

Exames complementares mais comuns na prática clínica da Gastroenterologia e Hepatologia Pediátricas

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE GASTROENTEROLOGIA (GESTÃO 2019-2021)

Presidente: Cristina Helena Targa Ferreira

Secretário: Marise Helena Cardoso Tófoli

Conselho Científico: Elisa de Carvalho, Maria do Carmo Barros de Melo,
Mauro Batista de Moraes, Roberta Paranhos Fragoso,
Rose Terezinha Marcelino, Silvio da Rocha Carvalho

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE HEPATOLOGIA (GESTÃO 2019-2021)

Presidente: Gilda Porta

Secretário: Sandra Maria Gonçalves Vieira

Conselho Científico: Adriana Távora de Albuquerque Taveira, Cibele Dantas Ferreira Marques,
Irene Kazue Miura, Marise Elia de Marsilac, Nilza Medeiros Perin,
Renata Belém Pessoa de Melo Seixas, Sandra Lúcia Schuler

Revisores: Dirceu Solé, Luciana Rodrigues Silva



F383 Ferreira, Cristina Helena Targa.

Exames complementares mais comuns na prática clínica da Gastroenterologia e Hepatologia Pediátricas (guia prático de atualização da Sociedade Brasileira de Pediatria). / Cristina Helena Targa Ferreira, Marise Helena Cardoso Tófoli, Elisa de Carvalho, Maria do Carmo Barros de Melo, Mauro Batista de Moraes, Roberta Paranhos Fragoso, Rose Terezinha Marcelino, Silvio da Rocha Carvalho, Gilda Porta, Sandra Maria Gonçalves Vieira, Adriana Távora de Albuquerque Taveira, Cibele Dantas Ferreira Marques, Irene Kazue Miura, Marise Elia de Marsillac, Nilza Medeiros Perin, Renata Belém Pessoa de Melo Seixas, Sandra Lúcia Schuler. – São Paulo: SBP, 2022.

40 f.

Revisores: Dirceu Solé, Luciana Rodrigues Silva

ISBN: 978-65-85299-00-8

1. Pediatria. 2. Gastroenterologia. 3. Hepatologia. I. Sociedade Brasileira de Pediatria. II. Título.

SBP/RJ

CDD: 618.9233

Sumário

Introdução	5
Parte I - GASTROENTEROLOGIA	5
1. Exames laboratoriais e bioquímicos séricos	5
1.1. Proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS)	5
1.2. Teste da D-xilose	6
2. Exames laboratoriais e bioquímicos fecais	6
2.1. Exames parasitológico de fezes	6
2.2. Pesquisa de substâncias redutoras nas fezes e pH fecal	10
2.3. Pesquisa de eletrólitos nas fezes	10
2.4. Testes de absorção de gorduras	10
2.5. Dosagem de elastase nas fezes	11
2.6. Coprocultura	11
2.7. Sangue oculto nas fezes	12
2.8. Calprotectina fecal	13
2.9. Pesquisa da toxina do <i>Clostridium difficile</i>	14
3. Exames específicos	15
3.1. Exames para investigação para doença celíaca	15
3.2. Diagnóstico de infecção pelo <i>Helicobacter pylori</i> em pediatria	15
3.3. Teste do suor	16
3.4. Anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) e Anticorpos anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ASCA)	17
4. Teste respiratório do hidrogênio e metano no ar expirado em doenças pediátricas do aparelho digestivo	19
Parte 2 - HEPATOLOGIA	21
Exames laboratoriais de função hepática	21
1. Testes laboratoriais que avaliam lesão hepatocelular e diagnóstico	22
1.1. Aminotransferases	22
1.2. Gama glutamil transferase (GGT)	23
1.3. Fosfatase alcalina (FA)	24
1.4. 5'- Nucleotidase	24

2. Testes que detectam a capacidade de transportar ânions orgânicos e metabolizar drogas	26
2.1. Bilirrubinas	26
3. Testes de avaliação de síntese proteica	27
3.1. Albumina	27
3.2. Tempo de Protrombina	28
3.3. Relação Internacional Normalizada (INR)	28
3.4. Tempo de tromboplastina parcial (TTPA)	28
3.5. Fator V	29
3.6. Fibrinogênio	29
4. Outros testes que podem ser importantes para elucidação diagnóstica e tratamento	29
4.1. Ácidos Biliares	29
4.2. Amônia	29
4.3. Lípidos e lipoproteínas	29
4.4. Globulinas séricas	30
4.5. Auto anticorpos	30
4.6. Ceruloplasmina	30
4.7. Alfa 1-antitripsina sérica	30
4.8. Estudos genéticos	30
4.9. Exames sorológicos das hepatites virais	31
Distúrbios Metabólicos Hereditários	32

Introdução

As queixas do aparelho digestivo são prevalentes na infância e grande parte delas tem caráter inespecífico. Podem se apresentar de maneira secundária tanto a afecções agudas quanto a infecções e/ou enfermidades crônicas. Além disso, a depender da faixa etária e desenvolvimento da criança, as queixas são relatadas por uma terceira pessoa o que pode dificultar a melhor caracterização dos quadros e sofrer influência da percepção de um observador.

O conjunto desses aspectos pode tornar a investigação diagnóstica muito desafiadora, ressalta-se que, para melhor interpretação dos sintomas, a história clínica detalhada é primordial, sempre contextualizando tempo, fatores desencadeantes, fatores de melhora e piora e sinais de alarme da queixa principal, bem como antecedentes pessoais, familiares, diário alimentar e aspectos biopsicossociais e ambientais.

No entanto, em algumas situações a realização de exames complementares se faz necessária. Assim, esse manual tem como objetivo esclarecer quais exames podem auxiliar a investigar, na prática pediátrica, alguns sinais e sintomas na gastroenterologia e hepatologia e auxiliar a sua interpretação sem deixar de enfatizar a necessidade de se reprimir a realização de exames desnecessários.

No auxílio da interpretação de alguns exames os seguintes conceitos são fundamentais:

- **Valor preditivo negativo:** A probabilidade do indivíduo com teste negativo realmente não tenha a doença.
- **Sensibilidade de um teste:** mede o quão corretamente ele identifica aqueles com a doença.
- **Especificidade do teste:** refere-se à precisão com que é capaz de identificar aqueles sem a doença.

Para a sistematização deste manual optou-se pela segmentação dos exames nas áreas de gastroenterologia e hepatologia.

Parte I GASTROENTEROLOGIA

Nessa parte serão apresentados e discutidos os principais exames laboratoriais que são utilizados para o esclarecimento diagnóstico e algumas vezes prognóstico de doenças do trato gastrointestinal. São eles:

1. Exames laboratoriais e bioquímicos séricos

- 1.1. Proteína C reativa (PCR) e Velocidade de hemossedimentação (VHS)
- 1.2. Teste da D-xilose

2. Exames laboratoriais e bioquímicos fecais

- 2.1. Exames parasitológico de fezes
- 2.2. Pesquisa de substâncias redutoras nas fezes e pH fecal
- 2.3. Pesquisa de eletrólitos nas fezes
- 2.4. Testes de absorção de gorduras
- 2.5. Elastase fecal
- 2.6. Coprocultura
- 2.7. Pesquisa de sangue oculto nas fezes
- 2.8. Calprotectina fecal
- 2.9. Toxina para *Clostridium* sp

3. Exames específicos:

- 3.1. Exames para investigação da Doença celíaca
- 3.2. Sorologia *H. pylori*
- 3.3. Anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), Anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA)
- 3.4. Teste do suor

4. Teste respiratório do hidrogênio e metano no ar expirado em doenças pediátricas do aparelho digestivo

1. Exames laboratoriais e bioquímicos séricos

1.1. Proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS)

Estes exames são chamados de marcadores de fase aguda inflamatória, mas podem estar elevados tanto em condições agudas como crônicas. A PCR é uma proteína induzida por resposta imune inata à lesão tissular e a VHS é um marcador de várias proteínas catiônicas que promovem a agregação de hemácias. Muitos estudos ainda são necessários para a total compreensão desses marcadores inflamatórios.

Aplicações clínicas

Diferentes situações podem resultar no aumento desses marcadores, tais como infecções, doenças reumatológicas, oncológicas, sarcoidose e em diferentes doenças do aparelho digestivo, entre elas a doença inflamatória intestinal, a doença celíaca, a hepatite autoimune. Dessa forma, são considerados exames inespecíficos e sua principal aplicação clínica, na gastroenterologia, é o monitoramento da atividade das doenças inflamatórias intestinais.

Bibliografia sugerida

Amezcu-Guerra LM, Castillo-Martinez D, Bojalil R. The story behind the acute-phase reactants. *J Rheumatol*. 2010;37(2):469. doi: 10.3899/jrheum.090991.

Bitik B, Mercan R, Tufan A, Tezcan E, Küçük H, İlhan M, et al. Differential diagnosis of elevated erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels: a rheumatology perspective. *Eur J Rheumatol*. 2015;2(4):131-134. doi: 10.5152/eurjrheum.2015.0113.

1.2. Teste da D-xilose

A xilose é um carboidrato que é absorvido no duodeno e jejuno por mecanismos diferentes de outros monossacarídeos. Depende da presença de sódio e seus transportadores, e sua absorção é inibida na presença de glicose. Sua excreção é predominantemente renal e uma pequena parte é eliminada pela bile ou transformada em CO₂ e em o-threitol.

Existem duas formas de se quantificar a D-xilose, a sérica e a urinária. Os níveis séricos da xilose têm rápida elevação e queda, entre 1 e 2 horas. Na urina é necessária a coleta de urina por cinco horas consecutivas à ingestão do carboidrato. Pela dificuldade de coleta sistemática de urina na criança, a maioria dos estudos utilizam a dosagem sérica.

Dessa forma, para a realização do exame o paciente deve permanecer oito horas em jejum para que a absorção da D-xilose não sofra influência da glicose. Em jejum, o paciente deve ingerir a dose de 15g de xilose por m² de superfície corporal, com dose máxima de 25mg, em 250 ml de água. A coleta de sangue deve ser realizada após uma hora da ingestão. Níveis séricos abaixo de 30mg/dL indicam que a permeabilidade intestinal pode estar comprometida ou mesmo que a superfície absorptiva intestinal está diminuída.

Aplicações clínicas

O teste de absorção da D-xilose é um teste de absorção de carboidratos utilizado para avaliar pacientes com síndromes disabsortivas. Esses pacientes muitas vezes se apresentam com diarreia crônica, esteatorreia, e baixo ganho ponderoestatural. Nesses casos a curva de absorção da D-xilose pode auxiliar na diferenciação entre a insuficiência exócrina do pâncreas e distúrbios absorptivos relacionados à integridade da mucosa intestinal. Estudos com paciente celíacos demonstram que o teste tem baixa sensibilidade e boa especificidade nesses casos.

Cuidados na interpretação do exame

Algumas situações podem influenciar a interpretação desse teste, como o atraso do esvaziamento gástrico, o supercrescimento bacteriano pela degradação do açúcar, a hipertensão portal por diminuir o fluxo sanguíneo capilar na mucosa e algumas medicações como ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não hormonais que podem diminuir a excreção ou atrapalhar a absorção do carboidrato.

Bibliografia sugerida

Benson JA Jr, Culver PJ, Ragland S, Jones CM, Drummey GD, Bougas E. The d-xylose absorption test in malabsorption syndromes. *N Engl J Med*. 1957; 256(8):335-9. doi: 10.1056/NEJM195702212560802.

Craig RM, Atkinson Jr AJ. D-xylose testing: a review. *Gastroenterology*. 1988;95(1):223-31. doi: 10.1016/0016-5085(88)90318-6.

Lifschitz CH, Polanco I. The D-xylose test in pediatrics: is it useful? *Gastroenterology*. 1989;97(1):246-7. doi: 10.1016/0016-5085(89)91473-x.

2. Exames laboratoriais e bioquímicos fecais

Os exames laboratoriais fecais devem ser solicitados de acordo com a suspeita diagnóstica. Para a coleta do material existem algumas orientações específicas, mas, em geral, o material é colocado em frasco estéril apropriado utilizando a espátula (do recipiente) para a retirada do mesmo. É importante verificar se o paciente está utilizando algum medicamento e se há a recomendação de suspender o mesmo antes da coleta. Não é indicado o uso de laxativos para estimular a defecação para a coleta. As condições de transporte e armazenamento da amostra podem interferir nos resultados, dessa forma é importante verificar as orientações específicas.

2.1. Exames parasitológico de fezes

O exame parasitológico de fezes é solicitado de forma corriqueira em ambulatórios e consultórios médicos. O exame parasitológico deve ser considerado em indivíduos com: diarreia persistente, riscos epidemiológicos específicos, como viagens a regiões com alta taxa endêmica de infecções por parasitos entéricos, exposição de lactentes em creches; diarreia em homens homossexuais, pacientes com infecção pelo HIV e pacientes que desenvolvem diarreia durante um surto de diarreia cau-

Guia Prático de Atualização da Sociedade Brasileira de Pediatria

Exames complementares mais comuns na prática clínica da Gastroenterologia e Hepatologia Pediátricas



sado por parasitos patogênicos transmitidos pela água ou outro surto regional, pacientes que iniciarão uso de imunossupressor ou para controle periódico de pacientes imunocomprometidos.

Para solicitar o exame parasitológico de fezes, é necessário refletir qual seria o agente mais comum diante do

caso clínico e sintomas do paciente, apesar de muitas vezes eles não serem tão específicos. É muito importante que a suspeita diagnóstica esteja bem clara no pedido de exame.

Podemos pensar mais comumente nos agentes presentes no Quadro 1 abaixo.

Quadro 1. Parasitos humanos mais comumente pesquisados em exames de fezes

Helmintos	
Nematelmintos	Platelmintos
<i>Ascaris lumbricoides</i> (ascaridíase)	<i>Taenia saginata</i> e <i>Taenia solium</i> (teníase)
<i>Ancilostoma duodenale</i> ou <i>Necator americanus</i> (ancilostomíase)	<i>Hymenolepis nana</i> (himenolepiase)
<i>Strongyloides stercoralis</i> (estrongiloidíase)	<i>Diphyllobothrium latum</i> (difilobotríase)
<i>Enterobius vermicularis</i> (enterobiase ou oxiuríase)	
<i>Trichuris trichiura</i> (trichiuríase ou tricocefaliase)	
Protozoários	
<i>Entamoeba histolytica</i> e <i>Entamoeba dispar</i> (amebíase)	
<i>Balantidium coli</i> (balantidíase)	
<i>Giardia lamblia</i> (giardíase)	
<i>Isospora belli</i> (isosporíase)	
<i>Cryptosporidium</i> sp. (criptosporidíase)	
<i>Blastocystis hominis</i> (blastocistose)	
<i>Cyclospora cayentanensis</i> (ciclosporose)	

No Quadro 2 temos um compilado dos tipos de exames, o que procurar e o que é possível encontrar.

Quadro 2. Principais exames para análise de parasitos nas fezes de acordo com o tipo e indicações

Exame	Tipo	Indicações
HPJ e Lutz	Sedimentação espontânea	Ovos e larvas de helmintos, cistos de protozoários
Blagg (MIFC), Ritchie e Coprotest	Sedimentação por centrifugação	Ovos e larvas de helmintos, cistos e oocistos de protozoários
Wills	Flutuação espontânea	Ovos leves (Ancilostomídeos)
Faust	Flutuação e centrifugação	Cistos e oocistos de protozoários, ovos leves
Baermann-Morais e Rugai	Cultura	Larvas (<i>Strongyloides</i>)
Kato-Katz	Filtração	Ovos de helmintos
Graham (fita adesiva)	Adesão	<i>Enterobius vermicularis</i> , <i>Taenia</i> sp.

No Quadro 3 é possível verificar, de acordo com a suspeita diagnóstica, qual o exame será o mais indicado.

Quadro 3. Diagnósticos laboratoriais mais comuns de acordo com o parasito a ser pesquisado

Parasito	Diagnóstico laboratorial
<i>G. lamblia</i>	Exame microscópico direto das fezes (60% a 70% do diagnóstico, com duas ou mais amostras); Técnicas de ELISA ou imunofluorescência para a detecção de antígenos nas fezes (90% a 100% de sensibilidade e especificidade); Técnica de PCR.
<i>E. histolytica</i>	Exame microscópico das fezes; Técnicas de PCR, métodos enzimáticos (antígenos e anticorpos) e o uso de anticorpos monoclonais ajudam a fazer a distinção com <i>Entamoeba dispar</i> .
<i>Balantidium</i>	Exame histológico lesões por biópsia, via sigmoidoscopia ou colonoscopia ou parasitológico das fezes, com a presença de trofozoítos (menos frequentemente, cistos) nas fezes ou espécimes de tecido.
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Oocistos: fezes - método de anticorpo fluorescente direto por microscopia ou ensaio imunoenzimático (ELISA) para pesquisa do antígeno; PCR
<i>Cytoisopora belli</i>	Oocistos: fezes, aspirados duodenais ou amostras de biópsia (intestino delgado). Técnicas de Kinyoun (método Ziehl-Neelsen modificado) e Auramina-Rodamina.
<i>Blastomycis hominis</i>	Oocistos: fezes, aspirados duodenais ou amostras de biópsia (intestino delgado). Técnicas de Kinyoun (método Ziehl-Neelsen modificado) e Auramina-Rodamina
<i>Cycloporidium cayetanensis</i>	Técnicas de Kinyoun (método Ziehl-Neelsen modificado)

As técnicas baseadas em microscopia direta possibilitam o encontro de ovos e larvas de helmintos em lâmina de microscópio contendo esfregaço de amostra das fezes. Os métodos de concentração fecal permitem aumento da sensibilidade diagnóstica.

O método de Hoffman, Pons e Janer (HPJ) ou conhecido também como Lutz (sedimentação espontânea) permite o encontro de ovos e larvas de helmintos e de cistos de protozoários. Os métodos de Blagg (também conhecido por método de MIFC), de Ritchie e Coprotest, de sedimentação por centrifugação, são usados para a pesquisa de ovos e larvas de helmintos, cistos e alguns oocistos de protozoários.

O método de Willis (flutuação espontânea) é o mais indicado para a pesquisa de ovos leves, principalmente de ancilostomídeos. O método de Faust (centrifugação e flutuação) permite o encontro de cistos e oocistos de protozoários e de ovos leves.

O método de Kato-Katz (contagem de ovos) é o mais comumente empregado para a quantificação de ovos de helmintos e é muito útil na determinação de carga parasitária em estudos epidemiológicos. É um método de simples execução e de baixo custo.

Os métodos de FLOTAC e mini-FLOTAC permitem a contagem de ovos fecais. A principal vantagem do FLOTAC é permitir a detecção de diferentes helmintos e protozoários intestinais, mas tem como desvantagem o alto custo. O método Mini-FLOTAC, uma forma simplificada do FLOTAC, foi desenvolvido para locais com recursos limitados, com a vantagem de poder avaliar amostras fecais preservadas. A sensibilidade do mini-FLOTAC é comparável à do Kato-Katz, mas inferior à do FLOTAC.

O método de Graham (Fita Adesiva), muito utilizado no passado, é específico para pesquisa de ovos de *Taenia sp.* e de *Enterobius vermicularis*. Para este úl-

timo parasito, a suspeita clínica permite o diagnóstico sem necessidade de exame complementar. A fita adesiva deve ser colocada na região anal para a coleta do material e a seguir em uma lâmina para ser avaliada por microscopia.

Para a orientação aos pais quanto à forma de coleta das fezes, é importante estar clara a suspeita diagnóstica. Por exemplo, se a suspeita é de *S. stercoralis*, o exame de fezes recém-emitidas permite maior sensibilidade no resultado e o laboratório utilizará a técnica de Baermann Moraes. Caso a suspeita seja de outros parasitos, a coleta de três amostras fecais, em dias alternados em conservante MIF, permite maior chance de encontro do parasito, pois os ovos e parasitos podem ser eliminados de forma intermitente.

