

Interpretação de Exame Laboratoriais (Tomo I)

Capítulo I – O Laboratório à Serviço da Clínica

1 – Generalidades Sobre Exames Laboratoriais:

1.1 – Aspectos Históricos e Culturais – o primeiro teste laboratorial de que se tem notícia foi um teste de gravidez descrito pelos egípcios, no qual a urina de uma mulher era utilizada para regar sementes de trigo – caso houvesse germinação, seria um indício de gravidez. No entanto, estudiosos da história da Medicina apontam que, apesar de vários testes rudimentares para os mais variados diagnósticos serem descritos desde 300 d.C. na Grécia. Na Idade Média duas “ciências” fundamentais para o tratamento dos doentes eram a **Astrologia**, estudo dos astros para conhecer o estado do paciente e a **Uroscopia**, que correspondia à análise da urina, que permitia qualquer diagnóstico.

A Medicina Laboratorial, como a conhecemos, remonta ao início de 1.800, quando o químico Francês Michel Eugène Chevreul observando que formigas eram atraídas para a urina de pacientes com *diabetes mellitus*, relembra o primeiro teste para detecção da glicose: provar a urina dos pacientes, uma prática hindu esquecida pelo ocidente. Chevreul isolou a primeira vez a glicose da urina de pacientes e propõe sua medição na avaliação desses pacientes. Entretanto, o primeiro laboratório clínico que se tem notícia foi inaugurado apenas em 1.896, no Johns Hopkins (citado por Guerra, 2.011), pois até então, todo teste laboratorial era realizado pelo próprio médico do paciente. Essa história reflete bem os primórdios da especialidade, quando médicos clínicos buscavam testes que pudessem auxiliá-los no diagnóstico, no estabelecimento de prognóstico e no controle terapêutico de seus pacientes, sempre baseados na fisiopatologia – daí o nome Patologia Clínica.

Na fase romântica da Patologia Clínica, que pode ser definida como até os anos 1.970, os testes disponíveis eram trabalhosos, sendo comuns os bioensaios, como Galley-Manini ou Galli Mainini, prova que tinha o seguinte fundamento: a injeção de urina de mulher grávida no sapo macho *Bufo arenarum* (com peso nunca inferior a 100 g), um grande estímulo sobre seus testículos (ação da gonadotrofina coriônica), determinando o aparecimento, num tempo relativamente curto (3 horas) e de modo constante, a eliminação de um grande número de espermatozoides e a conseqüente migração dos mesmos, através da urina, até a bexiga.

Nesta época, surgem os primeiros autoanalisadores semiautomação em bioquímica e os anticorpos monoclonais. A reprodutibilidade dos testes era precária, extremamente operador-

dependente, já que as pipetagens eram manuais, muitas vezes com vidrarias que deveriam receber lavagens especiais. Dessa época, permaneceu o conceito de que um resultado anormal deveria ser “**repetido e confirmado**”, o que permanece no vocabulário de muitos laboratórios até hoje.

A automação progressiva dos equipamentos de laboratório, aliada à crescente prática de qualidade, muito contribuiu para a nova fase da Patologia Clínica: produtividade com qualidade. Talvez o maior marco dessa transição tenha sido o trabalho pioneiro de Leonard Skeggs, que inventou e aperfeiçoou o primeiro autoanalisador entre 1.951 e 1.953. Skeggs tentou comercializar seu invento e buscou várias empresas que o rejeitaram, pois ninguém acreditava na tecnologia para então conseguir um contrato, em 1.954, com a então pequena Technicon. Após certa adaptação para comercialização, o Autoanalyzer teve 50 unidades vendidas em 1.957, 4.000 até 1.963 e 18.000 até 1.969.

