globulinas:	Normal
Alfa-1:	Diminuída ou ausente
Alfa-2:	Normal
Beta:	Normal
Gama:	Normal

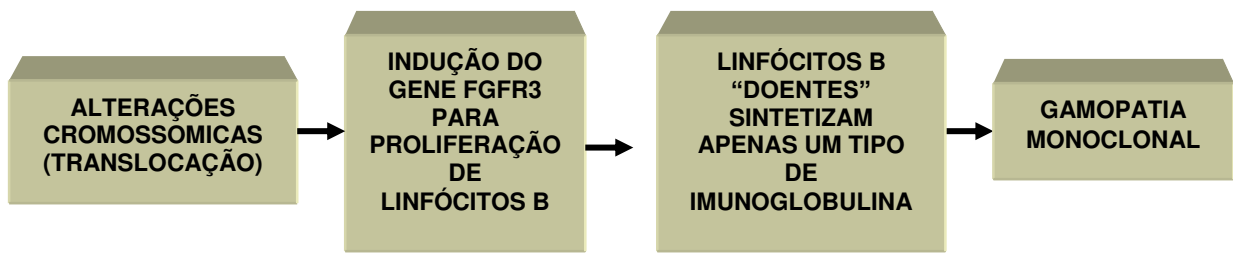
GAMOPATIAS MONOCLONAIS

As gamopatias monoclonais representam doenças provenientes de alterações da síntese de imunoglobulinas, consistindo de uma proliferação de linfócitos B e plasmócitos. Essas células sintetizam de forma descontrolada um ou dois tipos de imunoglobulinas por meio da exarcebação reprodutiva de um clone celular (monoclonal) ou de dois clones (biclonal). O mieloma múltiplo é o tipo mais comum de gamopatia monoclonal. Um outro tipo de gamopatia monoclonal, porém de rara frequência, é a macroglobulinemia de Waldenstrom que produz excessiva quantidade de IgM.

MIELOMA MÚLTIPLO

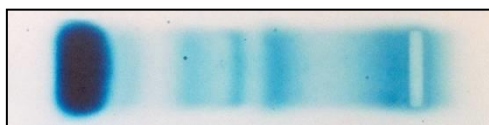
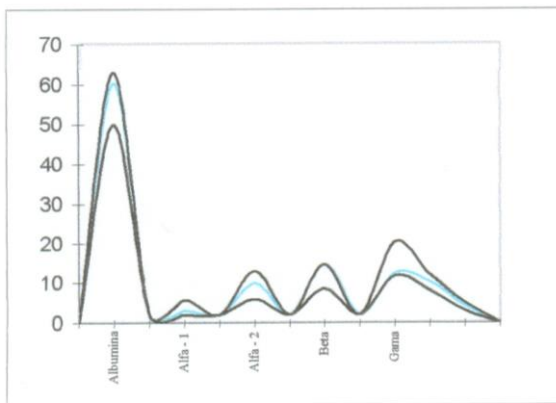
Uma das principais características obtidas em análise laboratorial do soro de paciente com mieloma múltiplo é o fracionamento eletroforético do tipo monoclonal, com a visão de uma fração muito densa, na região da gama globulina. Ocasionalmente essa fração densa, muitas vezes com intensidade igual ou maior que a albumina, se posiciona na região de beta ou de alfa-2 globulina. Para esses pacientes se faz necessário o uso de técnicas imunológicas (imunoeletroforese ou dosagens específicas de imunoglobulinas) para se saber qual o tipo de imunoglobulina que está induzindo à elevação de gama globulina. Muitas vezes é possível supor qual o tipo de imunoglobulina causadora do mieloma múltiplo em eletroforese de proteínas de alta resolução. Nessas eletroforeses a IgG migra na região gama, a IgA migra na região pré-gama (entre beta e gama) e a IgM migra na região de beta. A imunoglobulina mais comum em mieloma é a IgG em 2/3 dos casos, seguida da IgA em 1/3; a IgM é raríssima e a IgD também já foi descrita em casos muito raros. Um teste urinário conhecido por proteinúria de Bence-Jones está presente em 2/3 dos casos e se deve à passagem de cadeias leves “livres” através da filtração glomerular para serem excretadas na urina. Vários outros exames auxiliares (mielograma, radiografia, hemossedimentação, cálcio, uréia e creatinina) são fundamentais para o diagnóstico e acompanhamento dessas doenças.

Sinopse Fisiopatológica

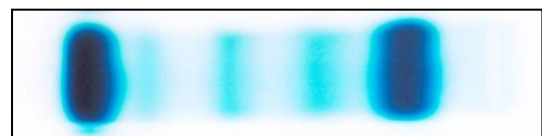
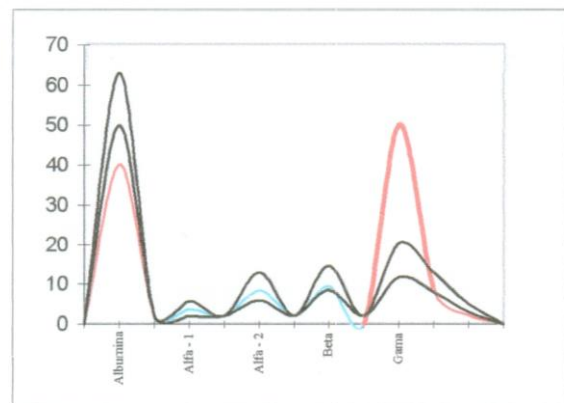


Sumário das Dosagens de Proteínas

Proteínas totais:	Normal ou Aumentada
Albumina:	Diminuída
Globulinas:	Aumentada
Alfa-1:	Normal
Alfa-2:	Normal
Beta:	Normal
Gama:	Aumentada (pico monoclonal)



Normal



Mieloma Múltiplo

6 – DOENÇAS QUE ALTERAM A CREATINA FOSFOQUINASE (CPK), TRANSAMINASES (TGO/TGP) E DESIDROGENASE LÁCTICA (DHL)

INTRODUÇÃO

É do conhecimento biológico que cada uma das reações químicas que ocorrem em nosso organismo é mediada por proteínas específicas conhecidas por **enzimas**. Muitas dessas enzimas são consumidas durante as reações e a intensidade do consumo pode ser avaliada quantitativamente por métodos laboratoriais. Entre as centenas de enzimas que catalisam as reações químicas e atividades metabólicas em nosso organismo, destacam-se três: as transaminases, desidrogenase láctica e creatina fosfoquinase.

TRANSAMINASES OU AMINOTRANSFERASES

Essas enzimas catalisam a transferência do grupo amina ($-NH_3$) de um aminoácido para o alfa-cetoglutarato, formando cetoácido e ácido glutâmico. Duas dessas enzimas, a transaminase oxalacética-glutâmica (TGO) atualmente conhecida por **aspartato aminotransferase (AST)** e a transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) atualmente conhecida por **alanina aminotransferase (ALT)** são muito úteis na prática clínica. Ambas estão amplamente distribuídas nos tecidos, notadamente naqueles com alta atividade metabólica, como são os casos do coração, fígado, músculo e cérebro. Uma pequena quantidade dessas enzimas é derramada no plasma sanguíneo, determinando as suas concentrações normais. Especificamente a **aspartato aminotransferase (AST) ou TGO** está presente no citoplasma e mitocôndrias e, portanto, sua elevação indica um comprometimento celular mais intenso. No caso do hepatócito, esse fato se revela por uma elevação por tempo mais prolongado nas hepatites virais agudas e uma elevação seletiva nos casos de

hepatites alcoólicas, metástases hepáticas e necroses medicamentosas e isquêmicas. Elevações de TGO (AST) são comuns no infarto agudo do miocárdio entre 6 e 12 horas após a lesão, retornando ao normal após 4 dias. Elevações discretas ocorrem nos infartos pulmonar e renal, presença de grandes tumores, traumas dos músculos esqueléticos, hepatite por drogas, AVC, anemias hemolíticas e mononucleose infecciosa. A **alanina aminotransferase** (ALT) ou TGP tem sua origem predominantemente citoplasmática, fazendo com que se eleve rapidamente após a lesão hepática, tornando-a sensível marcador da lesão celular hepática, especialmente em patologias com necrose do hepatócito (hepatites virais, mononucleose, citomegalovírus e hepatite medicamentosa). Aumentos discretos de sua concentração ocorrem em miocardite, infarto agudo do miocárdio e traumas da musculatura esquelética.

DESIDROGENASES LÁCTICA (DHL)

Esse grupo de enzimas catalisa o final da reação da fase anaeróbica do metabolismo dos carboidratos. Atuam na redução do ácido pirúvico para o ácido láctico na ausência relativa de oxigênio, e na reação reversa do ácido pirúvico para o ácido láctico, na presença de oxigênio. Da mesma forma que as aminotransferases ou transaminases, as desidrogenases lácticas estão amplamente distribuídas pelos tecidos, principalmente rim, fígado, coração, músculos e eritrócitos. Quando células e tecidos são destruídos ocorre a liberação de DHL no sangue. Por essa razão, valores de DHL elevados no plasma podem indicar a ocorrência de lesões ou falhas teciduais. As desidrogenases lácticas são compostas por cinco isoenzimas designadas por DHL₁ a DHL₅ e a concentração de cada uma delas nos diferentes órgãos pode dar certa especificidade; por exemplo: as DHL₁ e DHL₂ são mais comuns no plasma, coração, rins e cérebro; a DHL₃ é quase inespecífica pois encontra-se equilibradamente distribuída em vários tecidos e órgãos; a DHL₅ está mais concentrada no fígado e músculo esquelético, conforme mostra a tabela 7.

Tabela 7 – Distribuição percentual das isoenzimas DHL no plasma e órgãos humanos.

Distribuição (%)	DHL₁	DHL₂	DHL₃	DHL₄	DHL₅
Plasma (*)	25	35	20	10	10
Coração	40	35	20	5	0
Rim	35	30	25	10	0
Cérebro	25	35	30	10	0
Pulmão	5	10	35	35	15
Tireóide	5	10	30	30	25
Bexiga	5	10	40	35	10
Útero	5	20	50	20	5
Intestino	5	30	45	10	10
Baço	5	15	30	30	20
Fígado	0	5	10	15	70
Músculo	0	0	10	30	60

* a avaliação laboratorial se faz no soro.

CREATINA FOSFOQUINASE (CPK)

A creatina fosfoquinase (CPK) também é conhecida por creatinoquinase (CK) e se encontra com vasta distribuição tissular, com importante atividade reguladora do metabolismo intracelular dos tecidos contráteis. Assim, está presente principalmente na musculatura esquelética, no tecido cardíaco e no cérebro. Por essa razão a determinação da concentração de CPK (ou CK) no diagnóstico do infarto do miocárdio, doenças do músculo esquelético (ex.: distrofia muscular) e lesões cerebrais é muito importante. Por meio do fracionamento eletroforético é possível identificar três isoenzimas caracterizadas por CK-BB, CK-MB e CK-MM, no qual as letras M e B significam músculo e brain (cérebro). Por essa razão as suas distribuições são bem diferenciadas (tabela 8).

Tabela 8 – Distribuição percentual das isoenzimas CK-BB, CK-MB e CK-MM em diferentes tecidos.

Distribuição (%)	CK-BB	CK-MB	CK-MM
Músculo esquelético	0	1	99
Miocárdio	1	22	77
Cérebro	97 – 98	2 - 3	0
Estômago, íleo e cólon	96	0	4

A faixa de referência para CPK ou CK total é muito ampla, variando com a idade, estatura, atividade física e volume de massa muscular.

DETERMINAÇÃO LABORATORIAL E VALORES DE NORMALIDADE

Para efeito de unificar os termos e as siglas na análise das avaliações laboratoriais, consideraremos o seguinte:

- a) Transaminases – TGO e TGP
- b) Desidrogenases láctica – DHL
- c) Creatina fosfoquinase – CPK e CK-MB

Transaminases – alguns métodos para a determinação dessas enzimas baseiam-se na formação de cor entre o piruvato ou o oxaloacetato e a dinitrofenilidrazina. Há métodos mais sensíveis que são realizados por meio de cinética enzimática, com transformação de NADH em NAD cujo resultado se estabelece por medida da atividade máxima. Os valores de referência dependem da procedência do kit, porém, em geral, a **TGO** varia de 5 a 34 U/L e a **TGP** de 6 a 37 U/L.

Desidrogenases láctica (DHL) – os métodos usados avaliam a cinética da transformação do piruvato a lactato em que se estabelece a medida da atividade máxima. Os valores de referência dependem da procedência do kit e a DHL em pessoas acima de 12 anos varia de 95 a 225 U/L. A atividade é maior em RN e na primeira infância.