Outros métodos são utilizados quando se suspeita de um parasito específico, como, por exemplo, Ziehl-Neelsen modificado e outros para oocistos ou o de Kato-Katz para esquistossomose. São utilizados imunoenaios enzimáticos para a detecção do *Cryptosporidium sp.* e *Giardia lamblia* com alta sensibilidade (quase 100%) e especificidade (quase 100%) quando comparado aos exames de fezes seriados. Em caso de suspeita de microsporídios, a detecção direta dos parasitos é possível em esfregaços permanentes das fezes diarreicas corados por corantes tricômicos modificados (cromotrópico 2R) ou corantes similares.

Coleta do material

Para coletar as fezes é importante que o local esteja limpo, podendo ser utilizado um penico, plástico limpo ou papel branco, utilizando a pazinha do recipiente de coleta. É importante identificar o paciente, de forma legível. Os laxantes são contraindicados para a coleta do exame.

Para coletar mais amostras de fezes com conservante (MIF) é importante as seguintes orientações:

- 1) Ao coletar retirar partes do meio das fezes e de mais de uma parte, de forma a permitir maior possibilidade de encontro de parasitos.
- 2) Transfira pequena porção para o frasco com líquido conservante, misturando com a pazinha (espátula), deixando mais conservante do que fezes. Evite contaminar o frasco externo com fezes, tampe bem o frasco e agite.
- 3) Manter o recipiente até a coleta de todas as amostras em local fresco (pode ser geladeira, protegendo o frasco com uma embalagem plástica) e o líquido com o conservante em maior quantidade que as fezes.

- 4) Levar ao laboratório após a coleta do último dia (três amostras, de preferência em dias alternados).

Para a coleta de fezes recém-emitidas ou amostra única

Após coletar as fezes, levar ao laboratório imediatamente, ou caso não haja necessidade de ser recém-emitidas guarde em geladeira por no máximo 24 horas.

O exame parasitológico de sulco duodenal tem boa sensibilidade para o diagnóstico de *Giardia lamblia* e de *S. stercoralis*. A biópsia jejunal pode permitir o diagnóstico de *Iso spor a sp.*, *G. lamblia*, *S. stercoralis*, *S. mansoni*. Na suspeita de esquistossomose, a retossigmoidoscopia e o exame de fragmento de mucosa retal podem ser utilizados. O exame a olho nu das fezes pode permitir o encontro de proglotes na teníase e de parasitos (no caso de ascaridíase, tricocefalíase ou oxiúriase). Alguns exames de PCR e microscopia são utilizados em pesquisas e não de forma rotineira.

Dispõe-se de um teste para antígenos fecais sensível e específico para *Cryptosporidium*, *Giardia lamblia* e *E. histolytica*. O teste do antígeno pode constituir um teste inicial custo-efetivo para pacientes com alguma necessidade de realização de um teste para descartar a possibilidade de infecção parasitária.

Bibliografia sugerida

Brasil. Ministério da Saúde. Instruções para coleta de fezes com MIF. Disponível em: <https://www.gov.br/defesa/pt-br/assuntos/hfa/servicos-e-informacoes/consultas-e-exames/laboratorio-de-analises-clinicas/instrucoes-para-coleta-de-fezes-mif> <https://www.gov.br/defesa/pt-br/assuntos/hfa/servicos-e-informacoes/consultas-e-exames/laboratorio-de-analises-clinicas/instrucoes-para-coleta-de-fezes-mif> Acessado em maio de 2022.

Lopez FA, Campos Jr D. Tratado de Pediatria SBP – 4ª ed, São Paulo, Editora Manole, 2017.

Neves DP. Parasitologia Humana – 13ª ed, São Paulo, Editora Atheneu, 2016.

Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamentos Científicos de Gastroenterologia e Infectologia. Parasitoses Intestinais: diagnóstico e tratamento. 2020. Disponível em: sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22207d-GPA_-_Parasitoses_intestinais_-_diagnostico_e_tratamento.pdf. Acessado outubro 2022.

Williamson MA, Synder LM. Wallach – Interpretação de Exames Laboratoriais. 10ª ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro. 2016. 1250p.

2.2. Pesquisa de substâncias redutoras nas fezes e pH fecal

A pesquisa de substâncias redutoras nas fezes e pH fecal pode ser realizada em ambulatório. O método é por fita em fezes líquidas. É um exame de fácil execução, mas tem como limitação a necessidade de fezes líquidas e recém-emitidas.

Com o material fecal pode-se realizar a pesquisa de substâncias redutoras e avaliação do pH, pois a presença destas substâncias indica má absorção de açúcares nos resultados maiores ou iguais a 0,5%. Geralmente a glicose não está presente nas fezes, portanto em caso de pesquisa semiquantitativa positiva de glicose nas fezes é importante que se faça o diagnóstico indireto de má absorção de carboidratos.

O pH fecal menor ou igual a cinco após ingestão de lactose, é indicativo de má absorção de lactose, visto que o pH fecal normal gira em torno de sete. A avaliação do pH fecal é mais sensível para a detecção de má absorção em crianças, porém também é válido em adultos.

As fezes devem ser frescas e são avaliadas empregando-se Kit que analisa a presença de glicose, frutose, lactose e galactose por reação com sulfato de cobre. Não permite um resultado específico, mas serve como triagem. Falso positivo pode ocorrer em lactentes em aleitamento materno exclusivo.

Bibliografia sugerida

Almeida Barbosa NE, Jesus Ferreira NC, Vieira TLE, Brito APSO, Garcia HCR. Intolerância a lactose: revisão sistemática. *Pará Res Med J.* 2020;4:0-0.

Vieira MC, Machado RS, Ogata SK. Métodos diagnósticos em gastroenterologia pediátrica. In: Campos Jr D, Burns DAR, Lopez FA. *Tratado de Pediatria. Sociedade Brasileira de Pediatria.* 3ed. 2014. p1243-62.

2.3. Pesquisa de eletrólitos nas fezes

Este exame está indicado especialmente em pacientes com diarreia crônica na presença de fezes com perdas líquidas mais importantes, e auxilia a fazer o diagnóstico diferencial entre diarreia osmótica e secretória.

Concentrações fecais de sódio e potássio são medidos na água das fezes após homogeneização e centrifugação. O intervalo osmótico do líquido fecal pode ser usado para estimar a contribuição de eletrólitos e não eletrólitos à retenção de água no lúmen intestinal. A pesquisa de concentrações de sódio e potássio na

água das fezes pode ser medido, de modo que o *gap* osmótico fecal pode ser calculado pela fórmula:

$$290 - 2 \times (\text{Na} + \text{K})$$

Em pacientes com diarreia osmótica, o *gap* osmolar é maior do que 125 mosm/Kg, nesse caso a osmolaridade é dependente de outras substâncias nas fezes que não eletrólitos. Quando o *gap* osmolar é menor do que 50 mosm/Kg o diagnóstico provável é de diarreia secretória. Em processos mistos, o *gap* varia entre 50 e 124 mosm/Kg. Em diarreia secretora, eletrólitos não absorvidos retêm água no lúmen, enquanto que na diarreia osmótica os não eletrólitos causam retenção de água.

Bibliografia sugerida

American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology.* 1999;116(6):1461-3. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70512-3.

Fernández-Bañares F, Accarino A, Balboa A, Domènech E, Esteve M, Garcia-Planella E, et al. Chronic diarrhoea: Definition, classification and diagnosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(8):535-59. doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.09.018.

Thomas PD, Forbes A, Green J, Howdle P, Long R, Playford R, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition. *Gut.* 2003;52 Suppl 5(Suppl 5):v1-15. doi: 10.1136/gut.52.suppl_5.v1.

2.4. Testes de absorção de gorduras

Existem diversas formas de avaliar a absorção de gorduras pelo exame das fezes. A esteatorreia pode acontecer em enteropatias com má absorção como por exemplo em doença celíaca, colestase, insuficiência pancreática.

O método de dosagem de gordura fecal de 72h, também conhecido como “van de Kamer”, é um dos mais utilizados. O paciente deve ser orientado a ingerir além do habitual durante seis dias 1g/Kg de óleo ou manteiga e as fezes são coletadas nos últimos três dias e devem ser armazenadas durante este período em geladeira. São consideradas desvantagens do exame: não mede a perda de triglicerídeos de cadeia média, pode ser alterado pela ingesta inadequada ou pela coleta incompleta e por trânsito intestinal lento.

A forma de concluir o resultado do exame varia de acordo com o laboratório, mas pode ser em quantidade (peso de

fezes) por 24h ou como percentual de gordura ingerida. Os valores considerados como referência da normalidade são: até 2g/24h, 5g/24h e 7g/24h para respectivamente as faixas etárias de até 6 anos, de 7 a 10 anos e a partir desta idade; ou até 7% para todas as idades.

O exame microscópio permite a visualização de gotículas de gordura e cristais de ácidos graxos. A coloração pelo Sudam III ou IV permite melhor evidência com resultado qualitativo. É considerado como teste de triagem e não é útil em monitoramento de tratamento.

O esteatócrito é um teste semiquantitativo. Os valores de referência variam de acordo com o laboratório, sendo geralmente expresso como percentual. Pode servir como triagem. Tem baixa acurácia, mas pode ser uma alternativa simples de monitoramento de pacientes em uso de enzimas pancreáticas.

Nas investigações de diarreia crônica, a determinação da elastase fecal em amostras de fezes não aquosas é considerada, por alguns autores, como o padrão ouro para a avaliação da insuficiência pancreática exócrina.

Os níveis enzimáticos de quimiotripsina fecal <3 U/g têm especificidade entre 49% e 100% e sensibilidade entre 50% e 90% para pancreatite crônica. A especificidade para doença pancreática é extremamente alta (90% a 100%) para determinar a origem da esteatorreia e para detectar insuficiência pancreática em pacientes com fibrose cística. O teste tem sensibilidade de 69% e especificidade de 89% para detectar insuficiência pancreática em pacientes com pancreatite crônica. Quando as fezes são muito aquosas, pode produzir falsos positivos. Os kits de teste são amplamente disponíveis.

Bibliografia sugerida

Fernández-Bañares F, Accarino A, Balboa A, Domènech E, Esteve M, Garcia-Planella E, et al. Chronic diarrhoea: Definition, classification and diagnosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(8):535-59. doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.09.018.

Vieira MC, Machado RS, Ogata SK. Métodos diagnósticos em gastroenterologia pediátrica. In: Campos júnior D, Burns DAR, Lopez FA. *Tratado de Pediatria. Sociedade Brasileira de Pediatria.* 3ª ed. 2014. p1243-62.

2.5. Dosagem de elastase nas fezes

Esse teste é útil para diferenciar entre esteatorreia de origem pancreática ou duodenal, pois reflete a capacidade secretória do pâncreas. Níveis de elastase nas fe-

zes abaixo do valor de referência sugerem insuficiência pancreática exócrina.

A Elastase-1 fecal (EL-1) é uma pesquisa por teste ELISA e utilizada na avaliação da função pancreática exócrina. A elastase sofre pouca degradação no sistema digestório e quanto menor o valor encontrado maior a disfunção exócrina.

Indicação

Avaliação da função pancreática exócrina.

Interpretação clínica

A insuficiência pancreática exócrina e sua intensidade podem ser estimadas pela atividade da EL-1 fecal. Para um valor de referência (normal) de 200 ug/g de fezes, a concentração da EL-1 fecal inferior a 100 ug/g geralmente está associada à insuficiência pancreática grave e é observada em 100% dos pacientes homozigotos para a mutação delta F508 e em torno de 82% de heterozigotos para a mesma mutação. No entanto, nos primeiros meses de vida, as concentrações fecais de elastase fecal podem ser, mas baixas.

Nos casos de fezes diarreicas, o valor obtido pode estar falsamente diminuído, devido ao elevado conteúdo aquoso. Nesses casos, recomenda-se a realização de novo exame após o término do período diarreico.

Bibliografia sugerida

Wieczorek-Filipiak M, Drzymała-Czyż S, Szczepanik M, Miśkiewicz-Chotnicka A, Wenska-Chyży E, Moczko JA, et al. Fecal elastase-1 in healthy children up to 2 years of age: a cross-sectional study. *Dev Period Med.* 2018;22(2):123-127. doi: 10.34763/devperiodmed.20182202.123127.

2.6. Coprocultura

A coprocultura pode auxiliar no diagnóstico de infecções intestinais por parasitos, bactérias e fungos. A amostra deve ser composta de fezes líquidas. A cultura de fezes necessita de solicitação médica e é justificada apenas em caso de diarreia aguda claramente definida.

O contexto clínico deve ser sugestivo de etiologia bacteriana. A detecção dos agentes bacterianos deve seguir uma estratégia bem definida para otimizar uma prescrição rigorosa. A cultura de fezes padronizada é para pacientes tratados na prática da comunidade médica e para pacientes hospitalizados por menos de 3 dias.

Nos casos de diarreia nosocomial, após uso de antibióticos, pode-se pesquisar o *Clostridium difficile* como agente etiológico. Detecções bacterianas adicionais são limitadas a indicações definidas.

Deve-se considerar a solicitação de coprocultura em pacientes com: imunocomprometimento; diarreia grave; presença de sangue, pus, muco ou leucócitos nas fezes; sepse sem causa determinada. A solicitação de exame deve conter a informação sobre o patógeno suspeito, de forma a direcionar a pesquisa laboratorial.

Para a pesquisa de *E. coli* existem meios específicos, sendo indicados para pacientes com infecção êntero-hemorrágica, dor abdominal, náuseas e vômitos. Na presença de viagem para região endêmica e o surgimento de diarreia intensa (fezes em água de arroz), com desidratação grave e distúrbio hidroeletrólítico, deve-se pensar na possibilidade de *Vibrio*.

Shigella sp., *Campylobacter* e *Salmonella* podem ser detectados em coprocultura de rotina. Antígenos permitem a detecção de *Campylobacter* em fezes. Para outras bactérias, podem ser necessários exames específicos. Importante conhecer a prevalência de patógenos locais para direcionar a pesquisa. Em estudos epidemiológicos, é possível detectar subtipos e bactérias específicas.

Outra possibilidade que deve ser descartada em especial nos pacientes com doença intestinal inflamatória é a presença de infecção por *Yersinia enterocolítica*, que pode ser detectada em meio seletivo (ágar CIN).

A coprocultura pode ser negativa em infecções entéricas invasivas, como por exemplo na febre tifoide.

Bibliografia sugerida

Williamson MA, Synder LM. Wallach – Interpretação de Exames Laboratoriais. 10 ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro. 2016. 1250p.

Picard B. When should request a stool culture? Presse Med. 2013;42(1):66-7.

2.7. Sangue oculto nas fezes

A pesquisa de sangue oculto nas fezes pode ser realizada por duas técnicas diferentes: o teste da o-toluidina ou guaiaco e o teste imunológico que detecta especificamente a hemoglobina humana.

A técnica de guaiaco e suas variações, avalia a atividade da peroxidase e por isso certos alimentos, drogas, vitaminas e outras substâncias alteram seu resultado, com

possibilidade de falsos positivos e falsos negativos. Dessa forma, se faz necessário, que o paciente faça dieta específica por três a quatro dias antes de realizar o teste para aumentar sua sensibilidade.

O teste imunológico ou teste de imunocromatografia de captura, utiliza anticorpos monoclonais e policlonais específicos para a hemoglobina humana e tem a capacidade de detectar níveis tão baixos quanto 0,05 ul/mL em 5 minutos. Essa reação imunológica elimina a necessidade de dieta alimentar antes da coleta, assim como as interferências de hemoglobinas de outras espécies. Tem sensibilidade ao redor de 75% e especificidade entre 40% e 50%.

Estudos em adultos apontam esse teste como uma boa ferramenta para triagem de câncer colorretal com valor preditivo positivo por volta de 76% nestes casos. No entanto, na pediatria, muitos fatores podem alterar a acurácia desse exame, mesmo através da técnica de imunocromatografia. A criança pode deglutir sangue através da amamentação, devido a fissuras mamárias, amigdalite, epistaxe, e nascimento dos dentes. No período neonatal, ainda pode acontecer a deficiência da vitamina K que facilitaria ainda mais o sangramento do trato gastrointestinal. Ainda, o esforço evacuatório e a presença de dermatite perianal também podem interferir no resultado do teste.

Mesmo assim, alguns estudos tentam avaliar a aplicabilidade na prática clínica desse exame em diferentes doenças, com grande variabilidade de sua acurácia. Estudos avaliaram sua aplicabilidade nos pacientes com suspeita de intussuscepção, o teste negativo não foi capaz de descartar os casos com a condição.

De maneira semelhante, não se recomenda o uso dessa pesquisa para avaliar o controle da doença inflamatória intestinal devido à sua baixa acurácia. Ainda, no período neonatal a utilização do exame como rotina não conseguiu prever o desenvolvimento de enterocolite necrotizante em recém-nascidos de muito baixo peso. E em pacientes com suspeita de proctocolite alérgica, o teste apresentou boa sensibilidade, no entanto, tem especificidade e valor preditivo positivo ao redor de 60% a 70%. Portanto, nestes pacientes também não há indicação da realização desse exame rotineiramente.

Bibliografia sugerida

Altenburg FL, Biondo-Simões MLP, Santiago A. Pesquisa de sangue oculto nas fezes e correlação com alterações nas colonoscopias. Rev Bras Coloproctol. 2007;27(3):304-309. <https://doi.org/10.1590/S0101-98802007000300009>.

Boyle JT. Gastrointestinal bleeding in infants and children. *Pediatr Rev.* 2008;29(2):39-52. doi: 10.1542/pir.29-2-39.

Chin A, De Wit K. Inability of a negative faecal occult blood test to rule out intussusception in children. *Emerg Med J.* 2017;34(7):489-490. doi: 10.1136/emermed-2017-206911.2.

Concha S, Cabalín C, Iturriaga C, Pérez-Mateluna G, Gomez C, Cifuentes L, et al. Diagnostic validity of fecal occult blood test in infants with food protein-induced allergic proctocolitis. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(5):630-637. doi: 10.4067/S0370-41062018005000901.

Pickering A, White R, Davis NL. Routine fecal occult blood testing does not predict necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Neonatal Perinatal Med.* 2016;9:171-178.

2.8. Calprotectina fecal

A calprotectina é uma proteína ligadora de cálcio e zinco e pertence à família S100, que perfaz mais de 20 proteínas complexas com padrão de expressão tissular específico. Ela pode estar presente em diferentes tecidos e fluidos, e está presente em grandes concentrações em neutrófilos e monócitos.

É secretada por estimulação neutrofílica ou liberada após dano ou morte celular. Tem função antifúngica e antimicrobiana. Como é resistente a mudanças de temperatura e não sofre degradação enzimática no trato digestório, é facilmente preservada até ser analisada.

A análise quantitativa da calprotectina nas fezes está relacionada à migração neutrofílica ao longo do trato gastrointestinal, assim é considerada um método simples, não invasivo, rápido e reprodutível para ser utilizado como marcador fecal de inflamação da mucosa intestinal. O método mais comumente utilizado é o ELISA.

Em adultos, os valores de normalidade da calprotectina são menores de 50mcg/g de fezes. Níveis acima de 100mcg/g são indicativos de Doença Inflamatória intestinal nessa população.

Na população pediátrica, os níveis da calprotectina podem ser bem mais elevados e seu ponto de corte não está bem estabelecido. Os valores da calprotectina em recém-nascidos, a termo ou prematuros, e lactentes podem ser normalmente elevados e apresentam queda gradual ao longo do tempo.