Outros esforços marcantes dessa transição foram os estudos pioneiros de James O. Westgard, nos EUA, em adaptar os gráficos de Shewart para monitorar as variações dos controles internos no laboratório clínico, e essa prática adotou o nome de Controle de Qualidade Interno (CQI). Apesar de muitos ainda utilizarem a famosa regra 1:2s (ou 2:2s quando repetem o teste), o Prof. Westgard evoluiu sua análise de especificações técnicas nos anos, 1.990, buscando uma aliança entre laboratórios, fabricantes de equipamentos e reagentes, e então evoluirmos para práticas de qualidade com qualidade Seis Sigma. Para isso, além do CQI, torna-se necessário verificar o *bias* (viés) nas análises, com o processamento de amostras de valores desconhecidos para comparação entre grupos de laboratórios. É interessante notar que até a metade da década de 1.970 essa prática não existia no Brasil. A partir de março de 1.975, os Drs. Erlo Roth, Evaldo Melo e Marilene Melo publicaram uma série de artigos relacionados à qualidade na então chamada Revista Brasileira de Patologia Clínica (atual Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial). Em julho daquele ano, o Dr. Evaldo Melo, a convite da Organização Mundial de Saúde (OMS), foi ao Centro de Controle de Doenças (CDC – *Centers Disease Control*) e ao Colégio Americano de Patologia (CAP) nos EUA e trouxe para o Brasil os conhecimentos para implantação dessa valiosa ferramenta, o Controle de Qualidade Externo (CQE), incluindo a produção material biológico liofilizado. O Dr. Evaldo incentivou o amigo Márcio Biasoli a fundar a empresa Control-Lab, com a qual a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SPBC/ML) tem vínculos até hoje.

A produtividade cresceu com equipamentos cada vez mais automatizados, e os laboratórios passaram a focar muito mais nos serviços aos pacientes. A percepção de qualidade pelo cliente

não médico (isto é, pelo paciente) passou a ser um importante diferencial na captação de mercado. Os laboratórios evoluíram para centros de diagnóstico, com oferta de exames de imagem no mesmo centro de atendimento à pacientes.

Nos anos 1.990, inicia a onda de fusões e aquisições no mercado laboratorial brasileiro, que permanece até hoje, seguindo a história norte-americana. Há um crescimento importante dos volumes de testes processados nos maiores laboratórios do país e as verificações automatizadas de resultados por regras ganham um papel importante. Emerge o conceito de fábricas modernas no diagnóstico laboratorial, com maior produtividade por funcionário e maior dependência tecnológica.

A prática de conceitos modernos de gestão, como Lean e Seis Sigma, aliou-se aos desenvolvimentos tecnológicos de robótica, integração de equipamentos por esteiras e por equipamentos pré e pós-analíticos. Com todos estes avanços, os problemas analíticos, comuns no passado passaram a responder por menos de 2% dos erros laboratoriais, e o foco das melhorias em processos tornou-se cada vez mais concentrado na fase pré-analítica.

Uma das abordagens de redução dos erros pré-analíticos é a realização de testes laboratoriais remotos, também chamados point-of-care testing (POCT). Apesar de o desempenho diagnóstico desses equipamentos ainda ser inferior aos grandes analisadores e ser trabalhosa a garantia da qualidade quando estão com seu uso difundido em um grande hospital, tem sido uma das áreas da medicina laboratorial com maior crescimento de vendas nos últimos anos no mundo; e estima-se que em 2.015 o tamanho desse mercado chegue a um trilhão de dólares.

A nanotecnologia pode ser uma grande oportunidade para os equipamentos de POCT, já que deve propiciar maior sensibilidade analítica e capacidade de análise multiplex de proteínas e ácidos nucleicos em um mesmo ensaio. Nos últimos anos, muitas empresas trabalharam em iniciativa de transformar seus equipamentos de POCT em multiparamétricos, e a perspectiva de testes em multiplex pode trazer grandes benefícios econômicos e eliminar a necessidade de vários equipamentos.