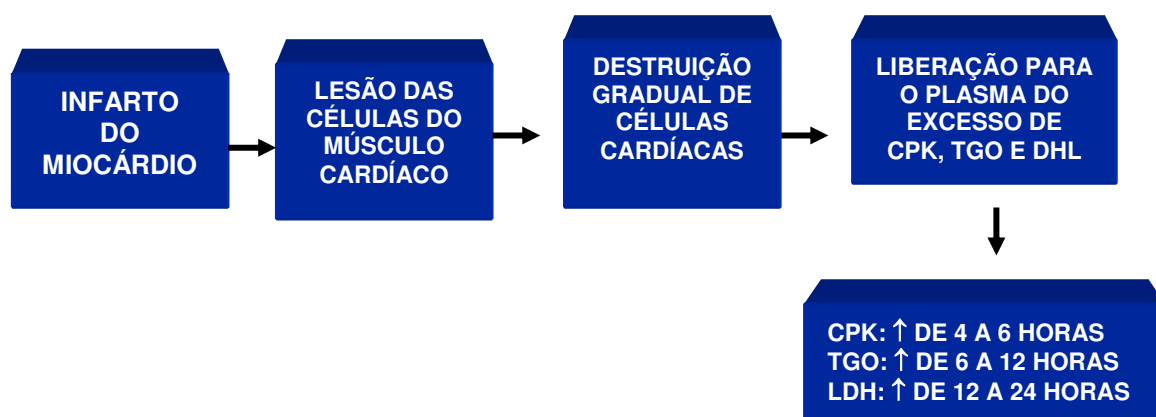
Creatina fosfoquinase – CPK – o método usual determina a cinética da transformação de creatina fosfato em creatina + ATP. As frações de CPK (CK-BB,

CK-MB e CK-MM) são fracionadas por eletroforese ou avaliadas por meio imunológico usando anticorpos monoclonais. Os valores normais de CPK variam de 15 a 160 U/L em homens e de 15 a 30 U/L em mulheres. O valor normal de CK-MB é abaixo de 16 U/L.

INFARTO DO MIOCÁRDIO

As lesões celulares e necrose que ocorrem no infarto do miocárdio despejam excessiva quantidade de transaminases (TGO) e desidrogenase láctica no plasma sanguíneo. Como resultado ocorre a elevação dos níveis dessas duas enzimas além da creatina-fosfoquinase. Há, inclusive, sensível correlação entre a extensão do infarto e o grau de elevação das enzimas. A CPK ou CK se eleva nas primeiras 4 a 6 horas e é mais específica; a TGO se eleva um pouco mais tarde (6 a 12 horas após o infarto) e diminui para os valores de normalidade entre 4 e 7 dias; a DHL eleva-se ainda mais tarde (12 a 24 horas após o infarto) e diminui gradualmente após uma ou duas semanas. Especificamente a CK-MB é um marcador mais sensível, pois enquanto a CK total pode estar normal no período precoce pós-infarto (± 2 horas), a CK-MB apresenta sua elevação gradual a partir de 2 horas após o infarto.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Avaliações Laboratoriais

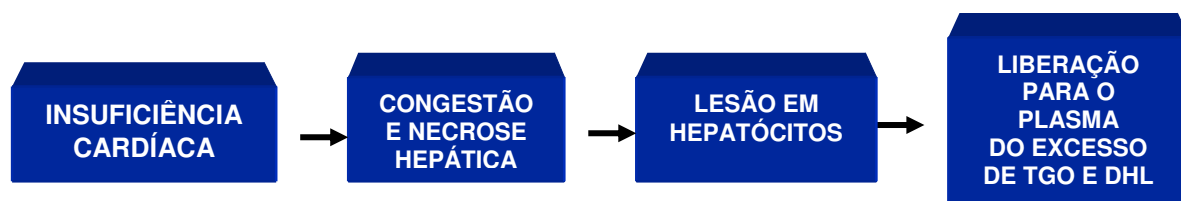
TGO:	Aumentada (++)
TGP:	Normal
CPK:	Aumentada (*) (++)
CK-MB:	Aumentada (*) (++)
DHL:	Aumentada (++)

* avaliação usual; ++: muito aumentada

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca está associada com a elevação acentuada da TGO que aparentemente se deve à congestão e à necrose hepática. Os níveis de DHL aumentam com menor intensidade enquanto que a CPK está normal, e este fato ajuda a distinguir a insuficiência cardíaca do infarto do miocárdio.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Avaliações Laboratoriais

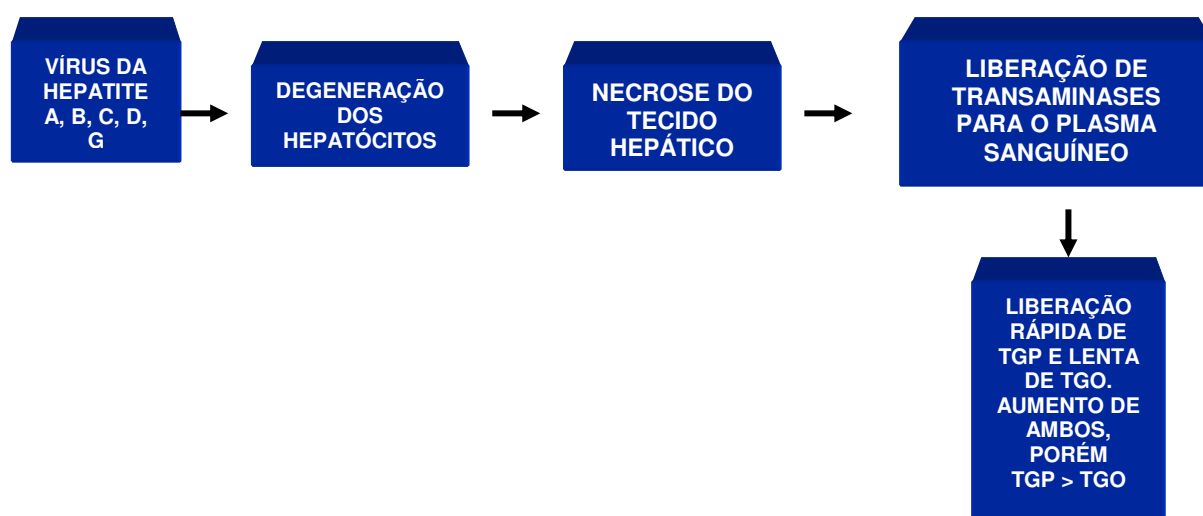
TGO:	Aumentada (++)
TGP:	Normal
CPK:	Normal
DHL:	Aumentada

++: muito aumentada

HEPATITES VIRAIS

Nas hepatites a necrose das células hepáticas libera expressiva quantidade de transaminases no sangue, especialmente a glutâmico-pirúvica ou TGP. Os níveis séricos de DHL e CPK geralmente estão normais, porém em caso de degeneração do parênquima hepático a DHL pode estar aumentada. As elevações acentuadas das transaminases são flutuantes, geralmente oscilando entre uma a dez vezes o limite máximo normal. As elevações **não estabelecem** uma relação direta com o grau de destruição, mas acredita-se que sejam um reflexo da reação celular ao processo da degradação tecidual, por si muito variável nas diferentes fases da infecção. Essas alterações caracterizadas por aumento das concentrações de TGO e TGP são constantes nas hepatites A, B, C, D e G.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Avaliações Laboratoriais

TGO:	Aumentada	(a)
TGP:	Aumentada	(++) (b)
CPK:	Normal	
DHL:	Normal ou Aumentada	

(++): Muito aumentada. Geralmente a relação TGP/TGO é TGP>TGO.

(a): Aumento lento; (b) aumento rápido.

DOENÇAS DO MÚSCULO ESQUELÉTICO

As doenças do músculo esquelético incluem: distrofia muscular progressiva, trauma muscular e outras doenças associadas à degeneração celular. Situações que cursam com necrose elevam as transaminases, especialmente a TGO, bem como a desidrogenase láctica, porém a CPK se caracteriza por expressivo aumento às custas da CK-MM, cuja fração está quase toda na musculatura esquelética.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Avaliações Laboratoriais

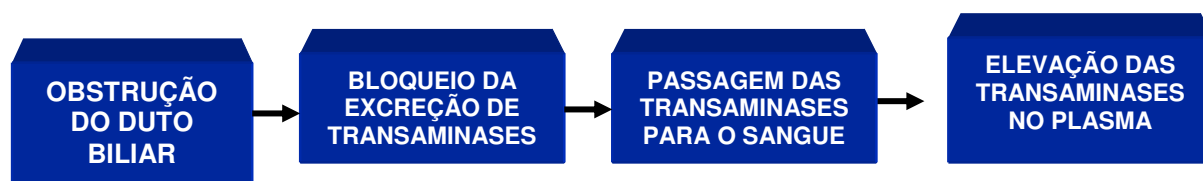
TGO:	Aumentada
TGP:	Normal ou Aumentada
CPK:	Aumentada (++)
DHL:	Aumentada

++: muito aumentada

OBSTRUÇÃO BILIAR EXTRA HEPÁTICA

Essa condição patológica pode ocorrer devido ao carcinoma de pâncreas, ampola de Vater ou uma simples obstrução do duto biliar por cálculos biliares. Todas essas doenças cursam com elevação apenas de transaminases; CPK e DHL permanecem em níveis normais. A DHL poderá estar aumentada somente se estiver associada a alguma malignidade (ex.: câncer). A elevação das transaminases ocorre devido ao fato da sua excreção estar bloqueada pela obstrução do duto biliar. Os níveis elevados de transaminases são bem menores em relação aos que observados na hepatite e permanecem estáveis em suas concentrações durante a obstrução. A pancreatite aguda e o uso de morfina como atenuante da dor podem elevar a concentração de transaminases.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Avaliações Laboratoriais

TGO:	Aumentada
TGP:	Aumentada
CPK:	Normal
DHL:	Normal

7 – DOENÇAS QUE ALTERAM O ÁCIDO ÚRICO

INTRODUÇÃO

O ácido úrico é um elemento químico proveniente da degradação de ácidos nucleicos (DNA e RNA) e, dessa forma, sua quantificação permite avaliar as patologias que afetam o metabolismo do DNA ou RNA. Especificamente representa o produto final do metabolismo das purinas que pode ser liberado no sangue (plasma) e excretado na urina; uma mínima quantidade de ácido úrico é secretado no estômago e intestinos. Assim, a determinação de ácido úrico pode ser útil não somente para identificar certas doenças, mas também para auxiliar na diferenciação do diagnóstico de várias doenças.

METABOLISMO NORMAL

Produção – o ácido úrico é o produto final do catabolismo das purinas (adenina e guanina). É formado principalmente no fígado a partir da xantina pela ação da enzima xantina oxidase; outros locais importantes na produção de ácido úrico são a medula óssea e músculos. As purinas na forma exógena, obtidas da dieta, são absorvidas na forma de nucleotídeos através da mucosa intestinal. As purinas de fonte endógena são sintetizadas a partir de pequenos fragmentos (CO_2 , NH_3 e glicina) e usadas anabolicamente para a produção de ácidos nucleicos – elementos fundamentais para a composição de DNA e reprodução celular. Dessa forma, o ácido úrico é produzido por meio das fontes exógena e endógena em uma série de reações químicas e enzimáticas. Por fim, dietas ricas em proteínas e ácidos nucleicos, como também o elevado consumo de álcool, induzem à maior produção de ácido úrico.

Transporte – após ter sido produzido, o ácido úrico passa para a corrente sanguínea. Há diferença na concentração do ácido úrico entre os sexos; os homens têm entre 15 e 20% mais ácido úrico que as mulheres. Por outro lado em crianças, a concentração é menor e persiste até a puberdade.

Estoque – após ter sido sintetizado, o ácido úrico fará parte de um “pool” que não é metabolizado, pois há contínua renovação das substâncias contendo purinas, e quantidades constantes de ácido úrico são formadas e excretadas. Esse “pool” representa cerca de 1,2 grama de ácido úrico no organismo.

Excreção – a principal via de excreção de ácido úrico é o rim. Quase todo o ácido úrico excretado pelos glomérulos é reabsorvido pelos túbulos proximais; pequenas quantidades são secretadas pelos túbulos distais e excretados na urina. Uma comparação entre os níveis de ácido úrico da urina e do plasma não é capaz de indicar se a quantidade excretada está relacionada com a filtrada. Outra via de excreção de ácido úrico é a mucosa gastrointestinal, em que mais de 1/3 do total da excreção diária pode ocorrer diretamente da secreção que ocorre no interior dos intestinos.

DETERMINAÇÃO LABORATORIAL E VALORES DE NORMALIDADE

A determinação se faz por métodos químicos que induzem a oxidação do ácido úrico e produzem o composto alantoina. Entre as formas de quantificar pode-se usar métodos colorimétricos, polarográficos e cromatografia (HPLC).

Os valores de referência para ácido úrico são os seguintes:

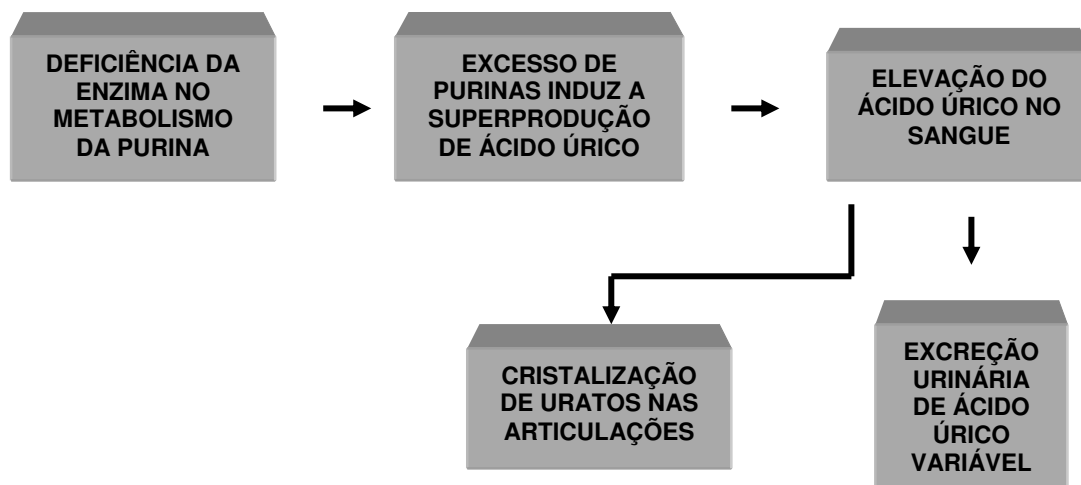
Ácido úrico	Homens	Mulheres
Soro	3,5 a 7,5 mg/dL	2,6 a 6,0 mg/dL
Urina de 24h	250 a 750 mg/dL	

Obs.: Há variações de valores entre diferentes métodos e reagentes.

GOTA

A gota é o nome que se dá a um conjunto de manifestações clínicas desencadeado pela excessiva elevação do ácido úrico – hiperuricemia. É marcada por ataques transitórios de artrite aguda iniciada pela cristalização de uratos dentro e em volta das juntas. A gota primária representa 90% dos casos e se deve a defeitos de enzimas que participam do metabolismo das purinas. Por essa razão o excesso de purinas induz a superprodução de ácido úrico que pode ter excreção normal, aumentada ou diminuída. A gota secundária representa 10% dos casos e está associada a doenças que elevam a produção de ácidos nucleicos, como por exemplo as leucemias, erros inatos do metabolismo e insuficiência renal crônica. Nas duas primeiras situações há excessiva produção de ácido úrico com aumento da concentração no sangue e elevação da excreção urinária. Na insuficiência renal crônica há um progressivo aumento de ácido úrico no sangue causado pela redução da sua excreção através da urina.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Ácido Úrico

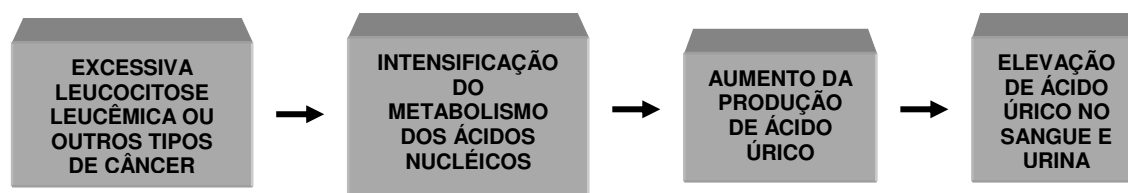
Ácido úrico no soro: **Aumentado**
Ácido úrico na urina: Normal* ou **Aumentado**

*geralmente associado a insuficiência renal crônica.

LEUCEMIA

As leucemias que cursam com aumento da produção de leucócitos se caracterizam por utilização acelerada de ácidos nucleicos. Por essa razão há a intensificação do metabolismo das purinas, fato que induz o aumento da produção de ácido úrico. O ácido úrico é liberado para o sangue em altas concentrações e, conseqüentemente, sua excreção urinária também está aumentada. Outras doenças mielo e linfoproliferativas (ex.: policitemia vera, mieloma múltiplo, linfomas) e vários tipos de câncer, produzem o mesmo quadro metabólico e laboratorial.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Ácido Úrico

Ácido úrico no soro: **Aumentado**

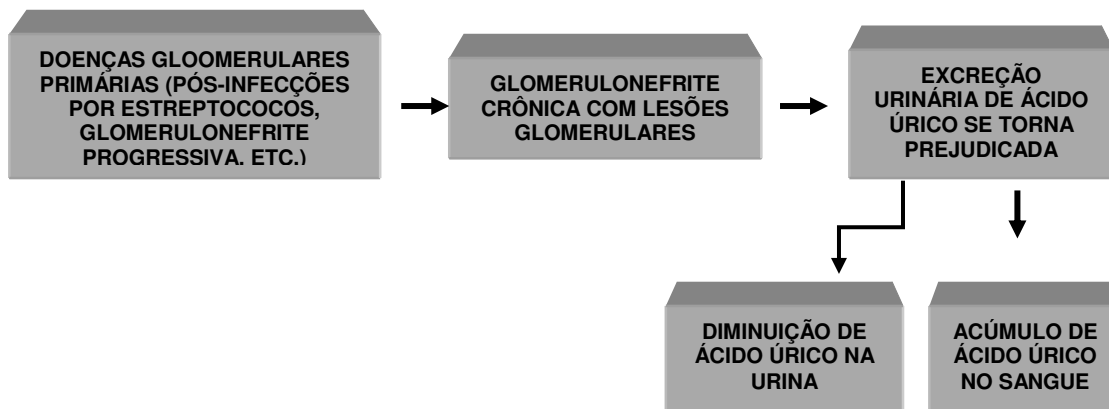
Ácido úrico na urina: **Aumentado**

GLOMERULONEFRITE CRÔNICA

A glomerulonefrite crônica cursa com as características clínicas da insuficiência renal crônica, sem que haja prejuízo das atividades fisiológicas dos glomérulos. Por essa razão há redução na excreção urinária de ácido úrico e, conseqüentemente, há o acúmulo desse composto no sangue.

Quadro fisiopatológico similar é observado na nefrite tóxica, doenças do colágeno e glomeruloesclerose diabética.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Ácido Úrico

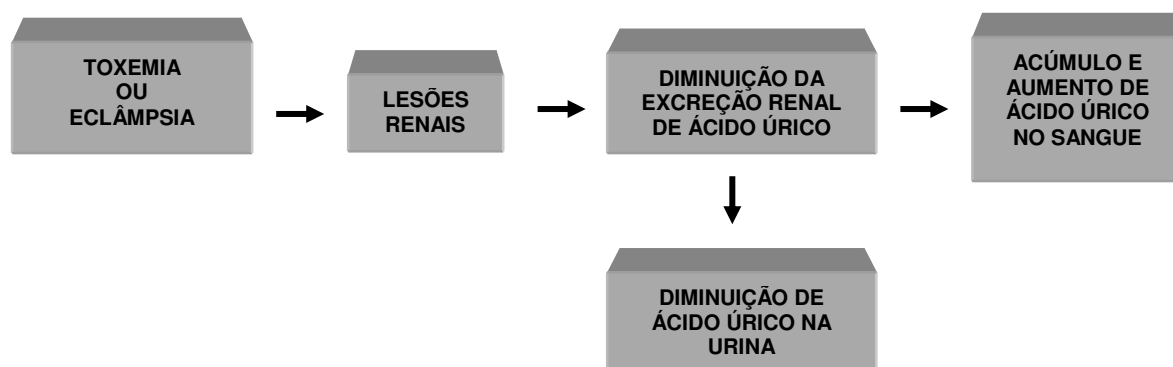
Ácido úrico no soro: **Aumentado**

Ácido úrico na urina: **Diminuído**

TOXEMIA DA GESTAÇÃO (ECLÂMPSIA)

O termo toxemia da gestação se refere a um conjunto de sintomas caracterizados por hipertensão, proteinúria e edema (pré-eclâmpsia). Ocorre em cerca de 6% das gestantes, geralmente no último trimestre. Pacientes com eclâmpsia pode desenvolver coagulação intravascular disseminada, com lesões no fígado, rim, coração, placenta e, às vezes, no cérebro. Os eventos que causam a toxemia ainda são desconhecidos. Na sequência desse estado patológico a excreção renal de ácido úrico está diminuída e, assim, há acúmulo e elevação do ácido úrico no sangue. A concentração de uréia no sangue desses pacientes geralmente está normal e essa constatação auxilia a diferenciação entre a toxemia da gestação em relação a outras condições tóxicas e inflamatórias do rim, como ocorre, por exemplo, na glomerulonefrite.

Sinopse Fisiopatológica



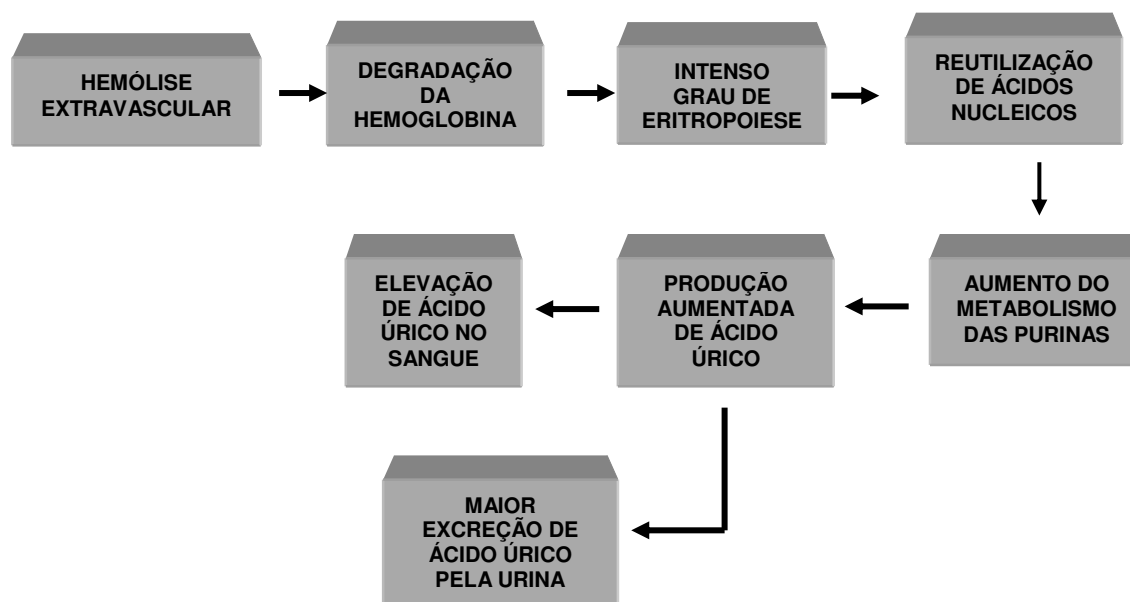
Sumário das Dosagens de Ácido Úrico

Ácido úrico no soro: **Aumentado**
Ácido úrico na urina: **Diminuído**

ANEMIAS HEMOLÍTICAS

As anemias hemolíticas crônicas que cursam com intenso grau de eritropoiese estimulam a reutilização de ácidos nucleicos provenientes da degradação da hemoglobina e, por isso, induzem o metabolismo das purinas com a elevação de ácido úrico no sangue. Da mesma forma ocorre maior excreção de ácido úrico por meio da urina. Entre os principais tipos de anemias hemolíticas com essas características destacam-se a anemia falciforme e a talassemia maior.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Ácido Úrico

Ácido úrico no soro: **Aumentado**

Ácido úrico na urina: **Aumentado**

8 – DOENÇAS QUE ALTERAM A GLICOSE

INTRODUÇÃO

A glicose é essencial para a função energética do metabolismo celular, notadamente dos eritrócitos e neurônios. Em condições normais a glicose sanguínea é mantida em concentrações apropriadas por meio de vários mecanismos regulatórios, com importante participação dos hormônios insulina e glucagon. A principal alteração do metabolismo ocorre no diabetes, fato que exige o acompanhamento da concentração da glicose sanguínea para evitar complicações principalmente de natureza vascular. O controle da glicose se faz por meio da avaliação da glicemia de jejum e pós-prandial, bem como por meio da concentração da hemoglobina glicosilada.

O diagnóstico das alterações metabólicas da glicose depende da demonstração de alterações na concentração de glicose no sangue. Dessa forma, as alterações podem estar relacionadas com: a) aumento da glicose sanguínea (hiperglicemia); b) redução da glicose sanguínea (hipoglicemia); c) concentração normal ou diminuída da glicose sanguínea acompanhada de excreção urinária de açúcares redutores diferentes da glicose, causada por erro inato do metabolismo da glicose.

METABOLISMO NORMAL

Ingestão – a glicose é obtida por meio da ingestão de amido, dextrina ou outros carboidratos que compõem importante parcela da dieta. No trato gastrointestinal essas substâncias são degradadas pela ação da enzima ptialina, ácido hidrocloreídrico, amilase pancreática, lactase e outras enzimas.

Absorção – a glicose é absorvida através do intestino delgado por processo de difusão ativa e passiva. Normalmente, essa absorção se faz de forma completa. A exata natureza do processo de difusão ativa ainda não é bem conhecida, porém admite-se que a glicose seja fosforilada pelas células intestinais e introduzidas na

corrente sanguínea com o auxílio de uma fosfatase. A absorção é influenciada favoravelmente pela ação dos hormônios adrenocorticol e tireóideo, bem como pelo complexo de vitamina B. A insulina não tem importância no processo de absorção.

Transporte – a glicose é transportada pelo sangue em concentrações normais que variam entre 70 a 99 mg/dL quando avaliada em jejum recomendado. Após uma refeição contendo carboidratos, a elevação da glicose é rapidamente controlada da seguinte forma: a) pelo fígado, que remove 70% da glicose transportada via circulação porta; b) pela liberação de insulina pelas células beta do pâncreas, possibilitam a captação da glicose pelos tecidos periféricos; c) pela inibição da liberação do glucagon que atua na glicogenólise; d) por outros hormônios (adrenalina; hormônios do crescimento e da tireóide; glicocorticóides) e enzimas; e) outros mecanismos de controle que regulam o nível de glicose no sangue.

Armazenamento – a glicose é inicialmente armazenada no fígado sob a forma de glicogênio, bem como nos músculos e em menor extensão em outros tecidos, onde cerca de 300 a 500 gramas estão estocadas no indivíduo adulto. O glicogênio hepático retorna rapidamente ao sangue como glicose sob ação da fosforilase hepática e glicose-6-fosfato à medida da necessidade orgânica. A glicose pode ser transformada em gordura e armazenada no tecido adiposo. Há também a glicose livre extracelular, que participa do “pool” de armazenamento.

Produção – o fígado é o principal órgão onde se produz a glicose. Ele converte outros açúcares, como a galactose, em glicose. Também converte o ácido láctico em glicogênio e, posteriormente, o transforma em glicose sob ação da epinefrina. O fígado, ainda, pode converter gordura e proteína em glicose (gliconeogênese) por meio do ciclo de Krebs e essa transformação é influenciada pelos hormônios adrenocorticotróficos (ACTH).

Destruição – quase toda a glicose ingerida é eventualmente metabolizada para dióxido de carbono e água, com liberação de ATP e produtos intermediários que fornecem energia ao organismo. Muitas enzimas influenciam o catabolismo aeróbico e anaeróbico da glicose, com destaque para a tiamina (vit. B₁) e ácido pantotênico. A insulina, hormônio protéico produzido pelas células beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas, estimula a captação da glicose livre pelas células que compõem os tecidos adiposo e muscular. Sua ação consiste na transformação de glicose em glicogênio (glicogenose) ou em gordura para armazenamento.

Excreção – a glicose é filtrada através dos glomérulos, porém quase todo o volume é reabsorvido pelos túbulos proximais. Em urina coletada durante 24 horas o conteúdo de glicose é de 0,50 a 0,75 grama. Se a glicose sanguínea exceder 170mg/dL haverá aumento da glicose excretada pela urina (glicosúria).

Regulação – a marcante constância da glicemia em indivíduos com metabolismo normal da glicose depende de vários fatores homeostáticos, dos quais o mais importante é o fígado. Em situações de jejum prolongado, o fígado é a principal fonte de glicose sanguínea. Quando o nível de açúcar diminui, a liberação de glicose pelo fígado se torna aumentada. Por outro lado, a elevação de açúcar no sangue devido à refeição, causa a liberação de secretina que estimula as células beta do pâncreas a produzirem insulina e inibe o fígado a liberar glicose. Esse mecanismo homeostático do fígado é influenciado por vários hormônios, notadamente a insulina, seguido pelos hormônios da tireóide, hormônio adrenocorticotrófico e epinefrina.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Glicemia de jejum – somente 30 a 40% dos diabéticos podem ser diagnosticados por esse método. Muitos casos em estágios iniciais podem deixar de serem detectados por essa avaliação. Da mesma forma, algumas condições associadas com hipoglicemia também podem deixar de serem identificadas.

Glicemia pós-prandial de 2 horas – é um excelente teste para identificar diabetes. Valores acima de 125 mg/dL são considerados válidos para o diagnóstico. Valores entre 110 a 125mg/dL indicam que o indivíduo é portador de glicemia inapropriada. Glicemia superior a 140mg/dL, mesmo sendo colhida a qualquer hora do dia, confirma o diagnóstico do diabetes.

Teste oral de tolerância à glicose – a ingestão de 75 gramas de glicose diluída em água, sob supervisão do profissional de laboratório, avalia a capacidade metabólica do paciente. Duas horas após a ingestão é feita a coleta de sangue para determinar a glicemia. No caso do resultado apresentar glicemia igual ou superior a 200mg/dL, considera-se o paciente como portador de diabetes. Se a glicemia estiver com valores entre 140 a 199mg/dL o diagnóstico é de intolerância glicídica ou pré-diabetes.

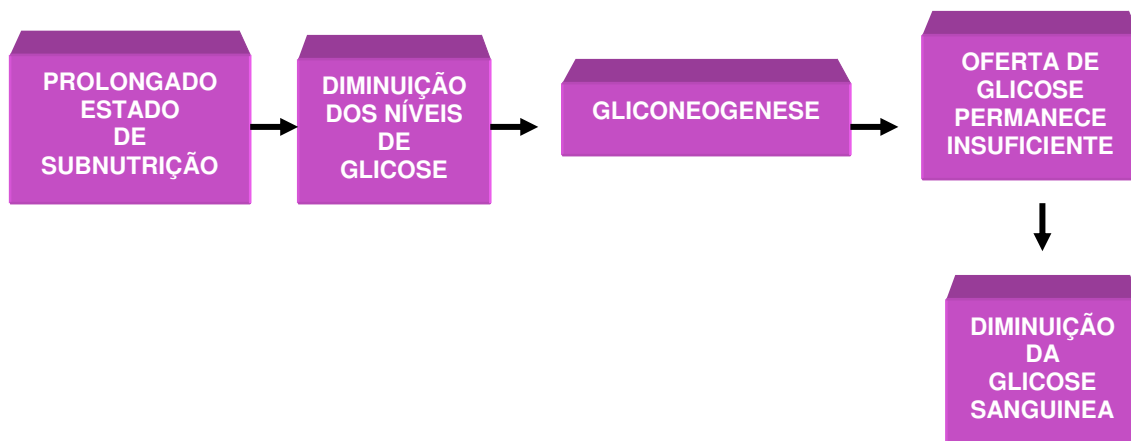
Teste oral para gestantes – deve ser realizado entre a 24^a e a 28^a semanas de gestação. Primeiramente, o teste consiste na ingestão oral de uma dose de 50 gramas de glicose. O sangue será coletado logo após a ingestão e aos 60 minutos da ingestão. Os resultados normais são até 80mg/dL e 140mg/dL, respectivamente. Resultados superiores a esses valores determinam a realização de novo teste com a ingestão de 75 gramas de glicose e a avaliação da glicemia nos mesmos tempos. Consideram-se diabéticas as gestantes que apresentarem glicemia maior que 126mg/dL no tempo basal (logo após a ingestão), ou igual ou maior que 200mg/dL na avaliação de 60 minutos após a ingestão.

Glicose na urina – é um teste de pouca sensibilidade para hiperglicemia, pois a glicose urinária somente será positiva quando a glicose sanguínea estiver acima de 170mg/dL. Por essa razão, paciente com diabetes e doença renal podem não apresentar glicosúria.

DESNUTRIÇÃO

Na desnutrição, apesar da diminuição da ingestão de carboidratos, a utilização de glicose é contínua. Para manter o equilíbrio da glicose o fígado libera glicogênio estocado, reduzindo suas reservas. Mesmo assim a glicose sanguínea diminui de concentração e quando atinge baixos níveis o organismo induz a gliconeogênese que converte gordura e proteína em glicose. Quando se submete o paciente à ingestão de alimentos ricos em carboidratos, a concentração de glicose sanguínea se eleva a níveis anormais, provavelmente devido ao comprometimento da funcionalidade da glicose durante um longo período.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Glicose

Glicemia de jejum:

Diminuída

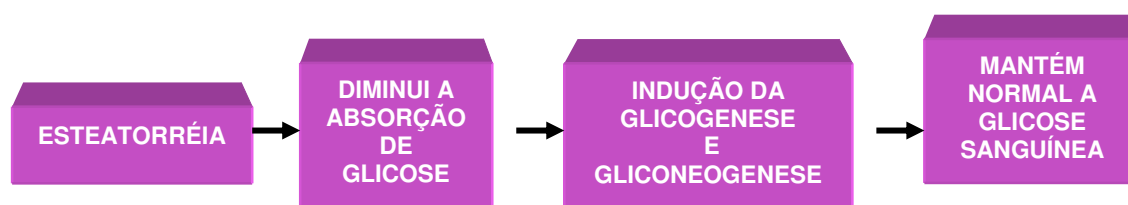
Glicemia pós-prandial de 2 horas:

Aumentada

ESTEATORRÉIA IDIOPÁTICA

Esteatorréia se caracteriza por significativa perda de gordura pelas fezes. Nessa situação a glicemia de jejum geralmente é normal apesar da glicose sanguínea não se elevar após refeições contendo carboidratos. A razão é que a absorção intestinal de glicose é extremamente dificultosa e o organismo tenta estabelecer o equilíbrio por meio da glicogenose e da gliconeogênese. O teste da absorção da xilose é importante indicador desse processo patológico. O teste oral de tolerância à glicose e o teste de absorção da xilose são geralmente normais na insuficiência pancreática e em muitas outras doenças que mimetizam a esteatorréia idiopática.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Glicose

Glicemia de jejum:	Normal
Glicemia pós-prandial de 2 horas:	Diminuída

GASTRECTOMIA

Em pacientes gastrectomizados a glicose ingerida pode passar rapidamente para o intestino delgado e ser absorvida em quantidades pequenas causando evidente hiperglicemia. O organismo reage com a produção acentuada de insulina, que causa a diminuição da glicose sanguínea após duas horas da ingestão. O teste de glicemia pós-prandial de duas horas demonstra esse processo.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Glicose

Glicemia de jejum:

Normal

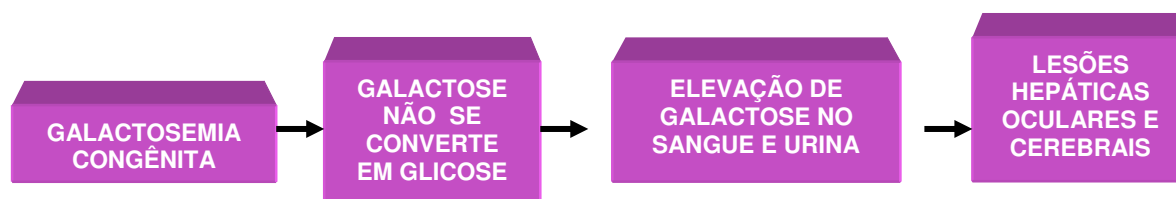
Glicemia pós-prandial de 2 horas:

Diminuída

GALACTOSEMIA

A galactose é um tipo de açúcar diferente da glicose, pois trata-se de aldohexano, produto constituinte da lactose. Ao ser ingerida, a galactose é convertida em glicose pelo fígado. Na galactosemia congênita, a ausência de uridilfosfogalactose transferase impede que o fígado converta a galactose em glicose e, por essa razão, o nível de galactose se eleva no sangue e na urina. A galactosemia é uma disfunção recessiva e autossômica, em que os portadores apresentam lesões no fígado (excesso de gordura e hepatomegalia), olhos (catarata) e cérebro (retardo mental). Na maioria das vezes o diagnóstico da galactosemia se faz por meio do exame de urina, onde se detecta a presença de galactose.

Sinopse Fisiopatológica



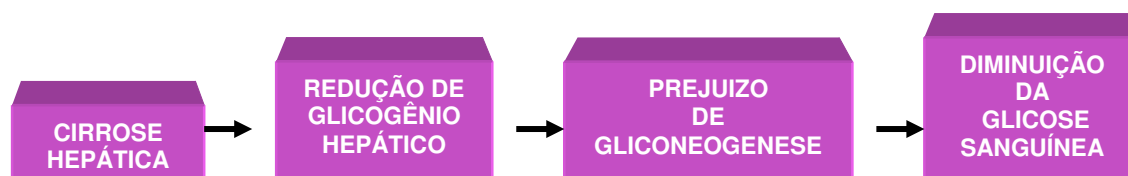
Sumário das Dosagens de Glicose

Glicemia de jejum:	Normal
Glicemia pós-prandial de 2 horas:	Normal
Galactose no sangue e urina:	Aumentada

CIRROSE HEPÁTICA AVANÇADA

Nessa patologia, a glicemia de jejum pode estar diminuída devido à redução do estoque de glicogênio ou pela inadequada gliconeogênese. A glicemia pós-prandial de duas horas pode estar aumentada porque o fígado não consegue remover a glicose do sangue para estocá-la, reduzindo assim, sua influência na glicose extra-hepática. Outras doenças do fígado podem causar quadro similar ao descrito, com destaque para carcinomatoses, hepatites e icterícia obstrutiva.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Glicose

Glicemia de jejum:

Diminuída

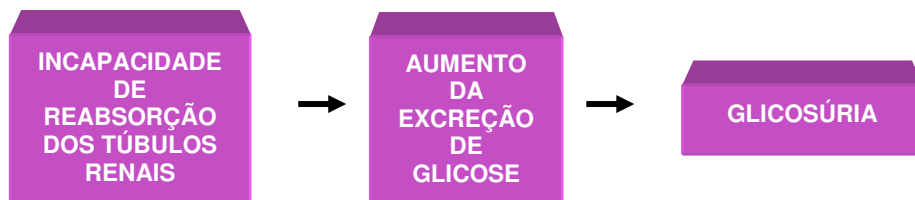
Glicemia pós-prandial de 2 horas:

Aumentada

GLICOSÚRIA RENAL

A principal característica da filtração glomerular é a extraordinária permeabilidade para água e pequenos solutos. Na glicosúria renal a capacidade da reabsorção dos pequenos solutos, incluindo açúcares, está completamente comprometida. Como consequência ocorre a glicosúria em presença de valores normais de glicose no sangue. A glicosúria renal pode também ocorrer em decorrência de nefrite e da síndrome de Fanconi.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Glicose

Glicemia de jejum:	Normal
Glicemia pós-prandial de 2 horas:	Normal
Glicose na urina:	Aumentada

SÍNDROME DE CUSHING

Essa doença é causada por qualquer condição que eleva a produção dos níveis de glicocorticóides. Há quatro causas possíveis de ocorrer excesso de cortisol: a) tumor na região anterior da hipófise que induz por meio do ACTH a hiperplasia adrenal e liberação de cortisol; b) hiperplasia adrenocortical causada por tumor, elevando a liberação de cortisol; c) câncer de pulmão com excessiva liberação de ACTH e conseqüente hiperplasia adrenal, e liberação de cortisol; d) diminuição da utilização de glicose devido a medicação (em excesso ou uso incorreto), que leva a atrofia adrenal. Essa síndrome pode induzir a gliconeogênese com elevação da glicose no sangue e sua elevada excreção pela urina.

Sinopse Fisiopatológica



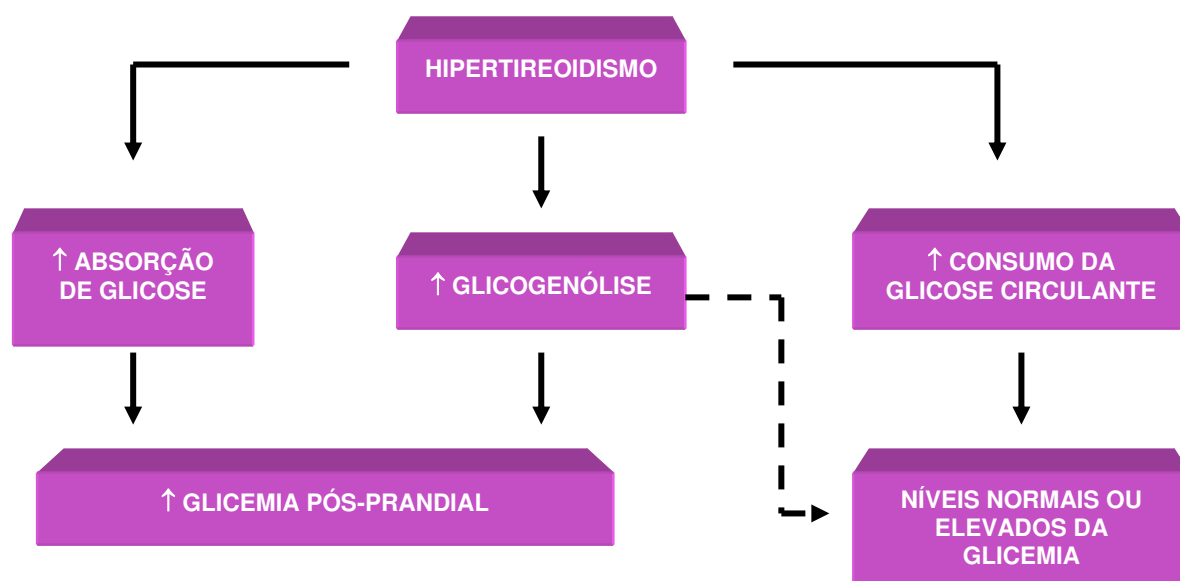
Sumário das Dosagens de Glicose

Glicemia de jejum:	Aumentada
Glicemia pós-prandial de 2 horas:	Aumentada
Glicose na urina:	Aumentada

HIPERTIREOIDISMO

No hipertireoidismo há excessiva secreção do hormônio tireóideo que causa as seguintes alterações: a) aumento da absorção intestinal de glicose; b) intensificação da glicogenólise; c) aumento da utilização da glicose circulante. Quando a glicogenólise é processada mais rapidamente que a glicólise, ocorre aumento da glicemia de jejum. Frequentemente a glicemia de jejum encontra-se dentro dos valores de normalidade, enquanto que a glicemia pós-prandial está constantemente elevada. Esse excesso de glicose eleva a sua eliminação pela urina.

Sinopse Fisiopatológica



— — — : quando a glicogenólise se processa com maior eficiência que a glicólise (ou aumento do consumo da glicose circulante)

Sumário das Dosagens de Glicose

Glicemia de jejum:

Normal ou **umentada**

Glicemia pós-prandial de 2 horas:

Aumentada

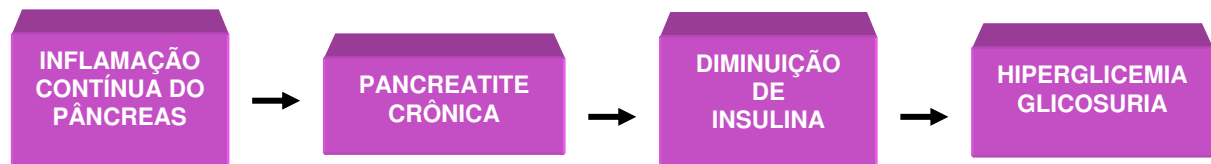
Glicose na urina:

Aumentada

PANCREATITE CRÔNICA

A pancreatite crônica é uma doença caracterizada por repetidos episódios de inflamação pancreática, com contínua perda do parênquima pancreático e a sua substituição por tecido fibroso. A primeira consequência desse processo patológico é a redução na produção de insulina, cuja repercussão clínica e laboratorial decorre da hiperglicemia e glicosúria.

Sinopse Fisiopatológica



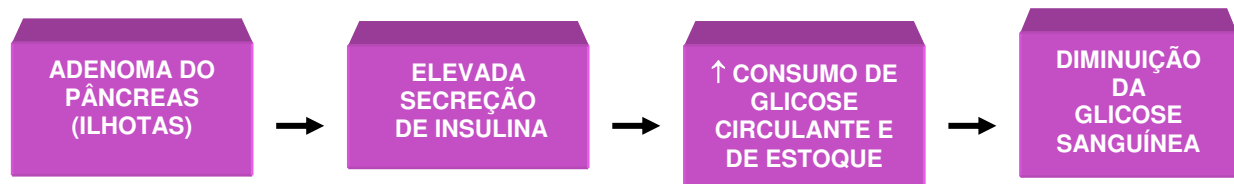
Sumário das Dosagens de Glicose

Glicemia de jejum:	Normal ou Aumentada
Glicemia pós-prandial de 2 horas:	Aumentada
Glicose na urina:	Normal ou Aumentada

ADENOMA DAS ILHOTAS DO PÂNCREAS

Nessa doença ocorre uma disfunção na secreção de insulina com liberação de altas concentrações desse hormônio. Assim há grande consumo da glicose circulante no sangue, bem como da estocada no fígado. A hiperglicemia não ocorre após a ingestão de carboidratos, fato caracterizado pelo teste de glicemia pós-prandial.

Sinopse Fisiopatológica



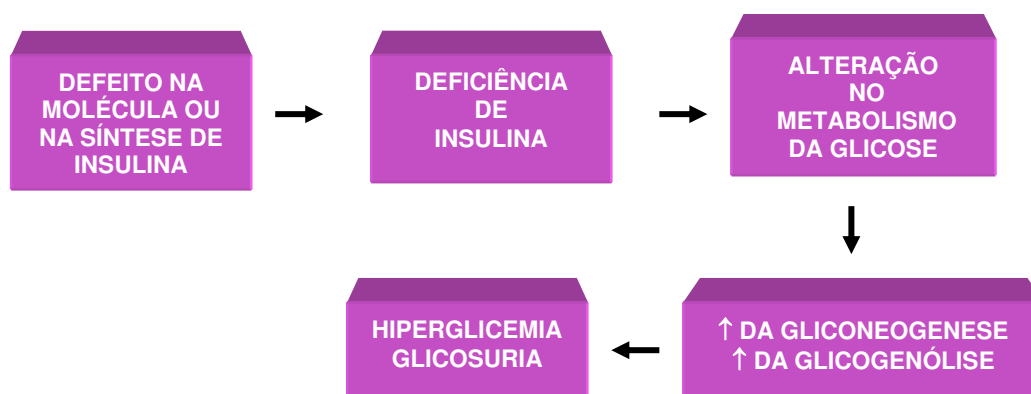
Sumário das Dosagens de Glicose

Glicemia de jejum:	Diminuída
Glicemia pós-prandial de 2 horas:	Diminuída

DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus é uma doença crônica causada por alterações do metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras. Um defeito molecular da insulina ou a sua secreção deficiente induzem ao desequilíbrio do uso da glicose, resultando em hiperglicemia. Esse desequilíbrio se deve à deficiência da retomada de glicose pelo fígado e por tecidos extra-hepáticos. Por essa razão o fígado eleva o seu grau de gliconeogênese e de glicogenólise, elevando a taxa de glicose no sangue. O excesso de glicose é excretado pela urina, fato que muitas vezes influi na concentração da glicose sanguínea, tornando-a dentro dos valores normais. Cerca de 3% da população mundial é portadora de diabetes mellitus.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Glicose

Glicemia de jejum:	Normal ou Aumentada
Glicemia pós-prandial de 2 horas:	Aumentada
Glicose na urina:	Aumentada

OUTRAS CAUSAS DE HIPERGLICEMIA

A elevação de glicose sanguínea está frequentemente associada a estados de estresse ou condições patológicas graves. Infartos de miocárdio ou cerebral, alguns tipos de câncer, gestação e ansiedade, podem induzir a hiperglicemia. Também a hiperglicemia tem sido associada ao uso de drogas, especialmente diuréticos (ex.: clorotiazida). Nas lipoproteinemias que se caracterizam por elevado teor de quilomicrons e VLDL, ocorre hiperglicemia similar ao descrito em diabetes mellitus.

HEMOGLOBINA GLICADA E FRUTOSAMINA

O exame de hemoglobina glicada possui enorme importância na avaliação do controle do diabetes. É capaz de resumir para o especialista e para o paciente se o controle glicêmico foi eficaz, ou não, num período anterior a 90 dias.

Isso ocorre porque à medida que os eritrócitos são liberados da medula óssea para o sangue periférico eles absorvem a glicose sanguínea que se liga a globina beta. Por essa razão todos os eritrócitos têm suas moléculas de hemoglobinas ligadas à glicose durante o seu ciclo de vida de 120 dias. Essa ligação é conhecida por hemoglobina glicosilada ou glicada, que pode ser visualizada por cromatografia HPLC ou eletroforese em agarose ácida cuja fração é conhecida por Hb A_{1c}. Caso os níveis de glicose apresentem-se elevados no período, haverá aumento da hemoglobina glicada.

Sempre é necessário individualizar o valor de Hb A_{1c} (hemoglobina glicada), levando em conta vários dados clínicos como idade, presença de outras doenças e/ou risco de eventos freqüentes de hipoglicemias.

Estudos clínicos, realizados em grandes centros foram capazes de demonstrar que a manutenção de Hb A_{1c} em valores o mais próximo possível do normal foi acompanhada de redução significativa do surgimento e da progressão das complicações micro e macro-vasculares. Isso ocorreu tanto em pessoas com diabetes do tipo 1, quanto do tipo 2.

Para consensos nacionais e internacionais, o valor de Hb A_{1c} mantido abaixo de 7% promove proteção contra o surgimento e a progressão das complicações microvasculares do diabetes (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e cardiovasculares.

As pessoas que já apresentam complicações em estágios avançados (insuficiência renal terminal, doença vascular difusa) ou que são portadores de outras condições clínicas que reduzem a qualidade de vida podem ter como meta de tratamento valores de Hb A_{1c} um pouco mais elevados.

Outros exames como “dosagens da taxa de glicemia” (no laboratório) e “glicemia capilar (ponta de dedo)” apresentam parâmetros que podem sofrer oscilações importantes por influência de diversos fatores, tais como: alimentação, exercícios, medicação, etc. Mas, é claro, não deixam de ser importantes e devem continuar a fazer parte do acompanhamento das pessoas com diabetes. Vale ressaltar que a avaliação da glicemia capilar para os pacientes insulino-dependentes, permite o ajuste das doses de insulina naquele determinado momento.

Frutosamina

Esse exame é capaz de apresentar o controle glicêmico das últimas 4 a 6 semanas. Pode ser útil para a avaliação de alterações do controle de diabetes em intervalos menores, para julgar a eficácia de mudança terapêutica, assim como no acompanhamento de gestantes com diabetes.

A dosagem da frutosamina também pode ser indicada quando, por razões técnicas, a Hb A_{1c} não for considerada um bom parâmetro de seguimento (hemoglobinopatias com alterações na globina beta, especialmente Hb SS e Hb SC, que prejudicam a ligação com a glicose).

9 – DOENÇAS QUE ALTERAM OS COMPOSTOS NITROGENADOS NÃO PROTÉICOS: URÉIA, AMÔNIA, CREATINA E CREATININA

INTRODUÇÃO

A fração nitrogênio não-protéico plasmático é formada por todos os compostos nitrogenados, exceto proteínas. O rim tem importância fundamental na eliminação da maioria desses compostos do organismo. A dosagem dessas substâncias na rotina laboratorial faz parte do estudo do “status” renal do paciente. O catabolismo de proteínas e ácidos nucleicos resulta na formação dos compostos nitrogenados não-protéicos.

METABOLISMO NORMAL

- 1- **Uréia**: é o produto resultante da degradação de proteínas. Os grupos amina (-NH₂) são liberados dos aminoácidos e transformados em amônia por desaminação oxidativa e, subsequentemente, a amônia é transformada em uréia no fígado. Portanto a uréia representa o produto final do metabolismo dos aminoácidos. O nível de uréia é afetado pela função renal, pelo conteúdo protéico da dieta, estado de hidratação do paciente e pela presença de sangramento intestinal. Apesar dessas limitações, o nível de uréia serve como índice preditivo da insuficiência renal sintomática e no estabelecimento de diagnóstico na distinção entre as várias causas de insuficiência renal.
- 2- **Amônia**: é também produzida no fígado como consequência da degradação de proteína. Além disso, uma certa quantidade de amônia é formada no cólon por ação de bactérias sobre as amidas provenientes da digestão de proteínas e uréia excretada. A amônia também é produzida nos túbulos renais por desaminação do ácido glutâmico nas células tubulares e é secretada para a urina.

- 3- Creatina:** a sua produção ocorre em duas etapas: a primeira no rim e a segunda no fígado. No rim, o grupo amidina do aminoácido arginina reage com a glicina para formar o ácido guanidinoacético. Esse ácido é transportado do sangue para o fígado onde é metilado para creatina e retorna ao sangue para ser levado para os músculos e cérebro. O rim e pâncreas também sintetizam a creatina.
- 4- Creatinina:** é produzida como resultado da desidratação não-enzimática da creatina muscular. No músculo a creatina é primeiramente fosforilada para fosfocreatina, um importante componente do estoque de energia muscular. Na necessidade de se obter energia por processo metabólico, a fosfocreatina é transformada em creatinina. A creatinina livre não é reutilizada no metabolismo corporal e assim funciona somente como um produto dos resíduos de creatina. A creatinina difunde do músculo para o plasma de onde é removida quase inteiramente e em velocidade relativamente constante por filtração glomerular. Quando muito elevada no plasma, é excretada pelos túbulos renais através da urina. A quantidade de creatinina excretada diariamente é proporcional à massa muscular e não é afetada pela idade, sexo ou exercício. Assim, qualquer condição que reduz a velocidade de filtração glomerular promove menor excreção urinária e conseqüente aumento na concentração plasmática de creatinina.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Uréia no sangue: coletar pela manhã, jejum de quatro horas. Procurar saber se o paciente está sendo medicado com corticóides, estrógenos, contraceptivos orais, penicilina, tiazidas e fenitoina. Os métodos podem ser cinético por UV ou indireto com uso de urease.

Valores de referência*: homens (19,0 – 59,0 mg/dL) e mulheres (15,0 – 43,0 mg/dL)

Uréia na urina: coletar urina de 24 horas. Procurar saber se o paciente está sendo medicado com as drogas acima descritas. Usar frasco de plástico novo ou bem

recondicionado para estocar a urina em refrigerador. O método tradicional é a reação química pela urease.

Valores de referência*: 25 a 43 g/24 horas.

Amônia: jejum alimentar e abster-se de fumar por 10 a 12 horas que antecedem a coleta. O sangue coletado deve ser rapidamente processado e refrigerado. Realizar o teste no máximo 8 horas após a coleta.

Há vários métodos, porém o enzimático é mais sensível.

Valores de referência (método enzimático):

Idade	Valores ($\mu\text{mol/L}$)
0 a 10 dias	100 a 200
10 dias a 2 anos	40 a 80
Acima de 2 anos	10 a 47

Creatinina no sangue: evitar exercício excessivo 8 horas antes do teste. Evitar a ingestão de carne vermelha em excesso durante 24 horas antes de coletar o sangue. Jejum mínimo de 4 horas. O método usual é o do picrato-alcalino, em soro ou plasma.

Valores de referência*: Homens (0,6 a 1,2 mg/dL), mulheres (0,65 a 1,1 mg/dL).

Creatinina na urina: urina de 24 horas coletada sem conservantes. A urina refrigerada permite análise até uma semana após a coleta. Várias drogas interferem na dosagem.

Valores de referência*: Homens (14 a 26 mg/Kg/dia)

Mulheres (11 a 20 mg/Kg/dia)

Creatina no sangue: jejum alimentar rígido de proteínas (carne, ovos). É uma proteína cuja concentração depende da massa muscular e da atividade da creatinoquinase. Níveis elevados são encontrados em dietas ricas em proteínas, na gestação, indivíduos atléticos, necrose muscular, miopatias, corticoterapia e hipotireoidismo.

Método de análise: colorimétrico.

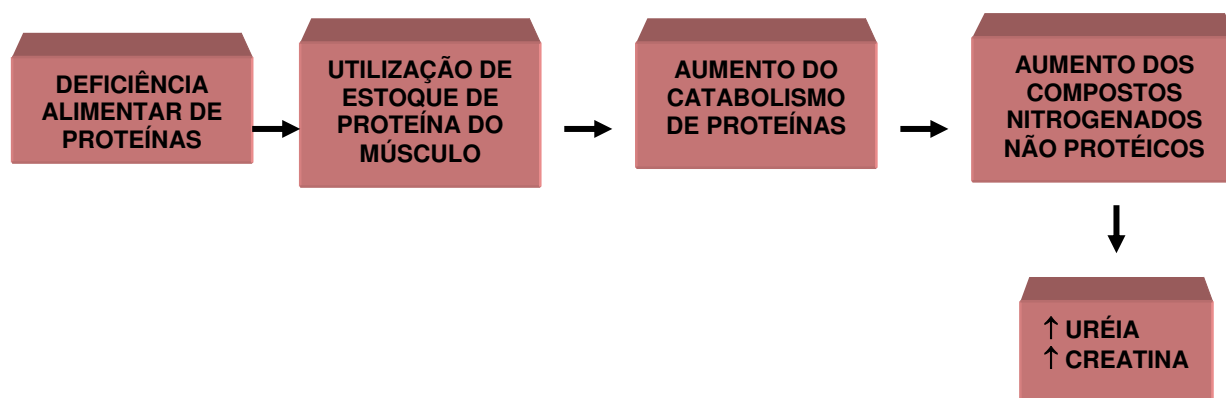
Valore de referência*: 76 a 124 mmol/L

* Todos os valores de referências aqui apresentados podem ter pequenas diferenças conforme a procedência dos reagentes de dosagens e metodologias utilizadas.

SUBNUTRIÇÃO

A deficiência alimentar, notadamente de proteínas, faz com que o organismo obtenha produtos para o seu metabolismo proveniente da degradação de proteínas estocadas no músculo. Dessa forma, ocorre o catabolismo de proteínas com elevação de uréia e creatina, no sangue e urina. Doenças que causam febre (ex.: malária) e diabetes mellitus podem produzir quadro semelhante.

Sinopse Fisiopatológica



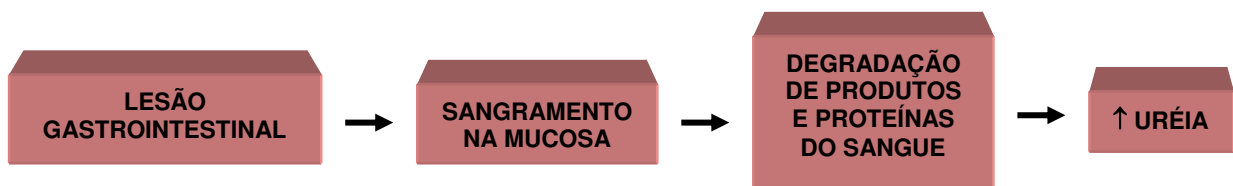
Sumário das Dosagens de Uréia e Creatina

Uréia no sangue:	Aumentada
Creatina no sangue:	Aumentada
Uréia na urina:	Aumentada
Creatina na urina:	Aumentada

ÚLCERA GÁSTRICA COM SANGRAMENTO

Nesse estado patológico a elevação da uréia no sangue pode ser devido ao aumento da produção de uréia proveniente de produtos de degradação do sangue no trato gastrointestinal. O diagnóstico é confirmado por meio de sangue oculto nas fezes, além de outras avaliações clínicas e imagens.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Uréia

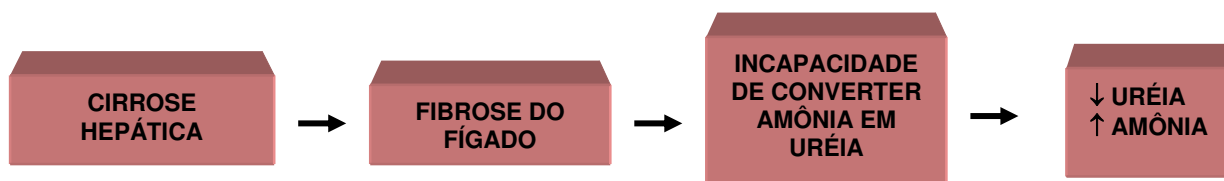
Uréia no sangue: **Aumentada**

Uréia na urina: **Aumentada**

CIRROSE HEPÁTICA

Nos casos de cirrose grave, o fígado se torna incapaz de converter amônia em uréia. Dessa forma, a concentração de uréia no sangue diminui e ocorre elevação de amônia devido ao desequilíbrio da homeostase do nitrogênio.

Sinopse Fisiopatológica



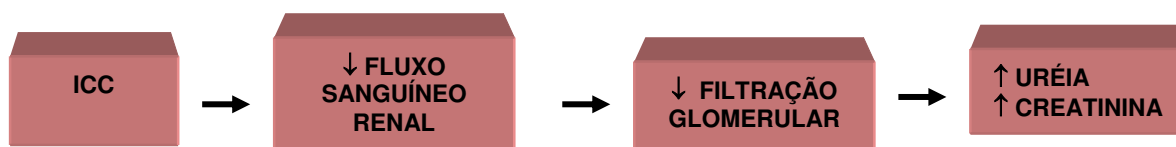
Sumário das Dosagens de Uréia e Amônia

Uréia no sangue: Diminuída
Amônia no sangue: Aumentada

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA (ICC)

Nessa situação patológica o rendimento cardíaco diminui sensivelmente com considerável diminuição do fluxo sanguíneo renal. Consequentemente há diminuição da filtração glomerular e concomitante elevação de uréia e creatinina no sangue

Sinopse Fisiopatológica



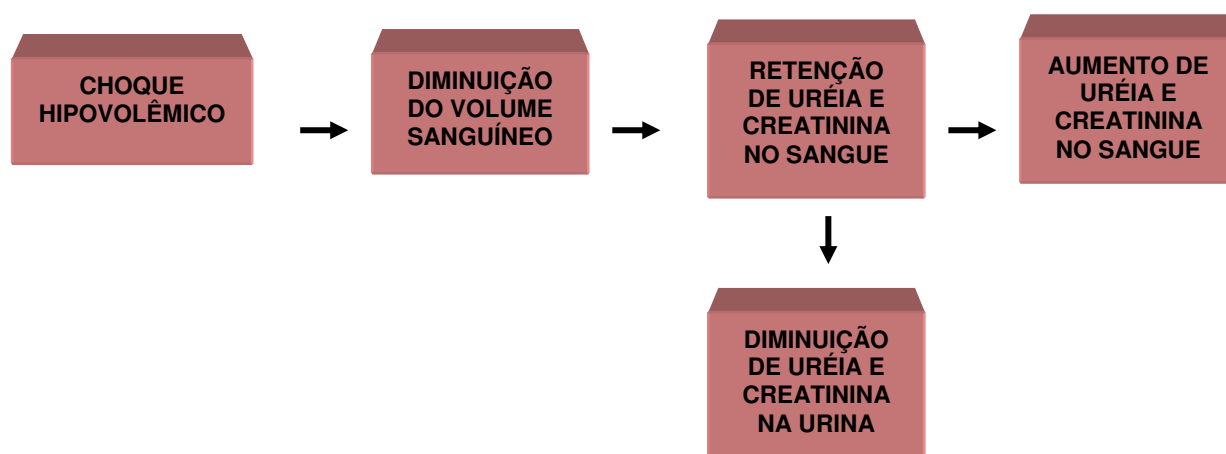
Sumário das Dosagens de Uréia e Creatina

Uréia no sangue: Aumentada
Creatinina no sangue: Aumentada

CHOQUE HIPOVOLÊMICO

Normalmente o processo fisiológico homeostático faz com que a excreção renal de uréia e creatinina ocorra num adequado processo de perfusão do rim pelo sangue circulante. No estado de choque hipovolêmico com significativo decréscimo do volume sanguíneo há acentuada diminuição do fluxo sanguíneo renal. Como resultado desse desequilíbrio a uréia e a creatinina ficam retidas no sangue com evidente elevação de suas concentrações e, por outro lado, diminuição dessas duas substâncias na urina.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Uréia e Creatinina

Uréia no sangue:	Aumentada
Creatinina no sangue:	Aumentada
Uréia na urina:	Diminuída
Creatinina na urina:	Diminuída

DISTROFIA MUSCULAR

Essa doença está associada com a redução generalizada da massa muscular e, assim, se torna dificultosa a transformação de creatina em creatinina. Dessa forma a creatina se eleva no sangue e sua excreção na urina também se torna aumentada. A creatinina, por sua vez, diminui no sangue e na urina. Outras patologias similares como a distrofia muscular progressiva, amiotonia, distrofia muscular miotônica e *miastenia gravis* podem apresentar quadro similar.

Sinopse Fisiopatológica



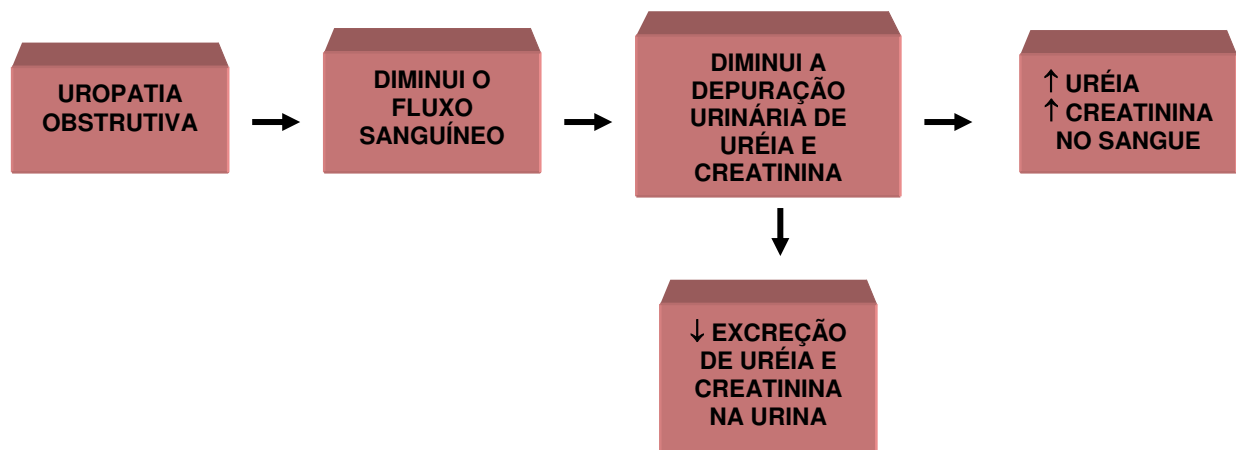
Sumário das Dosagens de Creatina e Creatinina

Creatina no sangue:	Aumenta
Creatinina no sangue:	Diminui
Creatina na urina:	Aumenta
Creatinina na urina:	Diminui

UROPATIA OBSTRUTIVA

A obstrução do complexo de canais urogenitais compromete o fluxo livre da urina e da filtração glomerular. Se a obstrução é bilateral e grave, a depuração de uréia e creatinina se torna reduzida e, portanto, permanece no sangue causando a elevação de suas concentrações. Situações patológicas como hipertrofia da próstata, estreitamento ureteral bilateral e cálculos renais podem causar similar quadro fisiopatológico.

Sinopse Fisiopatológica



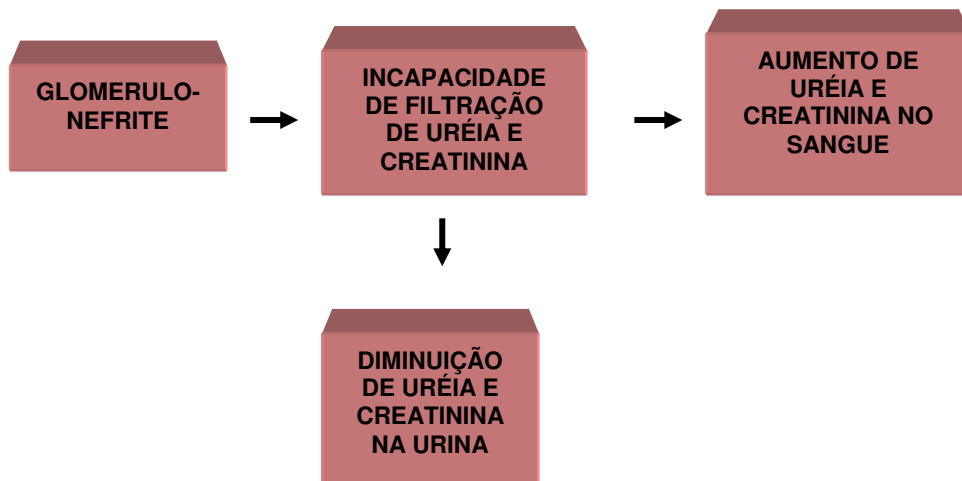
Sumário das Dosagens de Uréia e Creatinina

Uréia no sangue:	Aumentada
Creatinina no sangue:	Aumentada
Uréia na urina:	Diminuída
Creatinina na urina:	Diminuída

GLOMERULONEFRITE CRÔNICA

Os rins acometidos por glomerulonefrite crônica se tornam incapazes de excretar uréia e creatinina e, conseqüentemente, seus níveis sanguíneos apresentam-se elevados. Ao mesmo tempo, uréia e creatinina tem a excreção urinária diminuída devido às lesões nos néfrons. Outras doenças que afetam o parênquima renal como são os casos de nefrose diabética, rim policístico, gota, nefroesclerose e pielonefrite crônica, podem produzir resultados similares.

Sinopse Fisiopatológica



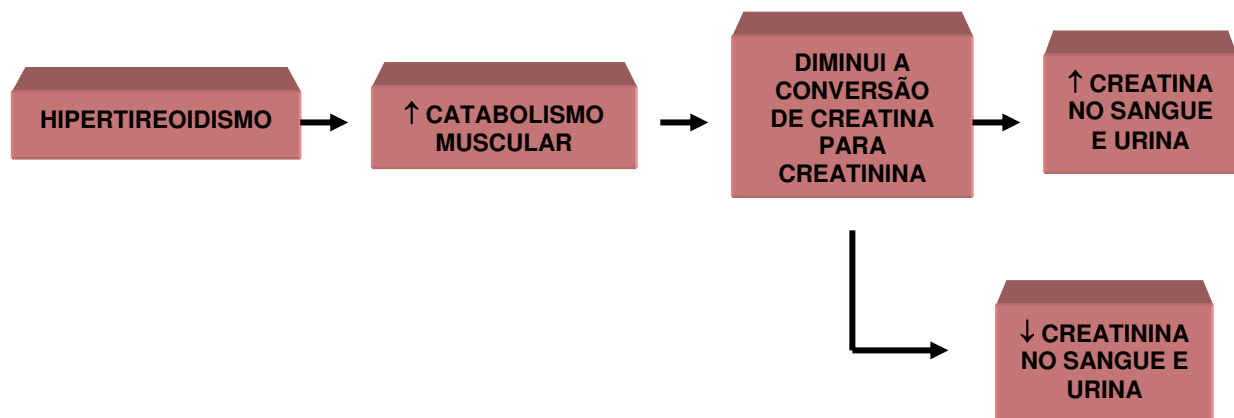
Sumário das Dosagens de Uréia e Creatinina

Uréia no sangue:	Aumentada
Creatinina no sangue:	Aumentada
Uréia na urina:	Diminuída
Creatinina na urina:	Diminuída

HIPERTIREOIDISMO

Nessa doença ocorre intenso catabolismo muscular com pronunciada diminuição da massa muscular. Por essa razão diminui a conversão de creatina em creatinina. A dosagem de creatina no plasma aumenta discretamente e grande quantidade é excretada pela urina, enquanto a creatinina na urina diminui. É muito provável que o excesso de hormônio tireóideo iniba a conversão de creatina para creatinina. Outras doenças endócrinas têm marcante ação catabólica de proteínas. A acromegalia, por exemplo, nos estágios finais, causa o enfraquecimento muscular e aumento do catabolismo.

Sinopse Fisiopatológica



Sumário das Dosagens de Creatinina e Creatina

Creatina no sangue:	Normal ou Aumentada
Creatinina no sangue:	Diminuída
Creatina na urina:	Aumentada
Creatinina na urina:	Diminuída

10 – DOENÇAS CAUSADAS POR DISLIPIDEMIAS

INTRODUÇÃO

Os lipídeos se destacam por serem fontes de energia para os processos metabólicos que ocorrem em nosso organismo. Provavelmente, a principal importância é a participação sob forma de ácidos graxos e colesterol na formação das membranas celulares de todos os tecidos. Além disso, os lipídeos são precursores dos hormônios esteróides e ácidos biliares. A avaliação do conjunto de lipídeos, em especial do colesterol total e frações (LDL, VLDL, HDL) e triglicérides – cujo conjunto se denomina **Perfil Lipídico** – é muito útil para o diagnóstico de várias doenças metabólicas.

COMPONENTES LIPÍDICOS

Colesterol – é um álcool com grande grupo de compostos carbonados e hidrogenados ($C_{27}H_{46}O$) e é derivado do ciclopentano peridro fenantreno. O colesterol é o esteroide componente das membranas celulares e precursor dos hormônios esteróides, ácidos biliares e vitamina D. O colesterol está presente na parede intestinal, oriundo de três fontes: dieta, secreções biliares e intestinais, e nas células. Alimentos de origem animal, especialmente carne, gema de ovos, frutos do mar e laticínios aumentam a presença do colesterol na dieta. Praticamente todo o colesterol presente no intestino encontra-se na forma livre ou não-esterificada. Todo o colesterol esterificado proveniente da dieta é rapidamente hidrolisado pelas esterases secretadas pelo pâncreas, quando da sua passagem pelo intestino delgado. A dieta ocidental contém, em média, 550 mg/dia de colesterol e desse total 30 a 60% são absorvidos, incluindo o colesterol presente no intestino. Finalmente, a dieta contribui com 25% do colesterol plasmático que é avaliado sob forma de colesterol total. Esse colesterol plasmático é afetado pela dieta (especialmente gorduras saturadas), exercícios físicos (redução do LDL-colesterol e apo B), idade (aumento da concentração com a idade), sexo (os estrógenos inibem o aumento) e raça (relações genéticas e ambientais). O colesterol total apresenta-se aumentado

na hipercolesterolemia primária e em situações associadas a processos patológicos, como são os casos de síndrome nefrótica, hipotireoidismo, diabetes mellitus, cirrose biliar primária e hipoalbuminemia. Têm sido observadas variações sazonais do colesterol total, ou seja, mais elevado no outono e inverno e mais baixo no verão e primavera.

Triglicérides – são ésteres de glicerol e ácidos graxos, sintetizados no fígado e intestino, caracterizam-se por serem as formas mais importantes de armazenamento e transporte de ácidos graxos. Constituem as principais frações dos quilomicrons e VLDL. Os triglicérides circulantes são provenientes da dieta (fonte exógena) e do fígado (fonte endógena). Os triglicérides juntamente com ésteres de ácidos graxos de glicerol, representam a maior quantidade de gordura no organismo. As concentrações de triglicérides no plasma variam conforme a idade e o sexo e são dependentes do equilíbrio entre as taxas de entrada e de eliminação no organismo. Aumentos moderados ocorrem durante o crescimento e o desenvolvimento. Altas concentrações podem ser verificadas no hipoparatiroidismo, síndrome nefrótica, doenças de depósito de glicogênio e diabetes mellitus. Concentrações extremamente elevadas de triglicérides são comuns na pancreatite aguda. A importância dos triglicérides no risco do desenvolvimento de doença arterial coronariana tem sido discutida e recentemente os trabalhos científicos demonstraram que o seu aumento pode ser considerado um fator de risco independente para aterosclerose. É importante destacar que níveis plasmáticos de triglicérides aumentam a adesividade plaquetária, favorecendo a trombogênese.

Fosfolípides – são ésteres do ácido fosfórico contendo uma ou duas moléculas de ácidos graxos, um álcool e uma base nitrogenosa (amida). Os fosfolípides participam ativamente nas composições das frações de colesterol HDL, LDL e VLDL. Os fosfolípides oxidados presentes nas paredes dos vasos são altamente aterogênicos, porém sob ação de enzimas (paroxonase e acetilhidrolase plaqueta ativadora) sofrem degradação. Uma vez degradados, os fosfolípides perdem a capacidade de agregar placas ateroscleróticas.

Proteínas – as proteínas ligadas especialmente às frações de colesterol (HDL, LDL, VLDL) são denominadas por apolipoproteínas. Quimicamente são diferenciadas em cinco grandes grupos: A, B, C, D e E, dos quais apenas as apolipoproteínas A (Apo-A₁) e B (Apo-B) tem importância clínica. A Apo-A₁ é sintetizada no fígado e no intestino e é responsável pela ativação de uma enzima envolvida na esterificação do

colesterol no plasma. É um dos principais componentes do HDL-colesterol. Esse colesterol esterificado pode, então, ser removido dos tecidos extra-hepáticos e células periféricas e transportado até o fígado para ser metabolizado e excretado. Os valores de Apo-1 se elevam durante a gravidez, doenças hepáticas e na administração de estrogênios. Valores diminuídos ocorrem na colestase, septicemia, cirrose hepática aguda, uso de insulina e nos casos de deficiência hereditária. A Apo-B é o principal componente protéico (95%) do LDL-colesterol e tem participação na composição protéica do VLDL-colesterol. É sintetizada no fígado e insolúvel em água. A Apo-B quando aumentada em sua concentração é considerada fator de risco coronariano e de desenvolvimento de aterosclerose. Valores elevados de Apo-B podem ser observados na gravidez, síndrome nefrótica e hipercolesterolemia. A diminuição de Apo-B ocorre na doença hepática, administração de estrogênios e nas abetalipoproteinemias.

QUILOMICRONS E FRAÇÕES DE COLESTEROL

Quilomicrons – são as maiores lipoproteínas e constituem gotículas quase puras de triglicérides, envolvidas por uma fina camada de proteína (tabela 9). Os quilomicrons transportam as gorduras e os esteróis do intestino delgado, onde são absorvidas durante a digestão, até os depósitos de gordura. Por sua proporção lipídeo/proteína, os quilomicrons flutuam, dando ao plasma um aspecto leitoso, formando, ainda, sobre ele, uma camada cremosa, quando deixado em repouso. Os quilomicrons sofrem a catabolização mais rápida de todas as lipoproteínas e são removidos da circulação em menos de uma hora. Assim, a sua degradação se deve a ação da lipase lipoprotéica presente no endotélio capilar e a sua remoção ocorre no fígado.

HDL-Colesterol – é um composto químico em que 50% de sua composição é de proteínas (Apo-A₁); 30% de fosfolípidos; 18% de colesterol e apenas 2% de triglicérides (tabela 9). Por essa razão, a sua elevação acima de 60 mg/dL está associada a um efeito protetor contra o risco de desenvolvimento de doenças coronarianas. A grande concentração de Apo-A₁ e o baixo nível de triglicérides induz o transporte reverso do colesterol (ou a sua remoção da circulação), captando colesterol não-esterificado dos tecidos periféricos pela ação de uma enzima (LCAT:

lecitina-colesterol-acil-transferase) e transportando-o até o fígado de forma direta, ou transferindo-o para outras lipoproteínas, especificamente o VLDL-colesterol. Os valores de HDL-colesterol no plasma variam de acordo com a idade e o sexo. Algumas situações contribuem para a diminuição de HDL-colesterol, tais como sedentarismo, tabagismo, diabetes, fatores genéticos, obesidade e diversos fármacos. Nas hepatopatias os níveis de HDL-colesterol no plasma podem estar diminuídos.

LDL-Colesterol – é constituído por 45% de colesterol, 25% de proteínas (Apo-B), 20% de fosfolípidos e 10% de triglicérides (tabela 9). É a molécula mais aterogênica do sangue. Pesquisas recentes mostraram que níveis plasmáticos elevados de LDL-colesterol representam a maior causa para o desenvolvimento da doença arterial coronariana. Por essa razão a sua dosagem tem sido apontada como um indicador de risco para o desenvolvimento de aterosclerose. A relação entre LDL e endotélio tem participação ativa no processo de aterogênese. Em condições normais, aproximadamente 15% da LDL-colesterol que circula no plasma atravessa o endotélio e penetra na camada íntima das artérias, sendo essenciais para a formação das membranas celulares. Sua captação é mediada por receptores específicos, os LDL-receptores, e para isso contribuem vários fatores, notadamente as células musculares e monócitos que atuam na remoção da LDL-colesterol. Falhas decorrentes no processo de remoção induzem ao acúmulo de LDL-colesterol que se oxida gradativamente. As LDL oxidadas passam a ter dimensões estruturais maiores e ao serem fagocitadas por monócitos e macrófagos tornam essas células enormes e, por isso, conhecidas como “células espumosas”. As células espumosas desencadeiam a formação das placas de ateroma e o conseqüente prejuízo do fluxo sanguíneo, muitas vezes obstruindo-o. Entre os principais fatores de desequilíbrio desse processo que envolve função endotelial (LDL-receptores), oxidação da LDL e células macrofágicas que se tornam espumosas, destacam-se o tabagismo e suscetibilidade hereditária a angiopatias. O tabagismo é um fator adquirido que provoca disfunção endotelial de forma cumulativa. A tabela 10 apresenta as doenças que causam o aumento e a diminuição de LDL-colesterol.

VLDL-Colesterol – é constituído por 60% de triglicérides que são produzidos pelo fígado e intestino e complementado por pouca proteína (10%), colesterol (15%) e fosfolípidos (15%), conforme mostra a tabela 9. A VLDL-colesterol se assemelha aos quilomicrons por ter grande quantidade de triglicérides, porém tem menor tamanho e

é mais rica em proteínas. Da mesma forma que os quilomicrons, a VLDL libera os seus triglicérides para o tecido adiposo por uma interação química com a lipase lipoprotéica. O acúmulo de VLDL é capaz de turvar o plasma. O VLDL tem importância apenas para o entendimento da fisiologia do metabolismo lipídico. Atualmente seu valor clínico e laboratorial é desconsiderado do perfil lipídico.

Tabela 9 – Composição química dos diferentes tipos de lipoproteínas.

Tipos de Lipoproteínas	Composição Química (%)			
	Proteínas	Triglicérides	Fosfolípidos	Colesterol
Quilomicrons	1,6	96	0,8	1,6
HDL	50	2	30	18
LDL	25	10	20	45
VLDL	10	60	15	15

Tabela 10 – Valores aumentados e diminuídos de LDL-colesterol relacionados com patologias e drogas.

Doenças que causam aumento de LDL	
Anorexia nervosa	Doença de Cushing
Diabetes mellitus	Gestação
Disglobulinemias	Hepatopatias
Hiperlipoproteinemia II	Insuficiência renal
Porfíria	
Doenças que causam diminuição de LDL	
Abetalipoproteinemia	Aterosclerose
Inflamações articulares	Doença pulmonar
Estresse	Hiperlipoproteinemia do tipo I
Hipertireoidismo	Hipoalbuminemia
Mieloma Múltiplo	Síndrome de Reye
Fármacos que causam aumento de LDL	
Anabolizantes	Anticoncepcionais orais
Catecolaminas	Corticosteróides
Diuréticos	
Fármacos que causam diminuição de LDL	
Ácido nicotínico	Clofibrato
Colestiramina	Estrógenos
Neomicina	Probucol
Tiroxina	

Tabela 11 – Efeitos dos fatores pré-analíticos nas dosagens que compõem o perfil lipídico.

Amostra do Paciente
Tempo de jejum
Anticoagulante
Condições de armazenamento e transporte
Punção venosa
Identificação do material
Preparo da amostra
Características Biológicas
Raça
Sexo
Idade
Comportamento Individual
Dieta
Tabagismo
Exercício
Obesidade
Estresse
Álcool
Cafeína
Uso de Drogas
Anti-hipertensivos
Imunosupressores
Esteróides sexuais

O PERFIL LIPÍDICO

Conforme conclusão do Consenso Brasileiro de Dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia, o perfil lipídico é composto por:

- a – Dosagem de colesterol total (CT)
- b – Dosagem de triglicérides (TG)
- c – Dosagem de HDL-colesterol (HDL-C)
- d – Dosagem de LDL-colesterol (LDL-C)

O termo lipidograma não é mais considerado para avaliação de risco de doença aterosclerótica e a eletroforese de lipídeos está restrita a alguns casos específicos de hipolipidemias e hiperlipidemias dos tipos II e III de Fredrikson.

Para minimizar os efeitos dos fatores pré-analíticos sobre os resultados das dosagens do perfil lipídico é fundamental consultar a tabela 11 que apresenta as principais fontes de variações pré-analíticas (tabela 11).

A interpretação dos resultados por idade e considerações de valores desejáveis, limítrofes e aumentados, sugerimos consultar as tabelas 12, 13 e 14.

Tabela 12 – Valores estabelecidos como normais pelo Consenso Brasileiro de Dislipidemias. Unidade de referência (mg/dL).

Lipídeos	Idade (anos)	Valores desejáveis	Valores limítrofes	Valores aumentados
Colesterol Total	—	< 170	170-199	>200
LDL-C	—	<110	110-129	>130
HDL-C	Até os 10	>40	—	—
	Acima dos 10	>35	—	—
Triglicérides	Até os 10	<100	—	—
	Acima dos 10	<130	—	—

Tabela 13 – Valores considerados como desejáveis, limítrofes e aumentados, estabelecidos pelo Consenso Brasileiro de Dislipidemias. Unidade de referência (mg/dL).

Lípídeos	Desejáveis	Limítrofes	Aumentados
Colesterol Total	< 200	200-239	> 240
LDL-C			
Prevenção primária	< 130	130-159	> 160
Prevenção secundária	≤ 100		
HDL-C	> 40	—	—
Triglicérides	< 150	150-199	> 200

Tabela 14 – Valores considerados para controle de pacientes diabéticos.

Lípídeos	Valores para controle
Colesterol total	< 200
LDL-C	< 100
HDL-C	> 45
Triglicérides	< 150

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Collins, R.D. – Illustrated manual of laboratory diagnosis – indications and interpretations. Ed.: J.B. Lippincot Company, Philadelphia, 1972, 334p.

Cotran, R.S.; Kumae, V.; Collins, T. – Pathologic basis of disease, 6th ed. Ed.: W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1999, 1.425p.

Gaw, A.; O'Reilly, D. St.; Stewart, M.J.; Shepherd, J. – Bioquímica ilustrada, 2ª ed. Ed. Guanabara – Koogan, Rio de Janeiro, 2001, 156p.

Motta, V.T. – Bioquímica clínica para o laboratório. Princípios e interpretações. Ed. Médica Missau, Porto Alegre, 2003, 419p.

Naoum, P.C. – Eletroforese. Técnicas e diagnósticos, 2ª ed. Ed. Santos, São Paulo, 1999, 153p.

Salway, J.G. – Metabolism at a glance. 3rd ed. Ed.: Blackwell Publishing, Oxford, 2004, 125p.

Veronesi, R. – Hepatites virais. Ed. Atheneu, São Paulo, 1998, 192p.

Wallach, J. – Interpretação de exames laboratoriais. Ed. Médica Científica (MEDSI), Rio de Janeiro, 2003, 1068p.

APRESENTAÇÃO DO AUTOR

Paulo Cesar Naoum graduou-se em Biomedicina pela Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu (atual UNESP) em 1969. Após obter os títulos universitários de doutor (1972) e livre-docente (1983) tornou-se professor titular da UNESP em 1989. Foi professor nos cursos de Medicina e Biomedicina da UNESP de Botucatu (1970 a 1978), no curso de Medicina da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (1982 a 1984) e no curso de Ciências Biológicas da UNESP de São José do Rio Preto (1979 a 2002). Realizou seu pós-doutorado pela Universidade de Cambridge, Inglaterra e fez estágios de especialização nas Universidades de Roma e Ferrara, ambas na Itália. Foi diretor da UNESP de São José do Rio Preto, assessor técnico da Organização Mundial de Saúde e assessor científico do Ministério da Saúde do Brasil, membro do corpo editorial de várias revistas científicas brasileiras e assessor do CNPq e FINEP. Foi orientador de alunos de Iniciação Científica e de Pós-Graduação nos níveis de Mestrado e Doutorado. Publicou trabalhos científicos em revistas científicas do Brasil, USA, Suíça, Suécia, Rússia, Bolívia e Costa Rica. É autor dos seguintes livros: Diagnóstico das Hemoglobinopatias (1987), Eletroforeses (1989 e 1994), Hemoglobinopatias e Talassemias (1992), Doença das Células Falciformes (2004) em colaboração com o Prof. Dr. Flávio Augusto Naoum, Eritrócitos (2005), Leucócitos (2006) também em colaboração com o Prof. Dr. Flávio Augusto Naoum. Suas participações em trabalhos científicos foram premiadas pela Academia Nacional de Medicina, Colégio Brasileiro de Hematologia, e Sociedade Brasileira de Patologia Clínica. Atualmente é diretor da Academia de Ciência e Tecnologia e responsável pelo setor de Hematologia do CDA Laboratório, ambos em São José do Rio Preto, SP.