Acredita-se que a absorção de água pelas fraldas possa resultar na concentração da calprotectina nas amostras

dos lactentes. Além disso, diferentes fatores podem influenciar diretamente nos níveis encontrados desse teste, entre eles estão: a idade, sexo, dieta, microbiota, sangramento nasal e/ou menstrual, fissuras anais, hemorroidas e algumas medicações.

Cuidados na coleta

Não é recomendada alguma dieta específica para a coleta. Não manter a amostra mais que três dias em temperatura ambiente ou mais que sete dias em geladeira, não coletar se estiver realizando preparo para colonoscopia e em lactentes não coletar as fezes das fraldas.

Aplicações clínicas

Níveis elevados de calprotectina fecal podem ser encontrados em diferentes doenças, tanto em adultos quanto em crianças, entre elas estão: doença inflamatória intestinal, fibrose cística, artrite reumatoide, infecções bacterianas e neoplasias.

Em pacientes com fibrose cística, a *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* - ESPGHAN - orienta cuidado na interpretação desse exame como marcador de enteropatia. Em pacientes com dor abdominal a calprotectina fecal pode ser útil na diferenciação de quadros orgânicos e funcionais, já na constipação este exame não apresenta utilidade para afastar etiologias orgânicas.

Frente à possibilidade de enterocolite necrosante, a dosagem seriada da calprotectina pode ser útil como sinalização de risco do desenvolvimento dessa complicação. De maneira semelhante, a dosagem da calprotectina pode ser útil por indicar comprometimento gastrointestinal em pacientes com púrpura de Henoch-Schönlein. Nos quadros com forte suspeita de doença inflamatória intestinal, a realização dos exames endoscópicos não deve ser postergada para se aguardar o resultado do exame.

Em relação à alergia alimentar, doença celíaca e polipose juvenil, não existem evidências para sua utilização como marcador diagnóstico ou de controle dessas doenças. Da mesma forma, não há indicação de realização da calprotectina fecal em casos de gastroenterite aguda, na suspeita de apendicite aguda, bem como para triagem e seguimento da infecção por *Helicobacter pylori*, apesar de obter-se níveis aumentados nestas situações. Apesar da possibilidade de níveis aumentados da calprotectina em indivíduos com Síndrome do Intestino Curto e/ou supercrescimento bacteriano intestinal não se recomenda sua utilização em seus diagnósticos e manejos.

Interpretação geral do exame

Os estudos mostram grande variabilidade entre os níveis normais de calprotectina na faixa etária pediátrica, por isso, a ESPGHAN recomenda que a decisão de intervenção não seja pautada apenas no resultado desse exame.

Em prematuros e lactentes menores de um ano, níveis elevados de calprotectina podem ser encontrados sem inflamação intestinal e, por isso, nessa faixa etária esse exame deve ser interpretado com mais cautela. Nas crianças maiores de 4 anos a utilização do mesmo valor de normalidade dos adultos (50mcg/g) deve ser feito com muita cautela, pois crianças saudáveis podem ter níveis acima de 100mcg/g.

Cabe ressaltar que o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, ácido acetilsalicílico e inibidores de bomba de prótons pode resultar em níveis moderadamente elevados de calprotectina.

Interpretação em pacientes com doença inflamatória intestinal

Os níveis da calprotectina não devem ser utilizados como marcador de prognóstico da colite aguda grave, no entanto nos pacientes assintomáticos ou com sintomas leves o exame pode ser utilizado para confirmar a remissão. No seguimento é recomendado que seja realizada uma dosagem de calprotectina a cada 6 meses, mesmo que a doença esteja em remissão e deve-se antecipar a coleta caso o quadro clínico sugira atividade da doença. Caso os níveis elevados sejam recorrentes, ou níveis acima de 300mcg/g sejam observados em pacientes em remissão, deve-se realizar estudo endoscópico do paciente. Em pacientes que necessitaram de ressecção intestinal, há a orientação de acompanhamento dos níveis de calprotectina para detecção precoce do retorno da atividade da doença, e possibilidade de bolsite.

Bibliografia sugerida

Aksoy ÖY, Canan O, Hoşnut FÖ, Akçay E, Özçay F. Fecal calprotectin levels in Helicobacter pylori gastritis in children. Turk J Pediatr. 2020;62(6):986-993. doi: 10.24953/turkjped.2020.06.010.

Cisaró F, Pizzol A, Rigazio C, Calvo PL. Fecal calprotectin in the pediatric population: a 2020 update. Minerva Pediatr. 2020;72(6):514-522. doi: 10.23736/S0026-4946.20.06002-8.

Koninckx CR, Donat E, Benninga MA, Broekaert IJ, Gottrand F, Kolho KL, et al. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of

the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021;72(4):617-640. doi: 10.1097/MPG.0000000000003046.

2.9. Pesquisa da toxina do *Clostridium difficile*

Métodos de ensaio permitem detectar do *Clostridium difficile* os tipos de toxinas A e B ou DNA específico. O ensaio de citotoxicidade permite a detecção de efeito citotóxico da toxina B sobre células em cultura (em filtrado de fezes ou sobrenadante da cultura). Imunoensaios enzimáticos detectam a toxina A e B de forma rápida, com alta especificidade (>95%), mas com sensibilidade variável (60% a 95%).

Para rastreamento, pode ser utilizada a detecção do antígeno específico, a glutamato desidrogenase, com sensibilidade de 70% a 95%, mas a toxina precisa ser identificada para a relação causal, pois existem cepas não toxigênicas. Testes moleculares estão disponíveis atualmente, mas não são utilizados corriqueiramente. É comum a associação de testes com o objetivo de aumentar a sensibilidade e especificidade, sendo mais utilizada a combinação de imunoensaio enzimático, pesquisa do antígeno e reação da cadeia de polimerase.

Aplicações clínicas

A pesquisa pode ser útil em pacientes com diarreia prolongada e diarreia após uso de antibióticos. Como os lactentes podem ser portadores assintomáticos do *Clostridium* sua pesquisa em menores de um ano de vida não é recomendada. Em crianças entre um e dois anos, realiza-se a pesquisa nos com diarreia em que já foram afastadas outras causas infecciosas e não-infecciosas. Em maiores de dois anos, o estudo da presença de *Clostridium difficile* está indicada em algumas doenças de base, como por exemplo doença inflamatória intestinal e em imunocomprometidos, bem como em casos de diarreia nosocomial e uso recente de antibióticos.

Bibliografia sugerida

McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018;66(7):e1-e48. doi: 10.1093/cid/cix1085.

3. Exames específicos

3.1. Exames para investigação de doença celíaca

Anticorpo anti-transglutaminase tecidual da classe IgA (anti-tTG-IgA)

O anti-tTG-IgA é positivo em cerca de 98% dos pacientes com doença celíaca e que estão em dieta contendo glúten. O mesmo teste é negativo em cerca de 95% das pessoas saudáveis sem doença celíaca. O teste tTG é o mais sensível para o diagnóstico da doença celíaca. Baseia-se em ensaio imunoenzimático (ELISA) com baixo custo e reprodutibilidade.

Anticorpo anti-endomísio (EMA) da classe IgA

Tem especificidade de quase 100%, tornando-o o teste mais específico para doença celíaca, embora não seja tão sensível quanto o teste anti-tTG-IgA. Cerca de 5-10% das pessoas com doença celíaca não têm um teste EMA positivo. É exame de maior custo quando comparado ao tTG-IgA, requer o uso de esfago de primata ou cordão umbilical humano e técnico treinado para sua execução.

A pesquisa desses dois marcadores em coletas distintas pode identificar a maior parte dos casos de pacientes com a doença celíaca.

Cuidados com a interpretação

No ato da coleta dos testes, dosar a IgA total, pois 2% a 3% dos pacientes com doença celíaca podem apresentar deficiência de IgA; o que pode resultar em um teste falso negativo de tTG-IgA ou EMA. Nesses casos, a dosagem de IgG é recomendada em uma segunda etapa.

Peptídeo de gliadina deaminada (DGP IgA e IgG)

Pode ser usado nos casos da doença celíaca em indivíduos com deficiência de IgA ou naqueles com teste negativo para anticorpos tTG ou EMA. Para crianças pequenas (menores de 2 anos), anticorpos do tipo gliadina deaminada IgA e IgG (DGP) também devem ser incluídos.

HLA DQ2/DQ8

Nos casos duvidosos ou fortemente suspeitos, testes genéticos como variantes dos genes DQ2 e DQ8 podem

ser solicitados, entretanto possuem valor preditivo negativo elevado e, portanto, têm papel muito mais importante para afastar o diagnóstico que para defini-lo. Um HLA DQ2/DQ8 positivo pode estar presente em até 30% da população sem DC.

Recomendação final

Teste IgA sérica total e anti-tTG IgA para a investigação inicial da criança com suspeita de doença celíaca. No paciente com IgA sérica total baixa, testar IgG (DGP, EMA, TTG) em segunda etapa. Os testes positivos orientam o encaminhamento ao gastroenterologista pediatria para a realização de biópsia de intestino.

Observação: a Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica considera o diagnóstico de doença celíaca em crianças com valores de anti-tTG IgA 10x o valor de referência, confirmado com teste anti-EMA IgA positivo em segunda amostra e a presença de HLA DQ2 ou DQ8.

Essa estratégia exclui a necessidade da endoscopia com a biópsia de intestino delgado sob a anestesia geral como é orientado em paciente pediátrico. Ressalta-se que frente a um teste alterado essa criança deve ser avaliada pelo gastroenterologista pediatria antes de se iniciar qualquer dieta de exclusão.

Bibliografia sugerida

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.

Rozenberg O, Rinawi F, Haritan Y, Yerushalmi B, Kori M, Morgenstern S, et al. Automated Analyzers Are Suited for Diagnosing Celiac Disease Without a Biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(1):64-70. doi: 10.1097/MPG.0000000000002711.

3.2. Diagnóstico de infecção pelo *Helicobacter pylori* em pediatria

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria espiralada, gram-negativa, adquirida na infância, através de saliva ou contato oral com água e alimentos que tiveram contato com fezes contaminadas, causando predominantemente gastrite crônica na infância e somente na vida adulta provoca complicações, como úlceras gastroduodenais e câncer gástrico.

A maioria das crianças infectadas é assintomática e não há evidência da associação com dor abdominal funcional.

Quando investigar

1. Achado endoscópico de úlcera gástrica e/ou duodenal, gastrite erosiva e gastrite nodular antral,
2. Anemia ferropriva refratária ao tratamento,
3. Púrpura trombocitopênica imune crônica, e Linfoma Malt (tecido linfóide associado à mucosa)

Não é indicada a realização de endoscopia digestiva alta com pesquisa de *H. pylori* nas seguintes situações clínicas:

1. Presença de história familiar de úlcera e/ou câncer gástrico,
2. Doença do refluxo gastroesofágico,
3. Dor abdominal crônica, **exceto** em associação com os seguintes sinais de alarme: a) vômitos persistentes, b) perda de peso e/ou redução na linha de crescimento inexplicados, c) hematêmese/melena, d) odinofagia/disfagia, e) febre de origem obscura, f) história familiar de úlcera péptica, doença inflamatória intestinal e doença celíaca, g) doença perianal, e h) artrite.

Qual exame solicitar para identificação do *H. pylori*?

- a) Endoscopia digestiva alta com biópsias gástricas: uma amostra do antro e outra do corpo para cultura com teste de sensibilidade aos antimicrobianos,
- b) Duas amostras do antro e duas do corpo para análise histológica associada a uma biópsia do antro para o teste rápido da Urease ou exame de PCR.

Recomendação: suspender o uso de antimicrobianos por quatro semanas e de inibidores da bomba de prótons por duas semanas antes da realização da endoscopia.

- c) Nos pacientes com púrpura trombocitopênica imune ou impossibilitados de realizar a sedação para o exame de endoscopia, pode-se utilizar testes não invasivos, como o teste respiratório com ureia C14.

Qual exame solicitar para controle pós-tratamento do *H. pylori*?

1. Pesquisa do antígeno fecal, pelo teste imunoensaio enzimático baseado em anticorpos monoclonais.

2. Teste respiratório com ureia marcada C-14, somente em crianças maiores de 6 anos de idade. Na faixa etária menor, são comuns resultados falso positivos além da dificuldade técnica na realização do exame respiratório.

Observação: na impossibilidade desses testes não invasivos, pode-se repetir a endoscopia digestiva alta com biópsias conforme descrito anteriormente.

O que não é recomendado?

1. Teste terapêutico, na ausência dos exames confirmatórios acima recomendados.
2. Pesquisa de *H. pylori* pela dosagem de anticorpos (IgM /IgG) no soro, saliva ou urina.

Bibliografia sugerida

Nicola J, Sibylle K., Goodman K, Bontems P, Cadranet S, Casswall T, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 64(6): 991-1003.

Poblet GG, Goncalo PG, Teresa AC. Management of *Helicobacter pylori* infection in the pediatric age. An Pediatr. 2022;95(5):381.e1- 381.e9.

Seo J-H, Bortolin K, Nicola J. Review: *Helicobacter pylori* infection in children. Helicobacter. 2020;25(1): e 12742

3.3. Teste do suor

A determinação da concentração de cloro no suor é o exame de eleição para pesquisa diagnóstica da fibrose cística. A realização desse teste é complexa, compreende várias etapas como a indução e a coleta do suor, o transporte e a análise no laboratório. Sua acurácia depende da experiência do profissional envolvido em cada uma das suas etapas.

Técnicas do teste

Teste clássico ou teste de iontoforese quantitativa com pilocarpina (técnica de Gibson & Cooke).

A pele do antebraço deve ser limpa com água destilada e gaze seca, então eletrodos de cobre são colocados na pele e fixados. Utiliza-se no eletrodo positivo com gaze embebida em solução de 0,5% de nitrato de pilocarpina e no negativo solução de ácido sulfúrico a 0,004 N.

Segue-se a aplicação de uma corrente elétrica de 2 a 4 mA por 5 minutos. Então, os eletrodos são removidos, limpa-se novamente a pele com água destilada e fixa-se o disco de papel filtro, previamente pesado em recipiente específico, com papel filme na área em que foi realizado o estímulo. Após 30 minutos, é possível retirar o papel filtro e retorná-lo ao seu recipiente fechado para nova pesagem. O mínimo de suor aceito é de 75 mg. No laboratório o papel filtro é colocado em 10 ml de água destilada e realizada a análise coulométrica.

Interpretação do teste

A presença de dois testes, com diferentes amostras, com valores de cloro > 60mEq/L confirmam o diagnóstico de fibrose cística.

Teste da condutividade

Esse teste tem técnica mais simples que a do teste com pilocarpina e muitos estudos demonstram sua boa correlação com o teste clássico. Nesse, a pele do antebraço é limpa com álcool a 70% e, depois, com água destilada e secado com gaze. O estímulo ao suor é realizado com eletrodos e discos de gel de pilocarpina aplicados na pele seguido pela aplicação de corrente elétrica de 1,5 mA por 5 minutos.

Em seguida, a área é limpa com água destilada e seca, e são fixados coletores por 30 minutos. São necessários pelo menos 15mL de suor. O cateter coletor é acoplado a uma seringa e ao aparelho que irá aferir a condutividade.

Interpretação do exame

Os valores são expressos em mmol/L e níveis acima de 60 mmol/L em duas coletas distintas são indicativos de fibrose cística.

Caso o resultado seja limítrofe, mas o paciente apresente clínica muito sugestiva e/ou tenha duas mutações genéticas da CFTR, o diagnóstico também é firmado. Quando a concentração de cloro é menor que 40 mmol/L pode-se afastar o diagnóstico (em lactentes até 6 meses de idade considerar 30 mmol/L).

Bibliografia sugerida

Mattar AC, Leone C, Rodrigues JC, Adde FV. Sweat conductivity: an accurate diagnostic test for cystic fibrosis? J Cyst Fibros. 2014;13(5):528-33. doi: 10.1016/j.jcf.2014.01.002.

Servidoni MF, Gomez CCS, Marson FAL, Toro AADC, Ribeiro MAGO, Ribeiro JD, et al. Sweat test and cystic fibrosis: overview of test performance at public and private centers in the state of São Paulo, Brazil. J Bras Pneumol. 2017;43(2):121-128. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000076>.

3.4. ANCA e ASCA

Em 1659, Broberger e Perlmann publicaram um artigo sobre autoanticorpos contra o epitélio do colo na colite ulcerativa (RCU) e desde então houve crescimento constante sobre o assunto, sugerindo a influência de respostas imunes anômalas. Um exemplo é o anticorpo anticitoplasma do neutrófilo (ANCA), um anticorpo contra antígenos presentes nos grânulos de neutrófilos. Vários anticorpos contra microrganismos também passaram a ser investigados, argumentando em favor da influência de fator externo, como o anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), anticorpo dirigido contra um polímero da manose do *Saccharomyces* também encontrado em bactérias intestinais.

Existem três tipos destes anticorpos detectados por imunofluorescência: o c-ANCA (citoplasmático, fortemente associado à proteinase 3 (PR3)), p-ANCA (perinuclear, fortemente associado à mieloperoxidase (MPO)) e o p-ANCA atípico (não apresenta reatividade contra as enzimas PR3 e MPO). Os antígenos majoritariamente encontrados nas vasculites de pequenos vasos são a PR3 e a MPO. Na RCU, o padrão na imunofluorescência é um pouco diferente do encontrado no p-ANCA original, devido ao alvo não ser a MPO e sim a um ou grupo de antígenos ainda não bem definidos. Devido a esta diferença, o ANCA associado à RCU é denominado de atípico, estando ainda relacionado à hepatite autoimune e à colangite esclerosante primária.

O anticorpo perinuclear anticitoplasma de neutrófilo (p-ANCA) é conhecido como biomarcador encontrado em 50% a 65% de pacientes com retocolite ulcerativa e em 10% a 25% dos pacientes com doença de Crohn (DC). O ASCA ocorre em 55% a 65% dos pacientes com DC e em 5% a 20% dos que sofrem de RCU. Em crianças, de forma geral, o p-ANCA é positivo em cerca de 60% das RCU no momento do diagnóstico.

A combinação do ASCA(+) / p-ANCA(-) tem sensibilidade de 55% e especificidade de 93% para distinguir pacientes com DC daqueles com RCU, enquanto a combinação p-ANCA(+) / ASCA(-) tem sensibilidade de 70% e especificidade de 93%, com melhor desempenho nas crianças. Estudo brasileiro encontrou sensibilidade de 51% e especificidade de 100% para o p-ANCA no

diagnóstico de RCU e de 62% e 93%, respectivamente, para o ASCA (isotipos IgA ou IgG) para DC; observou-se também sensibilidade de 43% e especificidade de 100% para o diagnóstico da RCU com a combinação ASCA (-)/p-ANCA (+) e de 57% e 93%, respectivamente, com a combinação ASCA (+) / p-ANCA (-) para DC. Há baixa sensibilidade destes anticorpos isolados, mas a especificidade deles pode diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais.

Outro estudo brasileiro em crianças descreveu alta proporção (70%) de p-ANCA em pacientes com RCU em comparação aos com DC (30%) e em ambos os grupos foram significativamente mais elevados que os do grupo controle. No que tange ao ASCA, 76% foram positivos para IgA e 94% para IgG, sendo significativamente mais altos que o grupo controle. Foi encontrada ainda relação relevante entre a positividade do ASCA na DC e necessidade de uso de imunomoduladores e agentes anti-TNFa além de, neste mesmo grupo ASCA(+), houve uma alta proporção de pacientes positivos para a classe IgA dentre aqueles que necessitaram de cirurgia.