A medicina molecular vem impactando profundamente a prática médica, especialmente em países desenvolvidos, com maior acesso aos exames. Recentemente, os *in vitro diagnostics multiplex indexes assays (IVDMIAS)* surgiram como uma tendência na área, analisando múltiplos biomarcadores com uma análise computacional. Assim, existem painéis para identificação de tumores de origem desconhecida (com 1.500 genes) e para a definição do prognóstico do câncer da mama (Mammaprint com 70 genes).

Biossensores são equipamentos que combinam com um sensor diagnóstico com um transdutor que permite monitoramento em tempo real de vários parâmetros, como saturação de oxigênio, mas que no futuro podem até mesmo a detecção de marcadores moleculares. Alguns exemplos dessa tecnologia seriam os sensores embutidos em vasos sanitários para detecção de sangue oculto nas fezes ou até mesmo de células tumorais, concentrações de drogas nas fezes e urina, e o escaneamento da temperatura da mama em chuveiros, entre outros.

Apesar de muitas dessas tecnologias parecerem de “**ficção científica**”, devemos lembrar que os ciclos de inovação geralmente seguem um padrão de concentração para depois ter um elemento “**disruptor**” que leva a descentralização (como é o caso dos computadores, que evoluíram para mainframes poderosos, para depois se descentralizarem em aparelhos móveis e celulares). Esta pode ser também a tendência da medicina laboratorial.

1.2 – Introdução – o funcionamento normal do nosso organismo pressupõe a existência de uma delicada e rigorosa homeostase que possa garantir uma numerosa variedade de funções executadas pelo mesmo e dessa maneira, qualquer perturbação desse equilíbrio atuará de forma nociva capaz de levar o organismo a um estado enfermo. Como consequência, o organismo reagirá em busca novamente do equilíbrio (homeostasia), que, uma vez alcançado, assegurará a recuperação do seu estado de saúde.

Assim, acontece quando o organismo é acometido por um germe patogênico para o qual esteja desarmado (sem imunidade) e da luta que então se estabelece resulta uma série de reações destinadas a eliminar o agente infeccioso, dessa forma, ele produz um estado de imunidade dirigido especificamente contra o germe em questão.

Condição semelhante ocorre nas enfermidades alérgicas e autoimunes, no qual, a reação antígeno-anticorpo não resulta na defesa do organismo, mas, ao contrário, na liberação de histamina e outras substâncias capazes de produzir lesões em células e causar doença, pois o corpo em vez de produzir substâncias para se defender, acaba complicando ainda mais a situação.

As afecções genéticas podem exteriorizar-se por mecanismos diversos como a falta congênita de uma enzima, por exemplo, poderá bloquear uma determinada via metabólica, do que resultará acúmulo no organismo do composto imediatamente anterior ao ponto bloqueado e produção insuficiente ou nula das substâncias subsequentes a esse ponto. As manifestações da doença decorrerão da toxicidade do material acumulado ou da carência dos produtos que deixam de ser sintetizados.

Praticamente todos os agentes patogênicos (microbianos ou não) possuem a capacidade de lesar os diversos tecidos e órgãos que executam funções na eliminação ou desintoxicação das substâncias nocivas resultante do metabolismo orgânico. Dessa maneira, ocorre o acúmulo de tais substâncias tóxicas no organismo e o aparecimento de enfermidades correspondentes.

Assim, o organismo quando agredido por agentes patogênicos ou em outras situações (diabetes, hipertensão, etc.), por tentar reagir no sentido de restabelecer o equilíbrio desfeito, dando origem aos processos mórbidos que se denominam doença. No decurso do conflito que se desenrola entre as forças agressoras e as defensivas corporais, inúmeras alterações se desenvolvem no organismo agredido, que podem assumir certas características anatômicas, funcionais ou bioquímicas, estreitamente relacionadas entre si por influências íntimas e recíprocas.