A positividade do p-ANCA em crianças não se associa com atividade da doença ou com recaída, podendo ser preditor da necessidade de uso de imunobiológicos. Em adultos, se associa a alto risco de *pouchite*. Crianças com DC e ASCA (IgA ou IgG) positivo, têm alta prevalência de doença em íleo terminal, podendo ter maior risco de cirurgia. Aquelas com DC e p-ANCA positivo têm maior probabilidade de apresentar doença pancolônica ou doença do colo esquerdo poupando o íleo terminal.

Birimberg-Schwartz e colaboradores avaliaram o uso destes anticorpos em crianças com colite por DC, colite não classificada (CNC) e RCU. A maioria dos casos com CNC apresentou p-ANCA(-) / ASCA(-), seguido por pANCA(+) / ASCA(-) e pANCA(-) / ASCA(+), nesta ordem. A combinação pANCA(-) / ASCA(+) parece ter diferenciado bem a colite por DC da CNC e RCU, enquanto pANCA(+) / ASCA(-) não foi bom diferenciador para RCU comprado às duas outras formas de colite, mas neste grupo de RCU, documentou-se maior uso de imunomoduladores, imunobiológicos e colectomia, observando-se ainda doença mais grave ao diagnóstico.

Em conclusão, os marcadores sorológicos em geral podem ter papel na avaliação do risco da agressividade, do prognóstico, de cirurgia e da gravidade, tendo valor limitado para o diagnóstico da doença inflamatória intestinal. Devido à heterogeneidade da resposta sorológica deve-se ter cautela no uso para diferenciação entre DC e RCU.

Bibliografia sugerida

Birimberg-Schwartz L, Wilson DC, Kolho KL, Karolewska-Bochenek K, Afzal NA, Spray C, et al. pANCA and ASCA in Children with IBD-Unclassified, Crohn's Colitis, and Ulcerative Colitis-A Longitudinal Report from the IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):1908-14. doi: 10.1097/MIB.0000000000000784.

Day AS, Ledder O, Leach ST, Lemberg DA. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol*. 2012;18(41):5862-9. doi: 10.3748/wjg.v18.i41.5862.

Kim BG, Kim YS, Kim JS, Jung HC, Song IS. Diagnostic role of anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(8):1062-9. doi: 10.1007/s10350-004-6361-3.

Kuna AT. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23(1):28-42. doi: 10.11613/bm.2013.006.

Mokhtarifar A, Ganji A, Sadrneshin M, Bahari A, Esmaeilzadeh A, Ghafarzadegan K, et al. Diagnostic Value of ASCA and Atypical p-ANCA in Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *Middle East J Dig Dis*. 2013;5(2):93-7.

Nisihara RM, de Carvalho WB, Utiyama SR, Amarante H, Baptista ML. Diagnostic role and clinical association of ASCA and ANCA in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55(8):2309-15. doi: 10.1007/s10620-009-0998-7.

Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ*. 2017;357:j2083. doi: 10.1136/bmj.j2083.

Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(7):1340-55. doi: 10.1002/ibd.21903.

Rodrigues M, Bueno C, Lomazi EA, Fernandes MIM, Neufeld CB, D'Amico MFM, Patiño FRA. Classical serological markers in pediatric inflammatory bowel disease in Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2021;58(4):495-503. doi: 10.1590/S0004-2803.202100000-89.

Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(2):257-291.

doi: 10.1097/MPG.0000000000002035. Erratum in: J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;71(6):794.

Zhou G, Song Y, Yang W, Guo Y, Fang L, Chen Y, et al. ASCA, ANCA, ALCA and Many More: Are They Useful in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease? Dig Dis. 2016;34(1-2):90-7. doi: 10.1159/000442934.

4. Teste respiratório do hidrogênio e metano no ar expirado em doenças pediátricas do aparelho digestivo

Princípios do teste

O teste respiratório ou teste do hidrogênio (e metano) no ar expirado tem como base a determinação da concentração de hidrogênio e, quando possível, de metano, em amostras de ar expirado. Apesar da existência de diretrizes ainda persistem várias controvérsias quanto à técnica de realização, doses de carboidratos usados no teste e a interpretação dos resultados obtidos. Seu princípio básico é caracterizar a ocorrência de fermentação excessiva pela microbiota intestinal, no intestino delgado ou cólon, de determinadas substâncias, em geral, carboidratos. A fermentação do carboidrato gera aumento na produção de hidrogênio na luz intestinal que se difunde parcialmente através da mucosa e atinge os pulmões pela via circulatória sendo, finalmente, eliminado no ar expirado.

É fato bem conhecido que ocorre pouca produção intestinal de hidrogênio em jejum e, portanto, as concentrações de hidrogênio nas amostras de ar expirado antes da administração do substrato a ser utilizado são inferiores 10 ppm (partes por milhão). Uma parcela dos indivíduos tem a capacidade de transformar o hidrogênio em metano. Isto ocorre, principalmente, em indivíduos que apresentam maior participação da *Methanobrevibacter smithii* na microbiota colônica.

A determinação da concentração do hidrogênio e metano no ar expirado geralmente é feita por cromatografia gasosa. Existem aparelhos de bancada que podem determinar hidrogênio e opcionalmente metano e gás carbônico. Os aparelhos portáteis determinam a concentração de hidrogênio. Em determinados aparelhos portáteis o paciente coleta a amostra em bucal acoplado no próprio equipamento. Os aparelhos tradicionais exigem a coleta de amostras que são transferidas para dosagem no aparelho mantido na bancada do laboratório.

Nesse caso, as amostras são coletadas por bucais que permitem o fluxo em um único sentido e que após a coleta são armazenadas em um saco especial. A seguir a amostra é transferida para o aparelho de cromatografia. Na prática, a dosagem é feita após cada coleta ou, preferencialmente, no mesmo dia. Armazenamento de amostras em seringa a -20 graus Celsius pode ser realizada por período limitado. Conforme mencionado, alguns aparelhos oferecem também a concentração de gás carbônico que pode ser usado para refinar os valores de hidrogênio e metano segundo a qualidade da amostra coletada.

Objetivo e técnica do teste

O teste do hidrogênio e metano no ar expirado podem ser utilizados com duas finalidades:

1. Pesquisa de sobrecrecimento bacteriano no intestino delgado (após ingestão de lactulose ou glicose)
2. Pesquisa de má absorção de um determinado carboidrato (após ingestão de lactose, frutose, sacarose ou outro carboidrato).

O uso prévio de antibióticos, laxativos, procinéticos e probióticos podem modificar a microbiota intestinal e a produção de hidrogênio. Recomenda-se que, quando possível, estes sejam suspensos quatro semanas antes da realização do teste.

No preparo do teste, deve ser recomendado que se evite o consumo de alimentos fermentáveis como feijão, trigo e aveia. Deve-se preferir o consumo de arroz e carnes.

Para a realização do teste, é exigido jejum durante o período noturno por 8 a 12 horas. Para lactentes o período deve ser de 4 a 6 horas.

Antes da coleta das amostras de ar expirado em jejum, deve-se higienizar a cavidade oral com cloroexidina 1%. Aceita-se valor máximo de hidrogênio na amostra de jejum de 10 ppm. Valores superiores contraindicam a realização do teste.

O paciente não deve realizar exercício durante o teste ou ser exposto à fumaça de cigarro.

As amostras devem ser coletadas em intervalos de 15 a 30 minutos durante o período de 2 a 3 horas. Em um laboratório pediátrico brasileiro, para fins de assistência e de pesquisa, o protocolo inclui a coleta de amostras em jejum e após 15, 30, 45, 60, 90, 120 e 150 minutos após a ingestão do carboidrato a ser utilizado (lactulose, lactose ou frutose).

A interpretação do teste do hidrogênio no ar expirado depende da dose do carboidrato administrada. Para a lactose e frutose considera-se que elevação da concentração de ar expirado de mais de 20 ppm de hidrogênio e/ou de 10 ppm de metano indicam má absorção intestinal.

Um ponto fundamental enfatizado na recente diretriz da ESPGHAN é a realização de pesquisa ativa e registro de sintomas de intolerância durante o teste. Caso o laboratório não faça este registro, compete ao médico que solicitou o exame fazer interrogatório específico por ocasião da interpretação e comunicação do resultado do exame para o paciente. Para melhor caracterização dos sintomas deve-se considerar as 24 horas que sucedem a ingestão do carboidrato testado e não somente os sintomas que ocorrem nas 2 a 3 horas que o paciente permanece no laboratório.

A seguir serão apresentados alguns comentários específicos sobre os testes respiratórios mais frequentemente realizados na prática pediátrica.

Lactulose

A lactulose é um carboidrato não absorvido que deve ser fermentado pela microbiota intestinal. A dose recomendada é de 10 gramas independente do peso e idade diluída em água. Com a lactulose o teste do hidrogênio/metano no ar expirado pode ser usado para três finalidades:

1. Caracterização de produção de hidrogênio: depende da existência de microbiota fermentadora capaz de produzir hidrogênio. Estima-se que cerca de 20% dos indivíduos não produzem hidrogênio. Nesta circunstância, indivíduos com má absorção intestinal de lactose, frutose ou outro carboidrato podem apresentar resultado negativo. Por este motivo, indivíduos que apresentam intolerância (distensão abdominal, flatulência, cólica e diarreia) durante o teste com lactose e ausência de elevação na concentração de hidrogênio devem, a critério médico, complementar a investigação com um teste usando lactulose.
2. Caracterização de sobrecrecimento bacteriano no intestino delgado: definido pelo aumento da concentração de hidrogênio e/ou metano nas primeiras amostras do teste. Em um laboratório brasileiro, tradicionalmente, vem sendo considerado o diagnóstico estabelecido com as amostras coletadas até os 60 minutos. Em adultos são consideradas as amostras coletadas até 90 minutos. Na recente recomendação da ESPGHAN também foi recomendado o limite de 90 minutos. Com certeza, está questão precisa de melhor esclarecimento. Diagnóstico errôneo

de sobrecrecimento bacteriano no intestino delgado pode comprometer o raciocínio clínico e acarretar prescrição desnecessária de tratamento com antimicrobianos.

3. Estimativa do tempo de trânsito oro-cecal: corresponde ao tempo da primeira amostra de pelo menos duas com elevação de 10 ppm na concentração de hidrogênio no ar expirado. Estima o tempo necessário para que o carboidrato ingerido e não absorvido (em geral a lactulose) atinja o ceco onde é fermentado. Na literatura existem posições conflitantes quanto a possibilidade do teste respiratório com esta finalidade. Esta questão vincula-se firmemente com o dilema da escolha do ponto de corte para caracterização de sobrecrecimento bacteriano.

A glicose na dose de 1 g/Kg até o máximo de 50 gramas pode ser utilizada para a pesquisa de sobrecrecimento bacteriano no intestino delgado. Em pesquisa realizada em um serviço brasileiro, constatou-se e a positividade do teste com glicose é muito mais baixa do que com a lactulose.

Lactose

No teste respiratório do hidrogênio/metano no ar expirado é usada a dose 1g/Kg até o máximo de 50 gramas. Outros laboratórios usam 2 gramas por quilo e outros limitam a quantidade máxima a 25 gramas por teste. Vale lembrar que um litro de leite de vaca integral tem cerca de 40 gramas de lactose. Neste contexto, é importante diferenciar má absorção de lactose (técnica laboratorial indicando má absorção da lactose pela presença de fermentação excessiva no teste respiratório ou ausência de elevação da glicemia) e intolerância à sobrecarga de lactose (sintomas secundários à ingestão de solução aquosa com alta dose deste carboidrato em jejum).

É frequente alguns indivíduos que com sobrecarga de lactose apresentem má absorção segundo o teste laboratorial, mas não têm qualquer manifestação clínica indicativa de intolerância. Neste caso, a informação clínica deve prevalecer sobre o resultado do teste e, a priori, o paciente não requer completa suspensão da lactose da dieta.

Como já mencionado, a presença de sintomas de intolerância com teste respiratório negativo pode ser decorrente da incapacidade de a microbiota do indivíduo produzir hidrogênio devendo ser considerada complementar a investigação com teste respiratório com o emprego da lactulose.

A mesma cautela deve ser usada no teste genético para pesquisa de persistência da produção de lactase.

A ausência de polimorfismo atrelado à persistência de lactase não significa intolerância clínica à lactose!

Frutose

A frutose é um monossacarídeo cuja absorção pode ser avaliada pelo teste respiratório. A dose recomendada é de 0,5 g/Kg. Não pode ser realizado em indivíduos com intolerância hereditária a frutose. A frequência de má absorção depende da dose utilizada.

É frequente que indivíduos assintomáticos apresentem má absorção de frutose. Segundo a ESPGHAN, a frutose não deve ser recomendada para pacientes com dor abdominal funcional. Estudo realizado no Brasil mostrou frequência elevada de má absorção de frutose em crianças com dor abdominal que se associou a maior capacidade de produção de hidrogênio pela microbiota intestinal. Neste contexto, vale mencionar, que até o presente não há evidências de que dietas com baixo teor de frutose e de outros carboidratos não-fermentáveis ("FODMAPS: *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols*") proporcionem melhora clínica relevante em pacientes pediátricos com distúrbios gastrointestinais funcionais.

Eventualmente, para fins de assistência ou pesquisa outros carboidratos podem ser empregados no teste respiratório do hidrogênio/metano no ar expirado.

Bibliografia sugerida

Broekaert IJ, Borrelli O, Dolinsek J, Martin-de-Carpi J, Mas E, Miele E, et al. An ESPGHAN Position Paper on the Use of Breath Testing in Paediatric Gastroenterology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;74(1):123-137. doi: 10.1097/MPG.0000000000003245.

de Araujo Filho HB, Carmo-Rodrigues MS, Mello CS, Melli LCFL, Tahan S, Pignatari ACC, et al. Children living near a sanitary landfill have increased breath methane and *Methanobrevibacter smithii* in their intestinal microbiota. *Archaea.* 2014;2014:576249. doi:10.1155/2014/576249.

dos Reis JC, de Moraes MB, Oliva CA, Fagundes-Neto U. Breath hydrogen test in the diagnosis of environmental enteropathy in children living in an urban slum. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1253-8. doi: 10.1007/s10620-006-9288-9.

Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G, et al. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29 Suppl 1:1-49. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03951.x.

Medeiros LC, Lederman HM, de Moraes MB. Lactose malabsorption, calcium intake, and bone mass in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:204-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182380604.

Mello CS, Rodrigues MSDC, Filho HBA, Melli LCFL, Tahan S, Pignatari ACC, et al. Fecal microbiota analysis of children with small intestinal bacterial overgrowth among residents of an urban slum in Brazil. *J Pediatr (Rio J).* 2018;94:483-490. doi: 10.1016/j.jped.2017.09.003.

Ozaki RKF, Speridião PDGL, Soares ACF, Moraes MB. Intestinal fructose malabsorption is associated with increased lactulose fermentation in the intestinal lumen. *J Pediatr (Rio J).* 2018; 94:609-615. doi: 10.1016/j.jped.2017.08.006.

Pensabene L, Salvatore S, Turco R, Tarsitano F, Concolino D, Baldassarre ME, et al. Low FODMAPs diet for functional abdominal pain disorders in children: critical review of current knowledge. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95:642-656. doi: 10.1016/j.jped.2019.03.004.

Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(5):775-784. doi: 10.1038/ajg.2017.46.

Parte 2 HEPATOLOGIA

Exames laboratoriais de função hepática

Os testes laboratoriais de função hepática são exames bioquímicos utilizados com as seguintes finalidades:

- 1) "screening" para pesquisa de doença hepática (pode não haver suspeita);
- 2) em casos suspeitos para confirmação da doença hepática;
- 3) diagnóstico diferencial;
- 4) monitorização do paciente com doença hepática;
- 5) pesquisa clínica.

Em alguns casos, os testes são indispensáveis ao manejo do paciente com doença hepática, mas eles apresentam certas limitações:

1. Falta de sensibilidade (por ex. pacientes com cirrose hepática podem ter transaminases normais).
2. Não são específicos para disfunção hepática (por ex. hipoalbuminemia pode ocorrer em pacientes com

síndrome nefrótica, enteropatias perdedoras de proteínas, desnutrição primária).

3. Muito raramente fornecem diagnóstico etiológico.

Os exames bioquímicos mais frequentemente utilizados avaliam o estado funcional dos hepatócitos, permeabilidade biliar, sistema reticuloendotelial e leito vascular do fígado.

Assim, dão as seguintes informações: lesão hepatocelular, necrose, colestase, síntese de proteínas, capacidade de captação, conjugação e excreção de ânions orgânicos, metabolização de drogas, regeneração hepática, respostas imunes às infecções, autoimunidade, e enxerto vs hospedeiro. Ainda não há um teste específico com a capacidade de medir a função total do hepatócito. Para uma melhor sensibilidade e especificidade, os exames de função hepática devem ser sempre analisados em conjunto e não isoladamente, além de que a sua interpretação requer dados clínicos, epidemiológicos, radiológicos, morfológicos e etiológicos.

Os testes que avaliam a doença hepática podem ser divididos em seis categorias:

1. Testes de atividade bioquímica – que incluem as enzimas que medem a lesão hepatocelular, como a alanina aminotransferase (TGP ou ALT), a aspartato aminotransferase (TGO ou AST), a desidrogenase láctica (DHL); testes que medem o fluxo biliar ou colestase como a gama-glutamil transferase (GGT), a fosfatase alcalina (FA), a 5-nucleotidase (5-NT); medidas de bilirrubinas totais e frações, níveis séricos de ácidos biliares; e menos frequentemente a análise de ácidos biliares na urina e bile.
2. Testes que medem a capacidade de síntese do fígado, como: albumina sérica e outras proteínas, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial (PTT), fator V, fator VII, estudos de aminoácidos na urina e plasma, amônia sérica, colesterol, triglicérides e lipoproteínas.
3. Testes que medem o estado hemodinâmico do fígado, funções celulares como captação, conjugação, transporte e depósito; as funções metabólicas com o metabolismo de nutrientes, detoxificação de drogas (ex. função do citocromo P450) e excreção de várias substâncias.
4. Testes genéticos para doenças com comprometimento hepático.
5. Estudos sorológicos, PCR e DNA para diagnóstico de doenças virais.
6. Estudos de imagem para avaliar o estado anatômico do fígado, que incluem: ultrassonografia de fígado

e vias biliares, cintilografia com radioisótopos com tecnécio 99, tomografia computadorizada, colangiopancressonância, colangiopancreatografia endoscópica retrógrada, ou transhepática.

7. Estudos histopatológicos, com microscopia óptica e eletrônica, utilizando as colorações clássicas, estudos enzimáticos, imunohistoquímica, utilização de anticorpos monoclonais para detectar antígenos de vários agentes infecciosos, tumorais, com emprego da técnica de PCR para identificação de agentes virais.

Discutiremos os cinco primeiros itens que avaliam a doença hepática.

1. Testes laboratoriais que avaliam lesão hepatocelular e diagnóstico

1.1. Aminotransferases

São enzimas intracelulares que se encontram praticamente em todos os tecidos, porém em maior concentração nos hepatócitos, músculo cardíaco e esquelético, e menos frequentemente no tecido adiposo, cérebro e rins. A ALT ou transaminase glutâmico pirúvica (TGP) é encontrada exclusivamente no citoplasma e a AST ou transaminase oxalacética (TGO) no citoplasma (70%) e mitocôndrias (30%). A ALT está presente em alta concentração nos hepatócitos, já a AST é encontrada em outros tecidos.

Os níveis séricos considerados normais variam dependendo dos métodos utilizados. Assim, deve-se considerar o número de vezes em que está aumentado em relação ao limite superior da normalidade (L.S.N.).

O aumento isolado de AST não corresponde na maioria das vezes a lesão hepática. Hemólise de qualquer causa pode levar a aumento dos níveis séricos de AST. Na rabdomiólise, durante uma infecção viral, o aumento isolado de AST não corresponde geralmente a comprometimento hepático.

A ALT e a AST são indicadores sensíveis de necrose hepatocelular, porém, não são específicos. Os níveis de ALT e de AST tendem a aumentar e diminuir juntos em várias doenças hepáticas. Os aumentos são indicadores de presença de doença hepática, porém a especificidade é limitada. Há geralmente uma correlação entre os níveis elevados das aminotransferases e a gravidade na doença necroinflamatória aguda. Entretanto, estes valo-

res podem estar alterados por muitos outros fatores e que na realidade não correspondem à verdadeira gravidade da lesão hepatocelular. Aumentos destas enzimas podem ser observados em mínimas lesões. Não há correlação entre os níveis de enzimas e o prognóstico da hepatite aguda ou o grau da necrose à histologia.

Nas hepatites agudas (virais ou tóxicas) os níveis de ALT são maiores que os de AST. Após três semanas, os valores de AST estão mais baixos que os de ALT, já que a velocidade de desaparecimento plasmático de AST é maior que a da ALT.

Na hepatite fulminante o aumento acentuado da AST e ALT > 5000UI/L pode ocorrer nos primeiros dias da doença após o que há abrupta diminuição, podendo atingir níveis normais. Em algumas hepatites de causa tóxica a relação AST/ALT é >que 2, correspondendo a lesão mitocondrial. Aumentos significantes das duas enzimas aparecem na isquemia aguda hepática e na rejeição aguda.

Nas hepatites crônicas geralmente observa-se aumento das duas enzimas de 2 a 40 vezes o LSN e a relação AST/ALT é menor que 1, mas pode ser maior que 1 quando há evolução para cirrose hepática.

Níveis de AST e ALT podem estar normais e o paciente ter cirrose. Valores baixos das enzimas podem subestimar a atividade necroinflamatória da hepatite autoimune, da hepatite crônica pelo vírus da hepatite B e pelo vírus

da hepatite C. Na hepatite neonatal e na atresia de vias biliares os valores das duas enzimas não diferem estatisticamente podendo atingir níveis de 2 a 50 vezes o LSN. Na atresia de vias biliares intra- e extra-hepáticas muito raramente as enzimas podem ter valores maiores que 500 UI/L.

Em algumas doença metabólicas, como na deficiência de α 1- antitripsina, glicogenoses, galactosemia, tirosinemia os aumentos das duas enzimas não ultrapassam a 15 vezes o LSN.

Nos tumores hepáticos, primários e metastáticos, os aumentos das aminotransferases são discretos, podendo elevar-se com a evolução da doença.

1.2. Gama glutamil transferase (GGT)

A GGT, também conhecida como gama glutamil transpeptidase, é uma enzima encontrada nos rins, fígado (hepatócitos e ductos biliares), pâncreas, baço coração, cérebro e vesícula seminal.

A GGT é uma enzima ligada à membrana, sendo que 80% a 90% da atividade enzimática encontra-se no trato biliar. Está presente no soro e seus valores variam de acordo com a idade e sexo. Em recém-nascidos e até 6-9 meses de idade os níveis estão 5 a 8 vezes o L.S.N. Os valores de referência da GGT estão mostrados na tabela 1.

Tabela 1. Valores de referência para Gama glutamil transferase

Idade	Sexo	percentil 2,5-97,5 U/L
0-5 dias	M; F	34- 263
1-3 anos	M; F	6-19
4-6 anos	M; F	10-22
7-9anos	M; F	13-25
10-11 anos	M	17-30
	F	17-28
12-13 anos	M	17-44
	F	14-25
14-15 anos	M	12-33
	F	14-26
16-19	M	11-34
	F	11-28

Adaptado de Lockitch et al, 1988

M – masculino; F- feminino

O aumento de GGT é útil como indicador sensível de doença hepática, desde que não esteja recebendo drogas hepatotóxicas, mas não auxilia no diagnóstico diferencial nas doenças do sistema hepatobiliar. A especificidade é baixa, já que pode haver valores um pouco elevados em pacientes com pancreatite, hipertireoidismo e artrite reumatoide.

Na colangite esclerosante primária ou secundária os níveis estão sempre muito elevados.

Elevações acentuadas de GGT (até 70 vezes o LSN) podem ser encontradas em doenças obstrutivas do trato biliar (por ex. atresia de vias biliares, cisto de colédoco), colestase intra-hepática (Síndrome de Alagille), colestase familiar tipo 3, deficiência de α 1- antitripsina, fibrose cística, hepatite transmissível, hepatite alcoólica, cirrose alcoólica, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária ou secundária.

Nas hepatites agudas por vírus, os valores de GGT raramente ultrapassam 10 vezes o LSN, a não ser nas formas colestatas da doença.

Nas hepatites crônicas, as elevações de GGT são discretas.

Na cirrose hepática os valores de GGT são muito variáveis, aumento discreto desta enzima pode ser o único dado laboratorial anormal. A tendência é que os níveis de GGT tendam a cair, particularmente em pacientes terminais, refletindo síntese diminuída.

Valores normais desta enzima são encontrados em pacientes com doença intra-hepática familiar progressiva (tipos 1,2,4,5,6,7), alguns com erros inatos do metabolismo dos ácidos biliares, na colestase recorrente benigna. Pacientes que se submetem à nutrição parenteral prolongada e desenvolvem colestase, a GGT pode se elevar sendo um bom indicador de colestase.

1.3. Fosfatase alcalina (FA)

É um nome dado a um grupo de enzimas que catalisam a hidrólise de um grande número de ésteres de fosfato

orgânico a um pH ótimo resultando fosfatos inorgânicos e radicais orgânicos. É encontrada em osteoblastos, membranas canaliculares dos hepatócitos, células da mucosa intestinal, túbulos proximais renais, placenta e leucócitos.

A atividade da FA é normalmente demonstrada no soro e é derivada de três fontes: fígado, ossos e algumas vezes, trato gastrointestinal. Os valores normais variam muito devido ao crescimento das crianças, originado do influxo da isoenzima óssea para o sangue. Para que se diferencie as diversas isoenzimas das fosfatases alcalinas, procede-se o fracionamento por eletroforese, já que apresentam mobilidades eletroforéticas distintas.

Nas doenças hepatobiliares aumentos acentuados de FA (> 4 a 5 vezes o LSN) ocorrem em processos obstrutivos intra- e/ou extra-hepáticos.

Nas hepatites agudas, nas hepatites crônicas sem componente hepatobiliar, doenças metabólicas, tumores sem comprometimento biliar, insuficiência cardíaca congestiva os aumentos são discretos.

1.4. 5'- Nucleotidase

É uma enzima encontrada em vários tecidos do organismo humano, porém elevações séricas devem-se exclusivamente à doença hepática. É muito útil em doenças hepáticas na infância, já que ela aumenta apenas quando houver hepatopatia em contraste com a FA que está geralmente alta pelo crescimento da criança.

Aumentos significantes dessa enzima são encontrados em processos obstrutivos e nas colestases intra-hepáticas.

Alguns autores consideram essa enzima como um exame muito útil na monitorização de pacientes com tumores hepáticos.

A 5'- Nucleotidase é muito útil em doenças hepáticas na infância, já que ela aumenta apenas quando houver hepatopatia em contraste com a FA que está geralmente alta pelo crescimento da criança.

Quadro 1. Aminotransferases

Alanina aminotransferase (ALT)		Aspartato aminotransferase (AST)	
Ocorrência	Distribuição	Ocorrência	Distribuição
Fígado Miocárdio Músculo esquelético Rim Pâncreas	Citoplasma	Miocárdio Fígado Músculo esquelético Rim Pâncreas	AST-I: Citoplasma AST-II: Mitocôndrias
Patologias		Níveis séricos	
Hepatites tóxicas (ex.: CCl ₄), causa indeterminada Hepatites por vírus (A, B, não-A, não-B), Hepatite autoimune Colestases intra-hepática (drogas, colangite esclerosante primária, colestase familiares) Colestases extra-hepática (atresia biliar, cisto de colédoco, cálculos, tumores) Tumores hepáticos (primários ou metastáticos) Congestão hepática (por insuficiência cardíaca grave) Desordens musculares Pancreatite Infarto do miocárdio Isquemias (renal, cerebral, pulmonar, de membros) Pós-operatório Anemias hemolíticas		Aumentados até 200 X LSN Aumentados de 20 a 200 X LSN Aumentados geralmente até 6 X LSN (raramente acima de 25 x L.S.N.) Aumento 2-10 x L.S.N. Aumentado podendo ultrapassar 40 x L.S.N. Aumentos discretos	

L.S.N. – Limite superior da normalidade

Quadro 2. Gama glutamil transferase

Ocorrência	Distribuição
Rins Pâncreas Fígado Baço Intestino delgado Coração Cérebro Glândulas mamárias	túbulo proximal e alça de Henle ductos pancreáticos ductos biliares (fração microssomal)
Patologias	Níveis séricos
Hepatite por vírus, Hepatite autoimune Hepatite tóxica Colangite esclerosante primária e secundária Quadros obstrução biliar (intra e extra Hepáticos) Tumores hepáticos Rejeição de transplante hepático Drogas: fenobarbital, aminopirina	Aumentados (5 a 15 x L.S.N.) Aumentados (5 a 15 x L.S.N.) Muito aumentados (geralmente > de 15 x L.S.N.) Aumentado (até 5 x L.S.N.) Aumentados Aumento (2-10 x L.S.N.)

L.S.N. – Limite superior da normalidade

Quadro 3. Fosfatase alcalina

Ocorrência	Distribuição
Fígado Tecido ósseo Rim Intestino delgado Placenta	Nas bordas sinusoidais e canaliculares Fração microssomal
Patologias	Níveis séricos
Hepatites por vírus e tóxicas Colestases induzidas por drogas Obstrução das vias biliares Tumores hepáticos (primários e metastáticos) Doenças infiltrativas e granulomatosas: amiloidose, sarcoidose, leucemias, tuberculose, sífilis secundária Abscessos hepáticos (amebianos, piogênicos) Doença óssea ativa <i>Crescimento</i> 3º trimestre de gravidez	Aumentados (até 2 x L.S.N.) Aumentados (até 2 x L.S.N.) Aumentados (até 10 x L.S.N.) Aumentados (até 10 x L.S.N.) Aumentados (15 a 20 x L.S.N.) Aumentados Aumentados <i>Aumentados</i> Aumentados (até 3 x L.S.N.) Aumentados (até 2 x L.S.N.)

L.S.N. – Limite superior da normalidade

2. Testes que detectam a capacidade de transportar ânions orgânicos e metabolizar drogas

2.1. Bilirrubinas

A bilirrubina é um pigmento tetrapirrólico e pode ser encontrada sob duas formas: conjugada (bilirrubina direta - BD) e não-conjugada (bilirrubina indireta - BI).

As bilirrubinas encontradas normalmente no soro representam o balanço entre a entrada por produção e a remoção do pigmento hepático. Os níveis normais de BI e BD estão em torno de 0,5mg/dl, correspondendo um total de 1mg/dl.

Os níveis de bilirrubina total (BT) não são indicadores sensíveis de disfunção hepatocelular e podem não refletir o grau da lesão, porém valores de BD acima de 1 mg/dL indica colestase.

A presença de bilirrubina na urina (apenas a BD) indica doença hepatocelular ou biliar e pode ser detectada na urina antes do aparecimento da icterícia clínica como ocorre na hepatite aguda viral, já que quantidades baixas são excretadas (0,1mg/dl).

Em situações de hemólise aguda há aumento significativo de bilirrubina indireta, embora ocasionalmente possa haver também aumento da BD na ausência de disfunção hepatocelular ou biliar.

O Quadro 4 mostra as causas de aumento de BI e BD.

Quadro 4. Causas de hiperbilirrubinemia INDIRETA

Grupo de pacientes	Mecanismo
Recém-nascidos Fisiológico Síndrome de Crigler-Najjar Leite materno Síndrome de Lucey-Driscoll Crianças e adultos Hemólise intravascular Hiperbilirrubinemia por “shunt” Síndrome de Gilbert Pós-hepatite Outros (cardíaco, doença hepatobiliar)	Alteração (por imaturidade ou congênita ou adquirida) do sistema de conjugação glicuronídeo hepático Superprodução de bilirrubina Superprodução de bilirrubina Prejuízo na captação e/ou na conjugação Prejuízo na captação e/ou na conjugação Não especificado

Quadro 5. Causas de hiperbilirrubinemia DIRETA

Deficiência genética de excreção da bilirrubina Síndrome de Dubin-Johnson Síndrome de Rotor Alterações estruturais das vias biliares Atresia/hipoplasia de vias biliares Cisto do colédoco Obstruções biliares extrínsecas Pâncreas anular Tumores Bridas Colestase intrahepática persistente Colestase intra-hepática recorrente benigna Colestases familiares (tipos 1, 2, 3,4,5,6) Deficiência de síntese de ácidos biliares Síndrome de Alagille Doenças metabólicas/genéticas Distúrbios do metabolismo de carboidratos, de lipídeos e de aminoácidos Deficiência de alfa-1-antitripsina Doença de Niemann-Pick C no período neonatal Doença aloimune gestacional (Hemocromatose neonatal) Algumas mitocondriopatias Fibrose cística Doença de Wilson Infecções de qualquer etiologia Tumores Endocrinopatias Defeitos imunológicos Hepatite autoimune Colangite esclerosante, rejeição pós-transplante hepático Outras Nutrição parenteral prolongada, calcúlo
--

3. Testes de avaliação de síntese proteica

O fígado é a maior fonte de proteínas plasmáticas e os hepatócitos são responsáveis pela produção de albumina, fibrinogênio, outros fatores de coagulação e a maioria das globulinas alfa e beta.

3.1. Albumina

A albumina é a proteína mais importante em circulação, sendo responsável por 75% da atividade oncótica do plasma. O fígado é o único sítio de produção, fornecendo 12 a 15 g/dia dessa proteína. A determinação de albumina é um bom parâmetro para avaliação da função de síntese proteica do fígado.

Valores diminuídos são encontrados nas doenças hepáticas crônicas de evolução desfavorável. A vida média da albumina é de cerca de 20 dias, razão pela qual não há redução de seus níveis na insuficiência hepática e na hepatite aguda de qualquer etiologia.

A pré-albumina também é sintetizada no fígado e parece ser um índice mais sensível de alteração na síntese proteica, uma vez que sua vida média é muito menor, cerca de 1,9 dias. Na prática é muito pouco utilizada.

Hipoalbuminemia pode ser encontrada na doença hepática crônica sendo um dos critérios utilizados na classificação de gravidade de doença hepática avaliada pelos critérios de *Child-Pugh* (Tabela 1), *PELD* (*Pediatric End-stage Liver Disease*) para crianças até 12 anos e *MELD* (*Model End-stage Liver Disease*) após 12 anos (Tabela 2 e 3)

Tabela 1. Escore de Child-Pugh para classificação da gravidade da doença hepática

	Leve	Moderada	Grave
Bilirrubinas (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Protrombina (INR)	< 1,7	1,7-2,0	> 2,0
Ascite	Não	Pequena	Volumosa
Encefalopatia	Grau 0	Grau 1-2	Grau 3-4
Albumina (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8

Tabela 2. Escore PELD - *Pediatric End-stage Liver Disease*

Escore PELD = $0,480 \times \log_e (\text{Bilir mg/dl}) + 1,857 \times \log_e (\text{INR}) - 0,687 \times \log_e (\text{Alb g/dl}) + 0,436$ se o paciente for menor de 24 meses de idade, somar 0,667 se o paciente tiver retardo de crescimento (< 2 DP).

Maiores explicações ver texto

Tabela 3. Escore MELD - *Model for End-stage liver disease*

Escore MELD = $0,957 \times \log_e (\text{creatinina mg/dL}) + 0,378 \times \log_e (\text{Bilir mg/dl}) + 1,120 \times \log_e (\text{INR}) + 0,643$ (multiplicado por 10). Valor máximo de creatinina = 4. Paciente em diálise peritoneal usar creatinina igual a 4.

Maiores explicações ver texto

3.2. Tempo de Protrombina

O Tempo de Protrombina (TP) é usado como ferramenta de triagem e como um teste quantitativo para fatores de coagulação nas vias extrínsecas e comuns da coagulação. O TP é também amplamente utilizado para monitorar a terapia com anticoagulante oral. Os anticoagulantes orais reduzem a atividade dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K (II, VII, IX, X, proteína C e proteína S) e se observa um TP prolongado como resultado. Os resultados do TP variam de acordo com o método utilizado. Portanto a determinação do INR (Relação Internacional Normalizada) é mais utilizado e preferido.

É um teste importante na avaliação e no manuseio do paciente com doença hepática crônica. É utilizado como um dos critérios na indicação de transplante hepático na insuficiência hepática aguda. Permite analisar a capacidade funcional de síntese dos hepatócitos e a tendência de sangramento antes de qualquer procedimento cirúrgico.

Em pacientes cujo INR é maior que 1,5 realiza-se o teste da vitamina K (já que vários fatores dependem dessa vitamina para absorção: fatores II, VII, IX, X). Administra-se por três dias 2 a 10 mg de vitamina K por via intramuscular ou endovenosa e depois se repete o INR. Em casos de correção, suspeita-se de icterícia obstrutiva ou má absorção, e de não-correção, insuficiência hepatocelular ou coagulopatia de consumo.

3.3. Relação Internacional Normalizada (INR)

A INR é calculada usando-se a relação do TP do paciente e a média de uma faixa de referência normal (média NRR), determinada pelo laboratório que usa o aparelho, métodos de coleta de sangue e a técnica de análise naquele laboratório ou como muitos laboratórios preferem, controle comercial.

3.4. Tempo de tromboplastina parcial (TTPA)

É um método que avalia o sistema intrínseco da coagulação. Nas hepatites agudas e doenças hepáticas crônicas graves, são observados níveis alterados de TTPA e INR simultaneamente, já que a maioria dos fatores de coagulação é sintetizada no fígado.

3.5. Fator V

O fator V é produzido exclusivamente no fígado. É o fator mais acometido em hepatopatias agudas ou crônicas graves. A deficiência de fator V é considerada um indicador de função hepática, sendo empregado como critério prognóstico para indicação de transplante hepático nas hepatites fulminantes e no seguimento de pacientes com doença hepática crônica.

Níveis baixos se correlacionam com mau prognóstico. Apresenta uma baixa sensibilidade para prever a sobrevida nos doentes. O melhor teste é a dosagem do fator VII.

Os testes de coagulação acima citados têm pouco valor, quando analisados isoladamente, na avaliação da função hepática. Fatores podem intervir nos resultados, como a coagulação intravascular disseminada.

3.6. Fibrinogênio

O fibrinogênio é uma glicoproteína sintetizada exclusivamente no fígado (hepatócitos e sistema retículo-endotelial). Isoladamente, não é um teste que avalia a capacidade funcional hepática. Normalmente, seu nível plasmático em doenças hepáticas está pouco alterado, podendo estar anormal na insuficiência hepática aguda e na cirrose hepática descompensada.

Hipofibrinogenemia pode ocorrer por: síntese diminuída de fibrinogênio, consumo excessivo durante coagulação intravascular, perda durante hemorragia maciça ou destruição por atividade fibrinolítica plasmática anormal. Nos casos de hepatopatia crônica e níveis elevados de fibrinogênio, suspeita-se de neoplasia, processo infeccioso ou hipertensão portal. O aumento dessa proteína foi observado também na icterícia obstrutiva e na cirrose biliar, provavelmente devido ao aumento de síntese.

4. Outros testes que podem ser importantes para elucidação diagnóstica e tratamento

4.1. Ácidos Biliares

Os ácidos biliares são os maiores ânions orgânicos sintetizados a partir do colesterol no fígado conjugados à glicina ou à taurina e depois secretados na bile.

Aproximadamente 80% a 90% dos ácidos biliares ficam armazenados na vesícula biliar entre as refeições e 10% são eliminados continuamente para o duodeno. Durante as refeições, a vesícula biliar se contrai e elimina os ácidos biliares para o duodeno. Estes movem-se rapidamente pelo trato intestinal, sendo uma parte absorvida passivamente e outra ativamente, retornando ao fígado via veia porta. Refletem o balanço entre a reabsorção intestinal, a captação e excreção hepática.

O aumento de ácidos biliares séricos é específico de doença hepática. Níveis elevados de ácidos biliares e bilirrubina sérica normal, refletem doença biliar. Níveis maiores são observados nos primeiros 6 meses de vida.

Nas doenças colestáticas, as concentrações de ácidos biliares são geralmente muito altas, especificamente na atresia de vias biliares, nas colestases familiares 1 a 6, na colangite esclerosante primária. Nos erros inatos do metabolismo de ácidos biliares os valores dos ácidos biliares estão normais, sendo importante para o diagnóstico diferencial com as colestases familiares já que clinicamente são muito semelhantes.

4.2. Amônia

É um exame importante de ser pedido em todos os pacientes com doença hepática avançada (cirrose hepática), e nas doenças mitocondriais de beta oxidação, e nos defeitos do ciclo da ureia. Pode, também, estar aumentado nos pacientes que recebem cronicamente ácido valproico, sem apresentar doença hepática crônica. Em crianças, pode haver desproporção de achados clínicos de encefalopatia com os níveis de amônias séricas.

4.3. Lípides e lipoproteínas

O fígado é a maior fonte de síntese e processamento de lípides e lipoproteínas, com exceção dos quilomicrons. Doenças hepáticas podem alterar a composição e os níveis de lípides e lipoproteínas séricas.

Quadros obstrutivos extrahepáticos: aumento do colesterol e triglicérides. A fração HDL pode estar diminuída, assim como as apoproteínas I e II. Na Colestase intra-hepática crônica de qualquer etiologia, a fração HDL está aumentada. Na Cirrose hepática em estado avançado com colestase, níveis diminuídos de colesterol têm significado prognóstico.

Espécies anormais de lipoproteínas:

- Lipoproteína X: aparece nas síndromes colestáticas, deficiência de lecitina-colesterol acil-transferase e na

Síndrome de Alagille (que também cursa com elevação de fosfolípidos e de colesterol livre).

- Lipoproteína Y: aparece em estados colestáticos.

4.4. Globulinas séricas

α 1 globulina: nesta região correm duas proteínas no diagnóstico de duas doenças hepáticas específicas de deficiência de α 1-antitripsina, e doença de Wilson (ceruloplasmina). São proteínas de fase aguda, podendo estar elevadas nas doenças hepáticas e inflamatórias.

α 2 globulina: composta principalmente pela haptoglobina, também uma proteína de fase ativa. Aumenta nas doenças colestáticas e diminui nas doenças hepatocelulares crônicas e hemólise

β globulina: composta de transferrina e β lipoproteína. Aumenta em doenças colestáticas, hiperlipidemias e hemocromatose.

γ globulina: composta de imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG). Aumenta nas doenças autoimunes, nas doenças hepáticas crônicas especialmente em fase cirrótica. Na hepatite autoimune tipo 1 (presença de antímúsculo liso e/ou anticorpos antinucleares) os níveis são muito maiores que tipo 2 (antimicrosomal fígado rim).

4.5. Auto anticorpos

São exames laboratoriais realizados na suspeita de doença autoimune.

Anticorpos antinucleares: realiza-se pela técnica de imunofluorescência (IFI) em células Hep 2 com e diferentes padrões: homogêneo-nuclear, granular, centrômero. Considera-se positivo quando os títulos forem $\geq 1/80$. Este anticorpo pode ser positivo em qualquer doença e valoriza-se na suspeita clínica de doença autoimune.

Anticorpo anti-músculo liso: pesquisa-se empregando a técnica de imunofluorescência (IFI) em cortes de fígado e rim de roedores, onde há fluorescência em vasos, glomérulos e fibrilas de células tubulares. Considera-se positivo títulos superiores a 1/20. Lembrar que títulos baixos podem aparecer em qualquer doença infecciosa. Relacionar sempre com a clínica.

Anticorpo antimicrosomal fígado-rim (AAMFR1): são considerados positivos os detectados pela técnica de IFI e ELISA, em cortes de fígado e rim de rato com fluorescência nos túbulos renais proximais e no citoplasma de hepatócitos com padrão granular fino quando $> 1/20$.

Em geral, não há presença de AAML e AAMFR1 num mesmo paciente. Outros anticorpos podem ser encontrados como fator reumatoide, Coombs, ANCA.

4.6. Ceruloplasmina

A ceruloplasmina é uma proteína (alfa-2-globulina) produzida no fígado que transporta 70% a 90% do cobre plasmático. Níveis baixos, principalmente menor que 10 mg/dl são considerados forte evidência de doença de Wilson. Por ser uma proteína de fase aguda, pode se elevar em processos inflamatórios, portanto um resultado normal não exclui totalmente o diagnóstico da doença de Wilson. Níveis em neonatos são mais baixos que em adultos.

Pode também estar diminuída na síndrome de Menkes, deficiência nutricional, síndrome nefrótica e má-absorção intestinal. Deve-se lembrar que 28% dos pacientes com doença de Wilson apresentam ceruloplasmina normal. Na doença de Wilson podemos encontrar além dos níveis baixos de ceruloplasmina, elevados valores de excreção de cobre urinário de 24 horas (> 100 mcg/dia) e valores de cobre sérico normal, aumentado ou baixo.

4.7. Alfa 1-antitripsina sérica

Exame útil no diagnóstico de deficiência de alfa-1 antitripsina e comporta-se como proteína de fase aguda de inflamação. A fenotipagem deve ser realizada quando os valores estão abaixo do normal. Fenótipo normal é PiMM. Pacientes com fenótipo PiZZ são considerados com deficiência de alfa-1 antitripsina, PiSZ podem ter doença hepática/pulmonar mais leve, PiSS: raramente tem doença hepática/pulmonar.

4.8. Estudos genéticos

O diagnóstico etiológico de algumas doenças hepáticas só pode ser identificado por estudo genético. Estudos de associação genômica ampla (GWAS) são métodos matemáticos capazes de traduzir características de um fenótipo em um genótipo. O GWAS, permite identificar milhares de regiões do DNA associadas à susceptibilidade a doenças e ao entendimento de características genéticas complexas. GWAS se baseia na hipótese de que um traço comum entre indivíduos está associado a uma variação genética comum entre estes indivíduos. Ou seja, esses estudos levam em consideração a similaridade genética entre indivíduos que dividem a mesma característica.

Na prática clínica há vários exames genéticos que permite identificar várias doenças. Assim painel de doenças

tratáveis: contempla a análise de 340 doenças na suspeita de deficiências do metabolismo de vitaminas e minerais, doenças renais, doenças imunológicas, doenças esqueléticas, neoplasias, doenças pulmonares, doenças hepáticas e gastrointestinais, doenças endócrinas, erros inatos do metabolismo, doenças neurológicas, doenças hematológicas e surdez.

Há outro teste quando há suspeita de colestase desde o período neonatal, que não seja atresia de vias biliares, que é o painel de colestase crônica e pela clínica não há necessidade de realizar o painel de doença tratáveis. Resumindo, a finalidade do estudo genético é definir a doença com o benefício de que possa ser uma doença tratável, e o aconselhamento genético para orientar os pais.

4.9. Exames sorológicos das hepatites virais

Vírus	Aguda	Crônico	Evolução para cura
Hepatite A	Anti-HVA IgM positivo	Não cronifica	Cura completa sem sequelas
Hepatite B	AgHBs +, anti-HBcIgM +	AgHBs+, AgHBe+/-, anti-HBc IgG +	Maioria dos casos, exceção transmissão vertical (mãe passa para o filho durante a gestação). Anti-HBs+
Hepatite C	PCR – Hep C+Anti-VHC+ só após 6-8 semanas da doença	Anti-VHC+PCR-VHC +	Menos de 20 % dos casos
Hepatite D	AgHBs+anti-VHD + IgM e IGG	AgHBs+ por mais de 6 meses	Avaliar evolução da hepatite B
Hepatite E	Anti-HVE IgM e IGG +	Só após transplante hepático	Cura pacientes hígidos. Pós transplante hepático croniciza

Tabela 4. Interpretação dos resultados sorológicos da hepatite B

Condição	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBc IgM	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBs
Suscetível	–	–	–	–	–	–
Período de incubação	+/-	–	–	–	–	–
Hepatite B aguda	+	+	+	+/-	+/-	–
Janela imunológica	–	+	–	–	+	–
Hepatite B crônica	+	+	–	+/-	+/-	–
Hepatite B curada	–	+	–	–	+	+
Imunizado por vacinação	–	–	–	–	–	+

Legenda: – negativo; + positivo
 Adaptado Ministério da Saúde⁴

Bibliografia sugerida

Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International autoimmune hepatitis group. Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 1999;31:929-938. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80297-9.

Arnell A, Björn Fischler B. Laboratory evaluation of hepatobiliary disease. In: D'Antiga L. *Pediatric Hepatology and liver transplantation*. 1st ed. Springer, 2019; p: 57-64.

Brasil. Manual técnico de Hepatites Virais do Ministério da Saúde. Atualizado em 2022. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2018/manual_tecnico_hepatites_virais_web_3108181.pdf/view Acessado em novembro de 2022.

Chamone DAF, Hanashiro F, Fujimura AY. Alterações hemostáticas nas doenças hepáticas. In: Silva AO, D'Albuquerque LC. *Hepatologia Clínica e Cirúrgica*. São Paulo, Sarvier, 1986; p. 95.

Friedman LS, Martin P, Muñoz SJ. Liver function tests and the objective evaluation of the patient with liver disease. In: Zakim D, Boyer TD (eds.). *Hepatology – A Textbook of Liver Disease*. 3rd ed., London, W.B. Saunders Company, 1996; p. 791.

Gregorio GV, Portman B, Reid E, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood – A 20-year experience. *Hepatology*. 1997;25:541. doi: 10.1002/hep.510250308.

Gutman AB. Serum alkaline phosphatase activity in diseases of the skeletal and hepatobiliary systems. *Am J Med* 1959;27:875. doi: 10.1016/0002-9343(59)90173-1.

Johnson PJ, McFarlane IG. *The Laboratory Investigation of Liver Disease*. London, W.B. Saunders, 1989.

Kaplan MM. Laboratory tests. In: Schiff L, Schiff ER. *Diseases of the Liver*. 6th ed. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1993; p. 108.

Kerkar N, Mack C. Autoimmune hepatitis in children. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, Bezerra JA, Mack C, Shneider BL (eds). *Liver disease in children*. Cambridge University Press, 2021; p. 321.

Lockitch G, Halstead AC, Albersheim S, MacCallum C, Quigley G. Age and Sex-specific pediatric reference intervals for biochemistry analyses as measured with Ektacchem-700 analyser. *Clin Chem*. 1988;34:1622-1625.

Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. *Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American*

Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671-722. doi: 10.1002/hep.31065.

Ng VL. Laboratory assessment of liver function and injury. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, Bezerra JA, Mack C, Shneider BL (eds). *Liver disease in children*. Cambridge University Press, 2021; p. 94.

Socha P, Janczy K. Wilson's Disease. In: D'Antiga L. *Pediatric Hepatology and liver transplantation*. 1st ed. Springer, 2019; p. 247.

Distúrbios Metabólicos Hereditários

A Classificação Internacional de Distúrbios Metabólicos Hereditários (ICIMD), publicada em 2021, inclui 1450 distúrbios divididos em 24 categorias compreendendo 124 grupos. Vários critérios tais como comprometimento de vias metabólicas e mecanismos patológicos foram considerados. Houve contribuição de grande número de especialistas na área e foi endossada pelas principais sociedades metabólicas em todo o mundo.

Categorias da ICIMD

Categorias 1-13	Distúrbios do metabolismo intermediário
Categorias 14 e 15	Distúrbios do transporte e metabolismo de lipídeos
Categorias 16 e 17	Distúrbios dos compostos heterocíclicos
Categorias 18-20	Distúrbios afetando o metabolismo de macromoléculas e organelas complexas
Categorias 21 e 22	Distúrbios do metabolismo de cofatores e vitaminas
Categorias 23 e 24	Distúrbios da sinalização metabólica celular

A investigação laboratorial dos distúrbios metabólicos hereditários (DMH) é um desafio, pois existem mais de 1400 doenças conhecidas com grande variabilidade fenotípica e diversidade de manifestações clínicas. Há muitos testes bioquímicos e genéticos com grande diversidade técnica, interpretação complexa e acesso limitado.

Na investigação laboratorial deve-se considerar a história, antecedentes pessoais e familiares, assim como achados do exame físico.

O cuidado na coleta dos exames iniciais é importante, pois algumas alterações podem ser revertidas ra-

pidamente com as primeiras providências emergenciais. Deve-se coletar todos os exames ao mesmo tempo.

Recomenda-se congelar amostras de plasma, soro e urina (estocar a -20°C) ou sangue em papel de filtro para posterior investigação ou complementação da investigação diagnóstica antes de iniciar o tratamento. O DNA também pode ser estocado para estudo molecular. Considerar coleta de fluidos corpóreos e tecidos em caso de óbito para posterior avaliação.

Alguns DMH podem ser suspeitados ou diagnosticados pela triagem neonatal. Atualmente no Brasil, a triagem inclui pesquisa de fenilcetonúria e outras hiperfenilalaninemias, hipotireoidismo congênito (TSH), doença falciforme e outras hemoglobinopatias, fibrose cística (IRT), hiperplasia adrenal congênita (17-OH progesterona) e deficiência de biotinidase. Em alguns estados estão incluídas na triagem neonatal as galactosemias, as aminoacidopatias, os distúrbios do ciclo da ureia e os distúrbios da beta-oxidação dos ácidos graxos. A terceira etapa da ampliação da triagem neonatal vai adicionar doenças lisossômicas, a quarta etapa as imunodeficiências primárias e a quinta etapa a atrofia muscular espinhal.

Não se pode excluir a possibilidade de DMH somente pela triagem urinária, cada vez menos utilizada, pois permite suspeita diagnóstica de poucas doenças.

Os exames laboratoriais iniciais na investigação dos distúrbios metabólicos hereditários incluem:

Sangue	Hemograma completo
	Glicemia
	Na, Cloro, Bicarbonato para cálculo do ânion-gap
	Gasometria arterial / venosa
	Amônia plasmática
	AST, ALT, GGT, bilirrubina total e frações
	Tempo de protrombina
	CPK, DHL
	Colesterol total e frações, triglicérides
	Fosfatase ácida
Urina	Cor, odor
	Urina tipo I ou EAS (pH, cetonúria, proteinúria, glicosúria)
	Substâncias redutoras
	Mioglobina

Exames especializados

Sangue	Aminoácidos plasmáticos quantitativo
	Lactato e piruvato
	Perfil de acilcarnitinas
	Quitotriosidase
	Ferro, ferritina, saturação da transferrina
Urina	Pesquisa de ácidos orgânicos

Outros: Esfregaço sanguíneo, LCR, ECG, ecodoppler-cardiograma, USG TC, RNM, mielograma ou biópsia de medula óssea, biópsia de fígado, pele, músculo

Análise da urina com suspeita de distúrbios metabólicos hereditários

Cor da urina	Distúrbio potencial
Preta	Acidúria homogentísica (alcaptonúria)
Azul	Malabsorção de triptofano
Vinho do Porto	Porfirias
Amarelo-alaranjado	Distúrbios com aumento de ácido úrico

Odor da urina

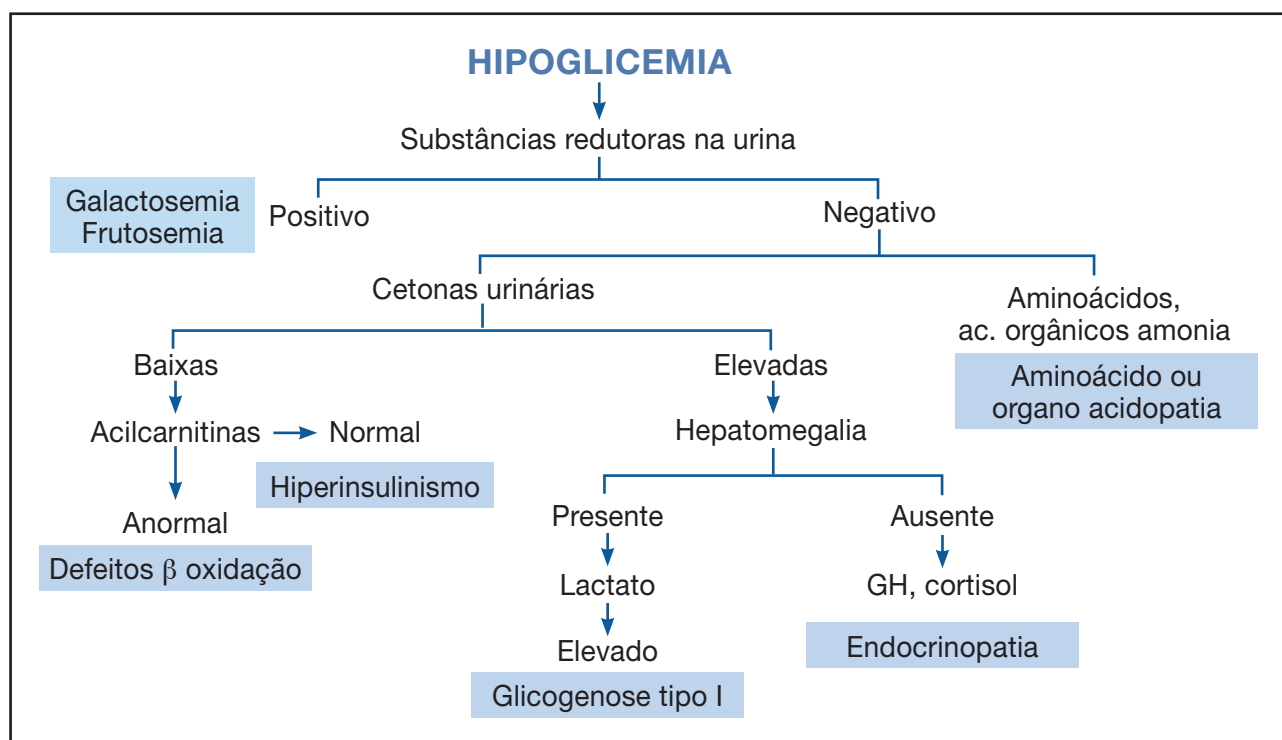
Acre, pés suados	Acidemiaglutárica II
Repolho	Tirosinemia
Peixe	Trimetilaminúria, dimetilglicinúria
Xarope de bordo, curry	Doença da urina de xarope de bordo
Rato	Fenilcetonúria
Pés suados	Acidemiaisovalérica
Adocicado	Deficiência de beta-tiolase
Piscina	Hawkinsinúria

Cetonúria positiva

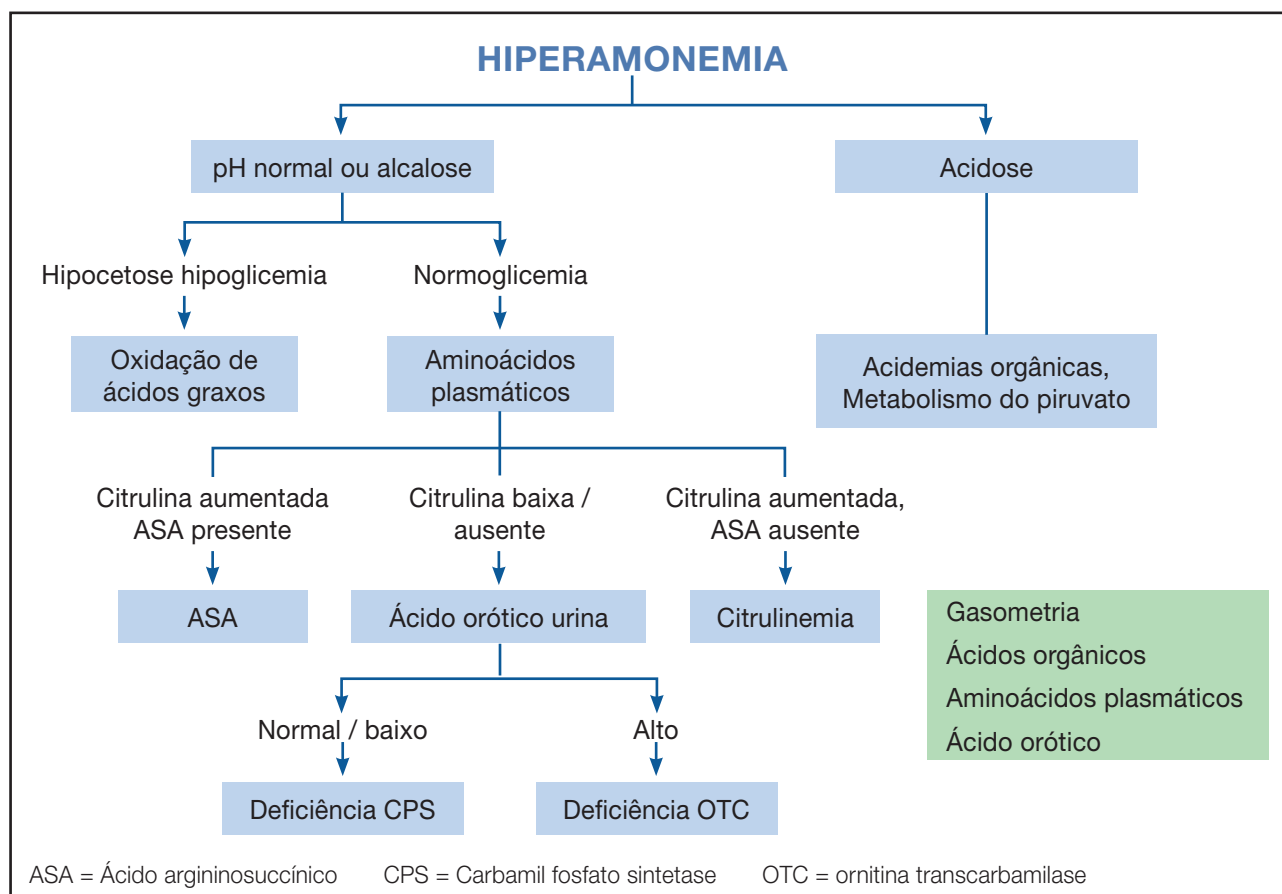
Período neonatal: patognômico de DMH

Infância e adolescência: quando não associada à acidose, hiperlactemia ou hipoglicemia – pode indicar reflexo fisiológico normal do estado nutricional, jejum, catabolismo, vômitos, uso de dieta cetogênica ou rica em triglicérides de cadeia média

Os principais algoritmos diagnósticos de distúrbios metabólicos hereditários são de: hipoglicemia, hiperamonemia, acidose metabólica, hiperglicinemia, hiperlactemia.



Hipoglicemia pode ser definida com glicemia < 45 mg/dl em qualquer idade. Após a primeira semana de vida, a glicemia normal é considerada entre 70 e 100 mg/dL. Em qualquer correção da hipoglicemia o objetivo é manter a glicemia > 100 mg/dL.



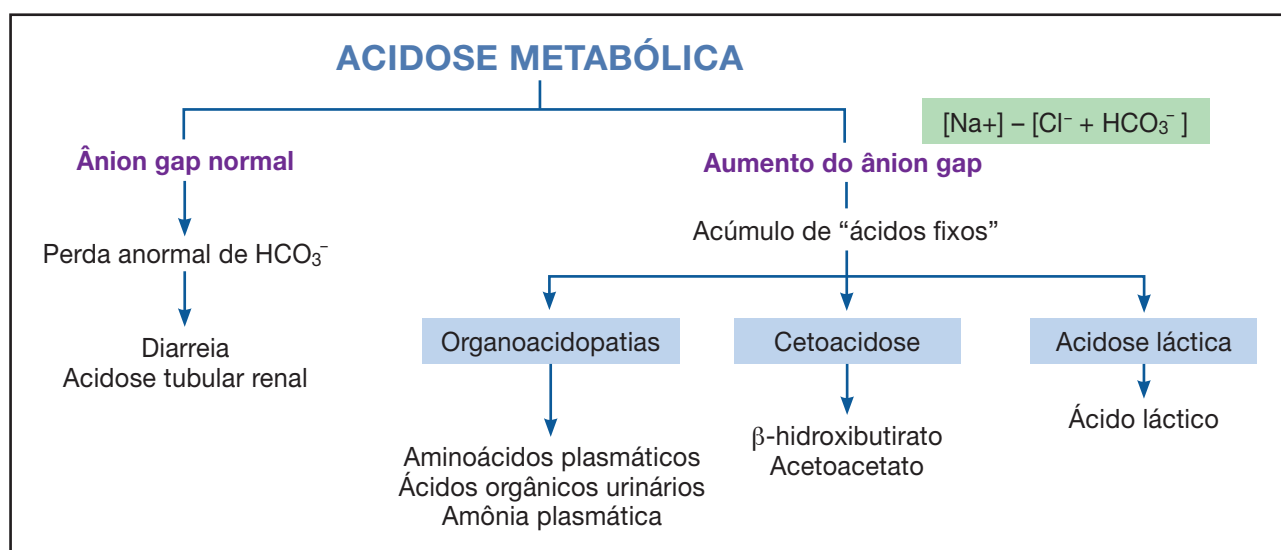
Hiperamonemia

Concentração de amônia (NH_3): $\mu\text{mol/L} = \mu\text{g/dL} \times 0.59$

Neonatos	Valores de NH_3
Sadio	< 110 $\mu\text{mol/L}$
Doente	até 180 $\mu\text{mol/L}$
Suspeita de doença metabólica	> 200 $\mu\text{mol/L}$
Após período neonatal	50 – 80 $\mu\text{mol/L}$
Suspeita de doença metabólica	> 100 $\mu\text{mol/L}$

Coletar amostra de sangue venoso sem utilizar *cuff*, manter em gelo e analisar imediatamente

Cuidado: a concentração de NH_3 no tecido é 10 vezes maior que no sangue. Níveis de amônia falsamente elevados são comuns.

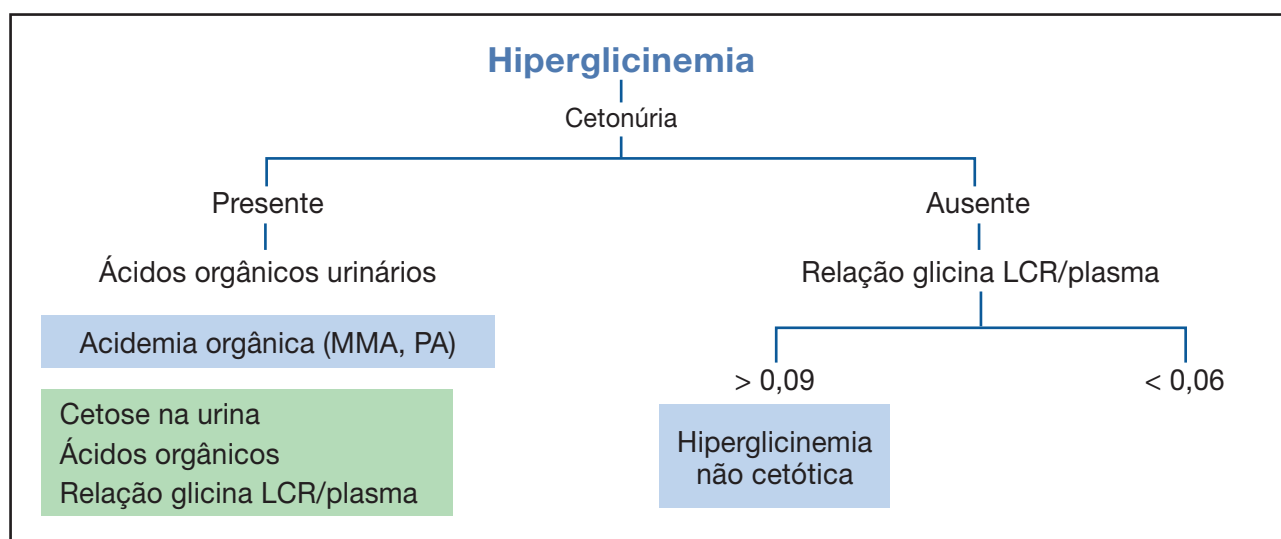


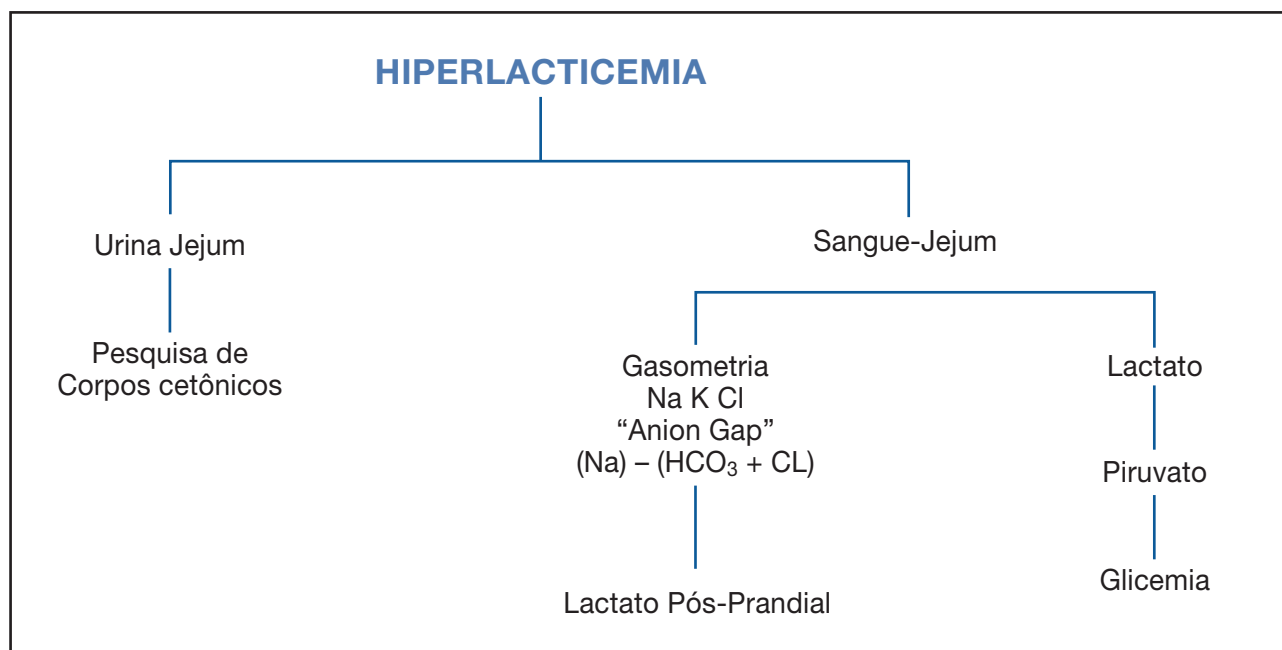
Acidose metabólica e cetose

Exame	Valores normais
pH	7.37-7.43
PaO_2	70 – 100 mmHg
PaCO_2	27 – 40 mmHg

Exame	Valores normais
HCO_3^- arterial	21 – 28 mmol/L
Ânion gap = $[\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$	7 – 16 mmol/L

Acidose metabólica: diminuição do pH, HCO_3^- e PaCO_2





Lactato

Concentração de lactato: mmol/L = mg/dL x 0,11

Valores normais

Sangue < 2,1 mmol/L (< 19 mg/dL)

LCR < 1,8 mmol/L (< 16 mg/dL)

Coletar amostra de sangue venoso sem *cuff* ou arterial, criança relaxada

A análise de piruvato geralmente não é indicada. Sua medida deve ser considerada quando o lactato está elevado para determinar a razão lactato/piruvato (estado redox, normal <20). Isto requer a extração do ácido perclórico.

Alanina plasmática reflete a concentração de piruvato (e indiretamente lactato). Não é afetada pela utilização de *cuff*. Normal < 450 μmol/L, razão alanina/lisina < 3.

Causas de hiperlactacidemia

Adquiridas – cetose positiva: colapso circulatório, lesões hipóxicas, falha na respiração celular, diarreia crônica, infecção persistente (exemplo ITU), hiperventilação, insuficiência hepática

DMH

Somente após jejum (ou exacerbada após jejum) ou durante descompensação aguda.

Hepatomegalia acentuada, hipoglicemia de jejum → Glicogenose I, Def frutose difosfatase

Hepatomegalia moderada, hipoglicemia hipocetótica → Def oxidação ácidos graxos, Def frutose difosfatase

Permanente

Hiperlactacidemia moderada, cetoacidose recorrente → Acidemias orgânicas

Hiperamonemia predominante → Defeitos do ciclo da ureia

Hipoglicemia de jejum, hepatomegalia → Glicogenose I, Def. frutose difosfatase

Encefalomiopatia, hiperlactacidemia acentuada → acidemias lácticas congênitas

Retardo crescimento intrauterino, Insuf. hepática grave, hiperlactacidemia neonatal acentuada → Def. cadeia respiratória, necrose hepática

O Quadro 6 mostra os achados bioquímicos nos diversos distúrbios metabólicos hereditários.

Quadro 6. Erros inatos do Metabolismo - Achados Bioquímicos

Achados	MSUD	Acidemias orgânicas	Def ciclo da ureia	Dist metab carbohidratos	Dist oxidação AG	Dist mitocondriais	Dist peroxissomos	Dist depósito lisossomal
Acidose metabólica	±	++	—	±	±	±	—	—
Alcalose respiratória	—	—	+	—	—	—	—	—
Hiper-amonemia	±	+	++	—	±	—	—	—
Hipoglicemia	±	±	—	+	+	±	—	—
Cetose	A/H	H	A	A/H	A/L	A/H	A	A
Acidose láctica	±	±	—	+	±	++	—	—

Perfil de acilcarnitinas

É realizado pela espectrometria de massa em tandem (MS/MS) e pode ser medida na amostra de plasma ou sangue do papel de filtro. O plasmático é preferido por problemas inerentes em quantificar componentes em sangue do papel de filtro.

Espectrometria de massa em tandem inclui:

Perfil de Acilcarnitinas	Perfil de Aminoácidos
CPT II	Fenilcetonúria
Defic VLCAD	DXB
Defic LCHAD	Citrulinemia
Defic MCAD	Homocistinúria
Defic SCAD	Hipermetioninemia

Perfil de Acilcarnitinas	Perfil de Aminoácidos
Acidemiaglutárica I	Tirosinemia
Acidemiaglutárica II	Hiperornitinemia
Acidemiapropiônica	Acidúriaargininosuccínica
Acidemiametilmalônica	Argininemia
Acidemiaisovalérica	Hiperglicinemia
Def. 3-metilcrotonil-CoA carboxilase	Acidúriapiroglutâmica

Níveis de aminoácidos E DMH

A análise quantitativa dos aminoácidos permite o diagnóstico de vários DMH como visto na tabela abaixo

Aminoácido	Elevado no plasma	Baixo no plasma	Elevado na urina
Alanina	Dist metabolismo do piruvato, dist do ciclo da ureia, dist mitocondriais	DXB não tratado	Dist metabolismo do piruvato, dist do ciclo da ureia, dist mitocondriais
Aloisoleucina	DXB	—	DXB
Arginina	Argininemia	ASA, citrulinemia, def. OTC ou CPS, dieta inadequada	Argininemia, cistinúria, intolerância proteica lisínica
Argininosuccinato	ASA	—	ASA
Aspartato	—	—	—
Citrulina	Citrulinemia, Def. citrina, ASA	def OTC ou CPS, dieta inadequada	Citrulinemia, ASA

continua...

... continuação

Aminoácido	Elevado no plasma	Baixo no plasma	Elevado na urina
Cistina	—	Def cofator molibdênio/def sulfato oxidase	Cistinúria
Glutamato	Inadequada manipulação da amostra	—	—
Glutamina	Dist ciclo da ureia/ Hiperamonemia	Inadequada manipulação da amostra	—
Glicina	Encefalopatia por glicina, acidemias orgânicas	—	Encefalopatia por glicina, acidemias orgânicas
Histidina	Histidinemia	—	Histidinemia
Homocisteína (livre)	Homocistinúria, dist transporte e síntese de vitamina B12	—	Cistationa betasintase, dist transporte e síntese de vit B12
Isoleucina	DXB, jejum	—	DXB
Leucina	DXB, jejum	—	DXB
Lisina	Def citrina, hiper-Lisinemia	—	Cistinúria, intolerância proteica lisinúrica
Metionina	Homocistinúria, def. citrina, disfunção hepática	Dist. transporte e síntese de vit B12	Def. cistationa sintetase, disfunção Hepática
Ornitina	Defornitina amino transferase, síndrome HHH	—	Cistinúria, intolerância proteica lisinúrica, defornitina aminotransferase
Fenilalanina	Fenilcetonúria	—	Fenilcetonúria
Prolina	Hiperprolinemia	—	Hiperprolinemia
Serina	—	Def 3-fosfoglicerato desidrogenase	—
Treonina	Def citrina	—	—
Triptofano	—	—	—
Tirosina	Tirosinemia I e II, disfunção hepática	Fenilcetonúria	Tirosinemia tipos I e II, disfunção hepática
Valina	DXB, jejum	—	DXB

Padrões de anormalidades

- Argininemia – arginina plasmática elevada
- Acidúria arginino succínica (ASA) – citrulina plasmática elevada, arginino succinato plasmático elevado, baixa arginina plasmática
- Deficiência de carbamil fosfato sintetase – baixa citrulina plasmática, glutamina plasmática elevada (padrão idêntico ao da deficiência de ornitina transcarbamilase (OTC))

- Deficiência de citrina – citrulina, treonina, metionina, lisina e arginina plasmáticas elevadas
- Citrulinemia – citrulina plasmática elevada, arginina plasmática baixa
- Cistinúria – cistina, lisina, arginina e ornitina urinárias elevadas
- Encefalopatia por glicina – LCR/plasma glicina > 0.08
- Síndrome HHH (hiperornitinemia, hiperamonemia, homocitrulinemia) – ornitina plasmática elevada

- Homocistinúria – homocistina e metionina plasmáticas elevadas
- Hiperprolinemia – prolina plasmática elevada
- Intolerância proteica lisinúrica – lisina, arginina e ornitina urinárias elevadas
- Doença da urina do xarope de bordo (DXB) – aloisoleucina, isoleucina, leucina e valina plasmáticas elevadas com alteração da razão normal 1:2:3 de isoleucina:leucina:valina, alanina plasmática baixa
- Deficiência da ornitina aminotransferase – ornitina plasmática elevada
- Deficiência de ornitina transcarbamilase (OTC) – citrulina plasmática baixa, $\pm$ glutamina plasmática elevada
- Fenilcetonúria – fenilalanina plasmática elevada, $\pm$ tirosina plasmática baixa
- Tirosinemia I e II – aumento da tirosina plasmática
- Distúrbios do processamento da vitamina B12 – homocistina plasmática elevada com metionina plasmática normal ou baixa

Exames de investigação específica de alguns distúrbios metabólicos hereditários

Galactosemia

Substâncias redutoras na urina, cromatografia de açúcares na urina, galactose plasmática, quantificação de galactose-1-fosfato nas hemácias, dosagem da atividade da galactose-1-fosfato uridiltransferase em hemácias, mutação do DNA

Tirosinemia tipo 1

Pesquisa de succinil acetona no sangue ou na urina, mutação do DNA

Intolerância hereditária à frutose

Substâncias redutoras na urina, cromatografia de açúcares na urina, dosagem da atividade da frutose 1-6-difosfatase ou da frutose 1-fosfato aldolase, mutação do DNA

Hemocromatose neonatal e doença hepática gestacional aloimune

Ferritina, pesquisa de siderose extra-hepática na RNM, biópsia de glândulas da mucosa orofaríngea/fígado

Defeitos da cadeia respiratória mitocondrial

Lactato plasma/LCR, análise do DNA mitocondrial, biópsia muscular para estudo do DNA, histologia, histoquímica e análise enzimática, mutação do DNA

Deficiência de Alfa-1 antitripsina (A1AT)

Dosagem sérica de A1AT, fenotipagem para A1AT, biópsia hepática com pesquisa de glóbulos de A1AT PAS-positivos diástase resistentes; imuno-histoquímica específica para A1AT, mutação do DNA

Defeitos da oxidação dos ácidos graxos

Hipoglicemia não cetótica, pesquisa de corpos cetônicos na urina, pesquisa de ácidos orgânicos e acilglicinas na urina, perfil de acilcarnitinas no plasma, mutação do DNA

Acidemias orgânicas

Pesquisa de acilcarnitinas no plasma, ácidos orgânicos na urina

Peroxissomopatias

Ácidos graxos de cadeia muito longa no plasma, morfologia dos peroxissomos no fígado/fibroblastos

Defeitos congênitos da glicosilação

Isoformas da transferrina plasmática, mutação do DNA

Doença de Gaucher

Dosagem da atividade de betaglicosidase nos leucócitos, mutação do DNA

Doença de Niemann-Pick tipos A e B

Dosagem da atividade da esfingomielinase ácida em células nucleadas, mutação do DNA

Doença de Niemann-Pick tipo C

Oxisterol ou liso-esfingomielina plasmática, teste de Filipin em cultura de fibroblastos, mutação do DNA

Deficiência da lipase ácida lisossomal

Dosagem da atividade da lipase ácida lisossomal em papel de filtro ou sangue, mutação do DNA

Mucopolissacaridoses

Pesquisa de glicosaminoglicanos na urina (teste de Dorfmann), dosagem da atividade enzimática no soro, linfócitos ou cultura de fibroblastos

EIM dos ácidos biliares

Ácidos biliares no plasma e na urina, mutação do DNA

Fibrose cística

Dosagem de cloro no suor, mutação do gene CFTR

Glicogenose tipo I

Dosagem da atividade da glicose-6-fosfatase no fígado, mutação do DNA

Glicogenose tipo III

Dosagem da atividade da amilo-1,6-glicosidase no fígado, músculo/leucócitos, mutação do DNA

Glicogenose tipo IV

Depósito de licogênio anormal no fígado/músculos cardíaco e esquelético, dosagem enzimática em fígado/músculo/ leucócitos/fibroblastos, mutação do DNA

Doença de Wilson

Pesquisa do anel de Kayser-Fleischer, ceruloplasmina-sérica, dosagem de cobre na urina de 24 horas sem e com D-penicilamina, dosagem de cobre no tecido hepático, mutação do DNA

Bibliografia sugerida

Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J, ICIMD Advisory Group. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inher Metab Dis.* 2021;44:164-177. doi: 10.1002/jimd.12348.

Miura, IK. Quando suspeitar de doenças raras com comprometimento hepático na infância e na adolescência. Módulos de reciclagem PRONAP. Sociedade Brasileira de Pediatria volume 22 nº 4 – 2020: 76-85.

Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: Diagnosis/algorithms. In: *Metabolic and molecular bases of inherited disease*, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds), Mc Graw-Hill, New York 2001. p.1327.

Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. Inborn errors of metabolism overview. *Pathophysiology, Manifestations, Evaluation and Management. Pediatr Clin N Am.* 2018;65:179-208. doi: 10.1016/j.pcl.2017.11.002.

Scarfone RJ, Cho CS, Woodward GA, Misra SM, Wiley JF. Approach to the ill-appearing infant (younger than 90 days of age). 2022. In: www.uptodate.com Acessado em novembro de 2022.

Sutton VR, Patterson MC, TePas E. Inborn errors of metabolism: Classification. 2022 In: www.uptodate.com. Acessado em novembro de 2022.

Vademecum Metabolicum. Zschocke J, Hoffmann GF. Diagnosis and treatment of Inborn Errors of Metabolism. 3th Edition. Stuttgart: Thieme



Diretoria Plena

Triênio 2022/2024

PRESIDENTE:
Clóvis Francisco Constantino (SP)

1º VICE-PRESIDENTE:
Edson Ferreira Liberal (RJ)

2º VICE-PRESIDENTE:
Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

SECRETÁRIO GERAL:
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

1º SECRETÁRIO:
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

2º SECRETÁRIO:
Rodrigo Aboudib Ferreira (ES)

3º SECRETÁRIO:
Claudio Hoineff (RJ)

DIRETORIA FINANCEIRA:
Sidnei Ferreira (RJ)

2ª DIRETORIA FINANCEIRA:
Maria Angelica Barcellos Svaiter (RJ)

3ª DIRETORIA FINANCEIRA:
Donizetti Dimer Giambardino (PR)

DIRETORIA DE INTEGRAÇÃO REGIONAL
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

COORDENADORES REGIONAIS

NORTE:
Adelma Alves de Figueiredo (RR)

NORDESTE:
Marynea Silva do Vale (MA)

SUDESTE:
Marisa Lages Ribeiro (MG)

SUL:
Cristina Targa Ferreira (RS)

CENTRO-OESTE:
Renata Belem Pessoa de Melo Seixas (DF)

COMISSÃO DE SINDICÂNCIA

TITULARES:
Jose Hugo Lins Pessoa (SP)
Marisa Lages Ribeiro (MG)
Marynea Silva do Vale (MA)
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)
Vilma Francisca Hutim Gondim de Souza (PA)

SUPLENTE:
Analiria Moraes Pimentel (PE)
Dolores Fernandez Fernandez (BA)
Rosana Alves (ES)
Silvio da Rocha Carvalho (RJ)
Sulim Abramovic (SP)

ASSESSORES DA PRESIDÊNCIA PARA POLÍTICAS PÚBLICAS:

COORDENAÇÃO:
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

DIRETORIA E COORDENAÇÕES

DIRETORIA DE QUALIFICAÇÃO E CERTIFICAÇÃO PROFISSIONAL
Edson Ferreira Liberal (RJ)
José Hugo de Lins Pessoa (SP)
Maria Angelica Barcellos Svaiter (RJ)

COORDENAÇÃO DE ÁREA DE ATUAÇÃO
Sidnei Ferreira (RJ)

COORDENAÇÃO DO CEXTEP (COMISSÃO EXECUTIVA DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA)

COORDENAÇÃO:
Hélcio Villaga Simões (RJ)

COORDENAÇÃO ADJUNTA:
Ricardo do Rego Barros (RJ)

MEMBROS:
Clóvis Francisco Constantino (SP) - Licenciado
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)
Carla Príncipe Pires C. Vianna Braga (RJ)
Cristina Ortiz Sobrinho Valette (RJ)
Grant Wall Barbosa de Carvalho Filho (RJ)
Sidnei Ferreira (RJ)
Silvio Rocha Carvalho (RJ)

COMISSÃO EXECUTIVA DO EXAME PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA AVALIAÇÃO SÉRIADA

COORDENAÇÃO:
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)
Luciana Cordeiro Souza (PE)

MEMBROS:
João Carlos Batista Santana (RS)
Victor Horácio de Souza Costa Junior (PR)
Ricardo Mendes Pereira (RJ)
Mara Morelo Rocha Felix (RJ)
Vera Hermina Kalika Koch (SP)

DIRETORIA DE RELAÇÕES INTERNACIONAIS
Nelson Augusto Rosário Filho (PR)
Sergio Augusto Cabral (RJ)

REPRESENTANTE NA AMÉRICA LATINA
Ricardo do Rego Barros (RJ)

INTERCÂMBIO COM OS PAÍSES DA LÍNGUA PORTUGUESA
Marcela Damasio Ribeiro de Castro (MG)

DIRETORIA DE DEFESA PROFISSIONAL

DIRETOR:
Fabio Augusto de Castro Guerra (MG)

DIRETORIA ADJUNTA:
Sidnei Ferreira (RJ)
Edson Ferreira Liberal (RJ)

MEMBROS:
Gilberto Pascolat (PR)
Paulo Tadeu Falanghe (SP)
Cláudio Orestes Brito Filho (PB)
Ricardo Maria Nobre Othon Sidou (CE)
Anenisia Coelho de Andrade (PI)
Isabel Rey Madeira (RJ)
Donizetti Dimer Giambardino Filho (PR)
Jocileide Sales Campos (CE)
Carlindo de Souza Machado e Silva Filho (RJ)
Corina Maria Nina Viana Batista (AM)

DIRETORIA CIENTÍFICA

DIRETOR:
Dirceu Solé (SP)

DIRETORIA CIENTÍFICA - ADJUNTA
Luciana Rodrigues Silva (BA)

DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS:
Dirceu Solé (SP)
Luciana Rodrigues Silva (BA)

GRUPOS DE TRABALHO
Dirceu Solé (SP)
Luciana Rodrigues Silva (BA)

MÍDIAS EDUCACIONAIS
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Edson Ferreira Liberal (RJ)
Rosana Alves (ES)
Ana Alice Ibiapina Amaral Parente (ES)

PROGRAMAS NACIONAIS DE ATUALIZAÇÃO

PEDIATRIA - PRONAP
Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira (SP)
Tulio Konstantyner (SP)
Claudia Bezerra Almeida (SP)

NEONATOLOGIA - PRORIN
Renato Soibelmann Procianny (RS)
Clea Rodrigues Leone (SP)

TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA - PROTIPEP
Werther Brownow de Carvalho (SP)

TERAPÊUTICA PEDIÁTRICA - PROPEP
Claudio Leone (SP)
Sérgio Augusto Cabral (RJ)

EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA - PROEMPEP
Hany Simon Júnior (SP)
Gilberto Pascolat (PR)

DOCUMENTOS CIENTÍFICOS
Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho (PE)
Dirceu Solé (SP)
Luciana Rodrigues Silva (BA)

PUBLICAÇÕES

TRATADO DE PEDIATRIA
Fábio Ancona Lopes (SP)
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Dirceu Solé (SP)

Clovis Artur Almeida da Silva (SP)
Clóvis Francisco Constantino (SP)
Edson Ferreira Liberal (RJ)
Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

OUTROS LIVROS
Fábio Ancona Lopes (SP)
Dirceu Solé (SP)
Clóvis Francisco Constantino (SP)

DIRETORIA DE CURSOS, EVENTOS E PROMOÇÕES

DIRETORA:
Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck (SP)

MEMBROS:
Ricardo Queiroz Gurgel (SE)
Paulo César Guimarães (RJ)
Cléa Rodrigues Leone (SP)
Paulo Tadeu de Mattos Prereira Poggiali (MG)

COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE REANIMAÇÃO NEONATAL
Maria Fernanda Branco de Almeida (SP)
Ruth Guinsburg (SP)

COORDENAÇÃO DO CURSO DE APRIMORAMENTO EM NUTROLOGIA PEDIÁTRICA (CANP)
Virginia Resende Silva Woffort (MG)

PEDIATRIA PARA FAMÍLIAS

COORDENAÇÃO GERAL:
Edson Ferreira Liberal (RJ)

COORDENAÇÃO OPERACIONAL:
Nilza Maria Medeiros Perin (SC)
Renata Dejtiar Waksman (SP)

MEMBROS:
Adelma Alves de Figueiredo (RR)
Marcia de Freitas (SP)
Nelson Grisard (SC)
Normeide Pedreira dos Santos Franca (BA)

PORTAL SBP
Clóvis Francisco Constantino (SP)
Edson Ferreira Liberal (RJ)

Anamaria Cavalcante e Silva (CE)
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)
Rodrigo Aboudib Ferreira Pinto (ES)
Claudio Hoineff (RJ)
Sidnei Ferreira (RJ)
Maria Angelica Barcellos Svaiter (RJ)
Donizetti Dimer Giambardino (PR)

PROGRAMA DE ATUALIZAÇÃO CONTINUADA

À DISTÂNCIA
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Edson Ferreira Liberal (RJ)

DIRETORIA DE PUBLICAÇÕES
Fábio Ancona Lopez (SP)
Editores do Jornal de Pediatria (JPED)

COORDENAÇÃO:
Renato Soibelmann Procianny (RS)

MEMBROS:
Crésio de Aragão Dantas Alves (BA)
Paulo Augusto Moreira Camargos (MG)
João Guilherme Bezerra Alves (PE)
Marco Aurelio Palazzi Safadi (SP)
Marco Lahorgue Nunes (RS)
Gisela Alves Pontes da Silva (PE)
Dirceu Solé (SP)
Antonio Jose Ledo Alves da Cunha (RJ)

EDITORES REVISTA
Residência Pediátrica

EDITORES CIENTÍFICOS:
Clémex Couto Sant'Anna (RJ)
Marilene Augusta Rocha Crispino Santos (RJ)

EDITORA ADJUNTA:
Márcia Garcia Alves Galvão (RJ)

CONSELHO EDITORIAL EXECUTIVO:
Sidnei Ferreira (RJ)

EDITORES ASSOCIADOS:
Danilo Blank (RS)
Tulio Roberto Antonacci Carvalho (RJ)
Renata Dejtiar Waksman (SP)

DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA
Angelica Maria Bicudo (SP)

COORDENAÇÃO DE PESQUISA
Cláudio Leone (SP)

COORDENAÇÃO DE GRADUAÇÃO

COORDENAÇÃO:
Rosana Fiorini Puccini (SP)

MEMBROS:
Rosana Alves (ES)
Suzy Santana Cavalcante (BA)
Ana Lucia Ferreira (RJ)
Silvia Wanick Sarinho (PE)
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

COORDENAÇÃO DE RESIDÊNCIA E ESTÁGIOS EM PEDIATRIA

COORDENAÇÃO:
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

MEMBROS:
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)
Victor Horácio da Costa Junior (PR)
Silvio da Rocha Carvalho (RJ)
Tânia Denise Resener (RS)
Delia Maria de Moura Lima Herrmann (AL)
Helita Regina F. Cardoso de Azevedo (BA)
Jefferson Pedro Piva (RS)
Sérgio Luis Amantéa (RS)
Susana Maciel Guillaume (RJ)
Aurimery Gomes Chermont (PA)
Silvia Regina Marques (SP)
Claudio Barsanti (SP)
Marynea Silva do Vale (MA)
Liana de Paula Medeiros de A. Cavalcante (PE)

COORDENAÇÃO DAS LIGAS DOS ESTUDANTES

COORDENADOR:
Lelia Cardamone Gouveia (SP)

MUSEU DA PEDIATRIA (MEMORIAL DA PEDIATRIA BRASILEIRA)

COORDENAÇÃO:
Edson Ferreira Liberal (RJ)

MEMBROS:
Mario Santoro Junior (SP)
José Hugo de Lins Pessoa (SP)
Sidnei Ferreira (RJ)
Jeferson Pedro Piva (RS)

DIRETORIA DE PATRIMÔNIO

COORDENAÇÃO:
Claudio Barsanti (SP)
Edson Ferreira Liberal (RJ)
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)
Paulo Tadeu Falanghe (SP)

AC - SOCIEDADE ACREANA DE PEDIATRIA
Ana Isabel Coelho Montero

AL - SOCIEDADE ALAGOANA DE PEDIATRIA
Marcos Reis Gonçalves

AM - SOCIEDADE AMAZONENSE DE PEDIATRIA
Adriana Távora de Albuquerque Taveira

AP - SOCIEDADE AMAPEENSE DE PEDIATRIA
Camila dos Santos Salomão

BA - SOCIEDADE BAIANA DE PEDIATRIA
Ana Luiza Velloso da Paz Matos

CE - SOCIEDADE CEARENSE DE PEDIATRIA
Anamaria Cavalcante e Silva

DF - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO DISTRITO FEDERAL
Renata Belem Pessoa de Melo Seixas

ES - SOCIEDADE ESPRITOSANTENSE DE PEDIATRIA
Roberta Paranhos Fragoço

GO - SOCIEDADE GOIANA DE PEDIATRIA
Valéria Granieri de Oliveira Araújo

MA - SOCIEDADE DE PUEICULTURA E PEDIATRIA DO MARANHÃO
Marynea Silva do Vale

MG - SOCIEDADE MINEIRA DE PEDIATRIA
Cássio da Cunha Ibiapina

MS - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO MATO GROSSO DO SUL
Carmen Lúcia de Almeida Santos

MT - SOCIEDADE MATOGROSSENSE DE PEDIATRIA
Paula Helena de Almeida Gattass Bumlaí

PA - SOCIEDADE PARAENSE DE PEDIATRIA
Vilma Francisca Hutim Gondim de Souza

PB - SOCIEDADE PARAIBANA DE PEDIATRIA
Mária do Socorro Ferreira Martins

PE - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE PERNAMBUCO
Alexsandra Ferreira da Costa Coelho

PI - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO PIAUÍ
Anenisia Coelho de Andrade

PR - SOCIEDADE PARANAENSE DE PEDIATRIA
Victor Horácio de Souza Costa Junior

RJ - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
Cláudio Hoineff

RN - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO GRANDE DO NORTE
Manoel Reginaldo Rocha de Holanda

RO - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE RONDÔNIA
Wilmerson Vieira da Silva

RR - SOCIEDADE RORAIMENSE DE PEDIATRIA
Mareny Damasceno Pereira

RS - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO GRANDE DO SUL
Sérgio Luis Amantéa

SC - SOCIEDADE CATARINENSE DE PEDIATRIA
Nilza Maria Medeiros Perin

SE - SOCIEDADE SERGIANA DE PEDIATRIA
Ana Jovina Barreto Bispo

SP - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO
Renata Dejtiar Waksman

TO - SOCIEDADE TOCANTINENSE DE PEDIATRIA
Ana Mackartney de Souza Marinho

DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS

- Adolescência
- Aleitamento Materno
- Alergia
- Bioética
- Cardiologia
- Dermatologia
- Emergência
- Endocrinologia
- Gastroenterologia
- Genética
- Hematologia
- Hepatologia
- Imunizações
- Imunologia Clínica
- Infectologia
- Medicina da Dor e Cuidados Paliativos
- Medicina Intensiva Pediátrica
- Nefrologia
- Neonatologia
- Neurologia
- Nutrologia
- Oncologia
- Otorrinolaringologia
- Pediatria Ambulatorial
- Ped. Desenvolvimento e Comportamento
- Pneumologia
- Prevenção e Enfrentamento das Causas Externas na Infância e Adolescência
- Reumatologia
- Saúde Escolar
- Sono
- Suporte Nutricional
- Toxicologia e Saúde Ambiental

GRUPOS DE TRABALHO

- Atividade física
- Cirurgia pediátrica
- Criança, adolescente e natureza
- Doença inflamatória intestinal
- Doenças raras
- Drogas e violência na adolescência
- Educação é Saúde
- Imunobiológicos em pediatria
- Metodologia científica
- Oftalmologia pediátrica
- Ortopedia pediátrica
- Pediatria e humanidades
- Políticas públicas para neonatologia
- Saúde mental
- Saúde digital