A observação e análise de tais alterações são utilizadas pelo médico para identificação da doença, assim como de seu agente causal e da maneira como este está atuando. ***O exame clínico direto, desarmado ou auxiliado apenas por aparelhagem simples e manipulada pelo próprio médico, constitui o campo da Semiologia, ou Clínica Propedêutica,*** cuja finalidade é o estudo das alterações anatômicas mais evidentes. Alterações anatômicas internas, assim como também algumas funcionais, são evidenciadas pela radiologia convencional, ultrassonografia, endoscopia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, cintilografia, entre outros exames. As alterações bioquímicas, imunobiológicas e microscópicas incluem-se no âmbito do que se costuma chamar de Patologia Clínica, ou seja, os exames laboratoriais, cuja interpretação clínica precisa ser analisada de maneira precisa pelo médico assistente.

A bioquímica recebeu, em seus primórdios, um grande impulso oriundo dos problemas da medicina clínica e continua até hoje a sofrer tal influência, mas tudo indica ter havido nos últimos tempos uma inversão de valores; pois com o extraordinário desenvolvimento da bioquímica como ciência básica e com a crescente possibilidade de abordar praticamente todos os problemas de sua alçada em termos de extrema precisão técnica, ela própria, passou a constituir um considerável estímulo à medicina e uma poderosa força de progresso no terreno da patologia.

O excepcional avanço alcançado pela bioquímica nos últimos tempos, juntamente com crescimento e aperfeiçoamento cada vez maiores de métodos sorológicos e imunobiológicos vieram, sem sobra de dúvida, proporcionar à medicina clínica, subsídios cada vez mais numerosos e valiosos. ***Entretanto, se por um lado tais progressos permitem aos clínicos estabelecer diagnósticos cada vez mais exatos e precisos, por outro lado, a ameaça de incutirem aos novos médicos que se formam uma mentalidade excessivamente “tecnicista”***

que por em risco a correta perspectiva no tocante ao adequado equilíbrio ou à devida hierarquia que deve prevalecer entre a clínica, que deve sempre ser soberana, e os resultados laboratoriais, que são apenas subsidiários ou complementares.

O atendimento médico ao paciente é um dos inúmeros serviços prestados à população dentro da área de saúde, realizando a chamada “**Medicina Curativa**” e cumpre ressaltar que a história clínica é importante para a seleção de exames diagnósticos adequados bem como uma estimativa da prevalência prévia para interpretação da sensibilidade e especificidade do exame. *Sem sombra de dúvidas, para muitas enfermidades, os exames laboratoriais possuem maior especificidade e sensibilidade que o exame físico.*

O processo seletivo dos exames depende muito do objetivo clínico para sua realização (rastreamento, elucidação diagnóstica, monitoração do curso de doenças, seguimento dos efeitos da terapia, determinação dos níveis e efeitos das drogas, etc.) e da população de pacientes que está sendo avaliada. *Enquanto no passado era comum a solicitação de uma verdadeira bateria de exames bioquímicos, hematológicos, imunológicos, entre outros, no entanto, atualmente esta conduta é desencorajada, para reduzir custos e evitar a “Síndrome de Ulisses”.* O termo é uma analogia ao mítico herói grego, personagem central da obra de Homero, Odisséia, em razão das dificuldades vividas por Ulisses em território além; perdido por muitos anos (dez de acordo com Homero) em seu caminho de volta para Ítaca, ansiando por sua terra natal, mas foi impedido de voltar.

Nota – este texto é, na realidade, uma breve introdução, por isso queremos esclarecer aos interessados no assunto, que para obter o texto na íntegra (total), basta solicitá-lo, que atenderemos todos os pedidos e enviaremos os mesmos pelos Correios e Telégrafos; portanto, entre em contato conosco através dos nossos telefones ou e-mail.

À Direção.

Maceió, Janeiro de 2.012

Autor: Mário Jorge Martins.

Prof. Adjunto de Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

Mestre em Parasitologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Médico da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA).