



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Beatriz Ferreira Figueiredo

RELATÓRIO DE ESTÁGIO
DISCUSSÃO DE CASOS CLÍNICOS

Relatório de Estágio Curricular no âmbito do Mestrado em Análises Clínicas, orientado pela Professora Doutora Olga Maria Antunes Rodrigues Carvalho Cardoso e pelo Doutor António Fernandes, apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Agosto de 2022

1 2 9 0



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Beatriz Ferreira Figueiredo

Relatório de Estágio **Discussão de Casos Clínicos**

Relatório de Estágio Curricular no âmbito do Mestrado em Análises Clínicas, orientado pela Professora Doutora Olga Maria Antunes Rodrigues Carvalho Cardoso e pelo Doutor António Fernandes, apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Estágio realizado no Centro de Medicina Laboratorial Germano de Sousa de Viseu entre setembro de 2021 e abril de 2022, englobando as valências de Bioquímica, Imunologia, Hematologia e Microbiologia.

Agosto de 2022

Agradecimentos

Agradeço ao Dr. António Fernandes, a possibilidade de concretizar o meu estágio curricular no Centro de Medicina Laboratorial Germano de Sousa de Viseu.

Agradeço à Professora Doutora Olga por ter aceitado ser minha orientadora interna, e por transmitir desde sempre o seu conhecimento de forma clara e precisa.

Agradeço à Professora Doutora Ana Miguel, pelo acompanhamento durante os últimos 3 anos e por sempre transmitir não só conhecimento académico, como conselhos que durarão para toda a vida.

Agradeço a todas as colegas do laboratório por terem tido paciência a ensinar-me os procedimentos laboratoriais e também pelo apoio que me deram sempre que precisei.

Agradeço a todos os meus amigos de sempre, passamos bons momentos estes últimos anos, estou desejosa para ver o que o futuro nos guarda.

Agradeço ao meu namorado, Marco. Obrigada por tudo o que fazes por mim, por me fazeres rir, por me incentivares a aproveitar todos os momentos da vida e por me apoiares incondicionalmente.

Por fim, quero agradecer aos meus pais por tudo! Obrigada por acreditarem em mim e por me darem a oportunidade de realizar os meus sonhos, mesmo que isso tenha implicado que se tivessem de sacrificar por mim.

Resumo

O estágio curricular é o período que tem como intuito pôr em prática as competências adquiridas ao longo dos últimos dois anos de mestrado, pelo que o seu grande objetivo é passar pelas quatro valências principais de um laboratório de Análises Clínicas, permitindo aplicar os conhecimentos já adquiridos e simultaneamente aprender e ser exposto ao mercado de trabalho.

Este relatório encontra-se dividido em duas partes: uma parte inicial onde são descritos procedimentos laboratoriais que dizem respeito aos controlos de qualidade; e uma segunda parte para relatar e discutir casos clínicos que se destacaram ao longo dos últimos meses, envolvendo as 4 valências laboratoriais principais.

Palavras-chave: Relatório de estágio, controlo de qualidade, auditoria interna, colite ulcerosa, pneumonia pneumocócica, sépsis, linfoma da zona marginal.

Abstract

The curricular internship is the period that aims to put into practice the skills acquired over the last two years of the masters degree, so its main objective is to go through the four main valences of a Clinical Analysis laboratory, allowing to apply the knowledge already acquired and simultaneously learn and be exposed to the labor market.

This report is divided into two parts: an initial part where laboratory procedures related to quality controls are described; and a second part to report and discuss clinical cases that stood out over the last few months, involving the 4 main laboratory valences.

Keywords: Internship report, quality control, internal audit, ulcerative colitis, pneumococcal pneumonia, sepsis, marginal zone lymphoma.

Abreviaturas

AEQ – Avaliação Externa de Qualidade;

agHBsII – Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B;

aHBs – Anticorpo de superfície anti-Hepatite B;

aHCV – Anticorpo Anti-Vírus da Hepatite C;

ALP – Fosfatase Alcalina;

ALT - Alanina Aminotransferase;

aPTT – Tempo de tromboplastina parcial ativado;

AST – Aspartato Aminotransferase;

B2M – β /Beta-2-microglobulina;

BE(B) – Excesso de Base;

CA-125 – Antígeno de Cancro 125;

CAM – Gelose Campyloset;

CD – Células Dendríticas;

CEA –Antígeno Carcinoembrionário;

CHIV – Combo anticorpo/antígeno para HIV;

CMHG – Concentração média de Hemoglobina Globular;

CMLGS – Centro de Medicina Laboratorial Germano de Sousa;

CMV – *Citomegalovirus*;

CNA – Gelose Columbia + 5% sangue de ovelha com ácido nalidíxico;

COS – Gelose Columbia + 5% sangue de ovelha;

CQ – Controlo de Qualidade;

CQE – Controlo de Qualidade Externo;

CQI – Controlo de Qualidade Interno;

ctCO₂ – Concentração Total de Dióxido de Carbono

CU – Colite Ulcerosa;

DC – Doença de Chron;

DII – Doenças Inflamatórias Intestinais;

EDTA – Ácido Etilenodiamino Tetra-acético;

ELFA – Ensaio Enzimático associado a Fluorescência – *Enzyme-linked Fluorescence Assay*

ESMO - Sociedade Europeia de Oncologia Médica

FMEA – Análise de Modo e Efeito de Falha;

fPSA – Antígeno Prostático Específico livre;

FSH – Hormona Folículo-Estimulante;

fT3 – Triiodotironina Livre;

fT4 – Tiroxina Livre;

GDH – Glutamato Desidrogenase;

GGs – Grupo Germano de Sousa;

GGT – Gama-Glutamil Transferase;

GR – Gestão de Risco;

Hae2 – Gelose *Haemophilus* Chocolate 2;

Hb – Hemoglobina;

HCO₃⁻ – Ião Bicarbonato;

HGM – Hemoglobina Globular Média;

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida;

HKT – Gelose Hektoen;

HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência;

hs-TI – Troponina I de alta sensibilidade;

Ht – Hematócrito;

ICD – Infecção por *Clostridium difficile*;

Ig – Imunoglobulina;

IHQ – Imunohistoquímica;

INR – Razão Normalizada Internacional;

IPAC – Instituto Português de Acreditação;

IQ – Indicadores de Qualidade;

ISO – Organização Internacional de Padronização – *International Organization for Standardization*

LDH – Lactato Desidrogenase;

LX – Lisboa;

LZM – Linfoma da Zona Marginal;

LZME – Linfoma da Zona Marginal Extraganglionar;

LZMG – Linfoma da Zona Marginal Ganglionar;

LZMS – Linfoma da Zona Marginal Esplénico;

MALT – Tecido Linfoide Associado a Mucosas;

MBPL – Manual das Boas Práticas Laboratoriais;

MCK – Gelose MacConkey;

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina;

MSA2 – Gelose Chapman;

NEQAS – Serviço de avaliação de qualidade externa do Reino Unido;

OMS – Organização Mundial de Saúde;

OPO – Porto;

pCO₂ – Pressão Parcial de Dióxido de Carbono;

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase – Reação de Amplificação de Ácidos Nucleicos;

pCr – Proteína C Reativa;

PCR/ESI MS – Reação de Amplificação de Ácidos Nucleicos acoplada a Espectroscopia de Massa com Ionização por Electrospray;

PCT – Procalcitonina;

PNAEQ – Plano Nacional de Avaliação Externa de Qualidade – Instituto de Saúde Dr. Ricardo Jorge;

pO₂ – Pressão Parcial de Oxigênio;

PSAt – Antígeno Prostático Específico Total;

PVX – Gelose Chocolate + Polyvitex;

qSOFA - Avaliação Rápida de Falência Orgânica Sequencial

RDW – Índice de Distribuição Eritrocitária;

RW – Regras de Westgard;

SEQC – Sociedade Espanhola de Medicina de Laboratório;

SGC2 – Gelose Sabouraud + Gentamicina e Cloranfenicol;

SGQ – Sistema de Gestão de Qualidade

sO₂ – Saturação de Oxigênio;

SOX-II –Factor de Transcrição SRY- Box II;

STRP B – Gelose Chromid® para pesquisa de *Streptococcus* sp. do grupo B

T3 – Triiodotironina Total;

TP – Tempo de Protrombina;

TC – Tomografia Computadorizada;

TIG – Teste Imunológico da Gravidez;

TPHA – Ensaio de hemaglutinação do *Treponema pallidum*;

TrAg – Teste rápido de Antígeno;

TSH – Hormona Estimulante da tiroide;

VCAT3 – Gelose Chocolate + Polyvitex e VCAT3;

VDLR – Teste de Pesquisa de Doenças Venéreas – Sífilis;

VGM – Volume Globular Médio;

VS – Velocidade de Sedimentação;

β-HCG – Hormona Gonadotrofina Coriônica humana beta;

Índice

1. Introdução	1
2. Centro de Medicina Laboratorial Germano de Sousa – Viseu	1
2.1 Bioquímica	2
2.2 Imunologia	5
2.3 Hematologia	7
2.4 Microbiologia	9
3. Garantia de Qualidade	12
3.1 Controlo de Qualidade Interna (CQI).....	13
3.2 Controlo de Qualidade Externa (CQE)	17
3.3 Auditoria Interna.....	18
4. Casos Clínicos	20
4.1 Colite Ulcerosa	20
4.1.1 Colite Ulcerosa.....	21
4.2 Streptococcus pneumoniae	27
4.2.1 Pneumonia pneumocócica.....	29
4.2.2 Sépsis.....	31
4.3 Linfoma da Zona Marginal.....	34
5. Conclusão	42
6. Referências	43
7. Anexos	46
7.1 Anexo I – Norma ISO 9001:2015	46
7.2 Anexo II – Resultados das Análises do Caso Clínico Colite Ulcerosa	48
7.3 Anexo III – Resultados das Análises do Caso Clínico Pneumonia Pneumocócica	49
7.4 Anexo IV – Resultados das Análises do Caso Clínico Sépsis	53
7.5 Anexo V – Resultados das Análises do Caso Clínico Linfoma da Zona Marginal.....	57

1. Introdução

O papel que o Laboratório de Análises Clínicas desempenha no atual sistema de saúde atual é de maior importância, pois não só participa no diagnóstico de diversas patologias, bem como permite monitorizar as terapêuticas instituídas, avaliar o estado homeostático em rotina e urgência e pode ainda, atualmente, dar informação aos médicos dos fatores de suscetibilidade individuais de cada paciente no desenvolvimento de doença de modo a fornecer uma terapêutica personalizada ao perfil de cada um, permitindo um melhor prognóstico ou, em alguns casos, evitar o desenvolvimento de doenças. Isto é também relevante do ponto de vista financeiro, pois ao diminuirmos o número de vezes que um utente recorre aos serviços de saúde de forma desnecessária, estamos a poupar recursos que podem ser investidos na inovação nas diferentes áreas da saúde.

Poder fazer parte deste setor da saúde é, de facto, um privilégio, e tive a oportunidade de realizar o estágio curricular, com duração efetiva de 6 meses, no Centro de Medicina Laboratorial Germano de Sousa (CMLGS) de Viseu, sob orientação laboratorial do Doutor António Fernandes, especialista pela Ordem dos Farmacêuticos em Análises Clínicas e em Genética Humana e orientação interna da Professora Doutora Olga Cardoso.

Este relatório está dividido em 2 partes principais. A primeira parte destina-se a abordar os procedimentos de controlo de qualidade laboratorial implementados pelo Grupo Germano de Sousa, desde os controlos internos e externos e relatando ainda de forma sucinta os procedimentos de uma auditoria. A segunda parte vai focar-se na discussão de 4 casos clínicos relativos a doentes do Hospital Privado CUF-Viseu ao qual o CMLGS-Viseu fornece os seus serviços 24 horas por dia, todos os dias da semana. São casos que envolvem toda ou a maior parte da dinâmica laboratorial, e onde poderei abordar de maneira contextualizada a metodologia do fluxo laboratorial.

2. Centro de Medicina Laboratorial Germano de Sousa – Viseu

Este laboratório faz parte do grupo de renome a nível nacional que é o Grupo Germano de Sousa, fundado em 1975 pelo Professor Doutor Germano de Sousa. Em 2007, com a expansão do grupo a nível nacional, abriu o CMLGS-Viseu, que inicialmente consistia apenas num laboratório de rotina, mas com a abertura do Hospital Privado CUF-Viseu, e dado que existe a parceria entre os dois grupos, o laboratório passou para as instalações do Hospital, onde passou a fornecer serviços de medicina laboratorial 24 horas por dia,

todos os dias da semana, aos doentes hospitalares e continuou a fazer o trabalho de rotina dos postos de colheita de Viseu (I).

Em Viseu, o laboratório abrange as 4 valências de maior importância e essenciais: Bioquímica, Hematologia, Imunologia e Microbiologia. Possui também uma área de técnicas manuais de serologia, uma área destinada à triagem, uma área de lavagens, o gabinete do diretor, uma área de descanso e a receção destinada a receber as amostras provenientes do hospital.

Como o laboratório tem de dar resposta à rotina e aos pedidos do Atendimento Permanente, Internamento, Pré e Pós-operatórios e Hospital de Dia – ou seja, às urgências hospitalares – está implementado um sistema no laboratório que permite dar precedência aos pedidos urgentes e emergentes, que passa pela requisição prioritária de certos aparelhos em todas as áreas para esse fim.

2.1 Bioquímica

A maioria dos produtos que chegam ao laboratório apresentam requisições para determinação de parâmetros bioquímicos. Como é de conhecimento a homeostase fisiológica depende muito da funcionalidade de mecanismos bioquímicos que são complexos e apresentam inter-relações. Portanto depreende-se que a disfunção de um sistema do organismo humano, possa condicionar a disfunção de outros sistemas ou até mesmo, uma disfunção global da homeostasia humana.

A área da Bioquímica o CMLGS – Viseu conta com o apoio de vários aparelhos que estão descritos na Tabela I.

Aparelho		Tipo de análise
Dimension® Max RMS	RxL	Parâmetros bioquímicos – serviço de rotina
Dimension® Max	RxL	Parâmetros bioquímicos – serviço de urgência
Aution® Jet		Análise sumaria de urina do serviço de urgência;
Aution® MAX		Análise sumaria de urina do serviço de rotina
EPOC®		Gasometrias
MiniCap®		Eletroforese de proteínas

O facto do laboratório dar resposta não só à rotina, mas também a pedidos urgentes e emergentes, implica a necessidade de duplicação de procedimentos nesta área que apresenta maior volume de amostras diárias, pelo que existem de dois aparelhos Dimension® RxL Max. Estes dois aparelhos são essencialmente iguais, sendo que a diferença está nos parâmetros que cada um analisa através de ensaios enzimáticos, cinéticos, fotométricos e turbidimétricos.

Nestes aparelhos são analisadas amostras de soro e urina (ocasional ou de 24 horas). As amostras de soro quando chegam ao laboratório podem já encontrar-se centrifugadas, no entanto como alguns postos de colheita são distantes, opta-se por uma segunda centrifugação a 1500 rpm durante 10 minutos. Já as amostras de urina, chegam ao laboratório em frascos assépticos (amostra ocasional) ou em contentores (amostra de 24 horas), pelo que o primeiro passo consiste em fazer a separação para frascos apropriados que são depois centrifugados a 1500 rpm durante 10 minutos.

Os parâmetros analisados estão categorizados pelos diversos sistemas orgânicos/metabólicos. Isto pode ser uma mais-valia, na medida em que nos pode fornecer uma ideia inicial de qual a disfunção orgânica/metabólica que um determinado indivíduo apresenta, sendo que, no entanto, é importante ter em atenção que no organismo humano nem tudo é tão linear e o facto de um determinado parâmetro a analisar se encontrar numa categoria não significa que não possa estar implicado noutra (Tabela 2).

No que diz respeito aos aparelhos de análise da sumária da urina, estes distinguem-se por um ser automatizado (Aution® MAX) e o outro não (Aution® Jet), mas ambos analisam as urinas segundo o mesmo método de fotometria de reflectância. As amostras podem ser ocasionais ou de 24h e passam pelo mesmo processo de separação que as amostras que entram nos Dimension®, com a diferença de que não são centrifugadas antes da determinação dos parâmetros (Tabela 3), mas sim no final, para a observação do sedimento urinário.

O EPOC corresponde a um aparelho utilizado apenas para amostras de pedidos emergentes, sendo analisado sangue arterial. Este produto tem de ser processado o mais rápido possível uma vez que se caracteriza pela sua instabilidade. A determinação dos diversos parâmetros (Tabela 4) é feita por potenciometria.

Tabela 2. Parâmetros analíticos e fundamento analítico realizados pelos aparelhos Dimension® RxL Max. Referencia são os boletins

Função/Metabolismo	Analito	Técnica
Metabolismo dos hidratos de carbono	Glicose	Hexoquinase-Glicose-6-Fosfato desidrogenase
Proteínas	Proteínas séricas totais	Reação de Biureto a ponto final
	Proteínas urinárias	
	Albumina	Púrpura de bromocresol
	Proteína C Reativa (pCr)	
Metabolismo Fosfo-Cálcico	Cálcio total	Ensaio colorimétrico com Arsenazo III
	Magnésio	Azul de Metiltimol
	Fosfato (fósforo inorgânico)	Fosfomolibdato
	Cálcio ionizado	Púrpura de bromocresol/ Ensaio colorimétrico com Arsenazo III
Metabolismo Lipídico	Colesterol	Esterase/Oxidase
	Triglicerídeos	Glutamato Desidrogenase
	Colesterol HDL	Ensaio Direto
	Colesterol LDL	Esterase/Oxidase e Ensaio Direto
Metabolismo Purínico	Ureia sérica	Cinético urease
Metabolismo do Ferro	Ferro	Ferene
	Ureia	Cinético urease/Glutamato desidrogenase
	Creatinina	Jaffé Cinético modificado
	Acido úrico	Uricase/Peroxidase
	Microalbuminúria	Imunoturbidimetria
	Função Hepato-Biliar	Aspartato Aminotransferase (AST)
Alanina Aminotransferase (ALT)		
Gama-Glutamil transferase (GGT)		
Fosfatase Alcalina (ALP)		p-Nitrofenilfosfato
Bilirrubina total		Jendrassik-Grof
Bilirrubina direta		
Bilirrubina Indireta		
Função Pancreática	Amilase	Cloro-4-nitrofenil-D-maltotriosido
Enzimologia	Creatinina cinase total	Fosfato de creatina
	Lactato Desidrogenase (LDH)	Ensaio enzimático
Doenças Autoimunes	Fator reumatoide	Imunoturbidimetria
Doenças Infeciosas	Antiestreptolisina O	Imunoturbidimetria
Equilíbrio Hidroelectrolítico	Sódio	Potenciometria indireta
	Potássio	
	Cloreto	

Tabela 3. Parâmetros analíticos realizados pelos aparelhos Aution® Jet e Max
pH
Densidade
Nitritos
Proteínas
Glicose
Corpos cetônicos
Urobilinogênio
Bilirrubina
Hemoglobina
Eritrócitos

Tabela 4. Parâmetros analíticos realizados pelo aparelho EPOC®
Lactato
Gasimetria
Ácido-Base 37°C
pH
Pressão parcial de Dióxido de Carbono (pCO ₂)
Pressão parcial de Oxigênio (pO ₂)
Bicarbonato (HCO ₃ ⁻)
Estado do Oxigênio 37°C
Saturação de Oxigênio (sO ₂)
Excesso de Base (BE(B))
Concentração Total de Dióxido de Carbono (ctCO ₂)
Hiato Aniônico

A eletroforese de proteínas é feita por eletroforese capilar com o objetivo de separação das proteínas séricas. O MiniCap® é utilizado exclusivamente às segundas, quartas e sextas-feiras, e por isso todas as amostras que venham nos outros dias são acondicionadas num suporte específico dentro de um frigorífico até serem analisadas. Estas antes de entrarem no dispositivo são centrifugadas a 1500 rpm durante 10 minutos.

2.2 Imunologia

Na área de Imunologia o CMLGS – Viseu determina parâmetros como marcadores tumorais, avaliação da função tiroidea, hormonas da reprodução e marcadores de serologia infecciosa através do Advia® Centaur XP, VIDAS® e técnicas manuais.

O Advia® Centaur XP corresponde a um aparelho automatizado que usa o método de quimioluminescência associado a imunoensaios. Assim, a luz emitida a partir da amostra é proporcional à quantidade de metabolito presente no produto biológico – soro. Os imunoensaios utilizados pelo aparelho permitem detetar antígenos ou anticorpos e são do tipo *Sandwich* e competitivo (Tabela 5).

O VIDAS® recorre à tecnologia de Ensaio Enzimático associado a Fluorescência (ELFA) e aos imunoensaios para determinação de parâmetros relativos à função cardíaca, função hormonal, exclusão de tromboembolismo venoso e procalcitonina (Tabela 6).

Tabela 5. Parâmetros analíticos e métodos de ensaio realizados pelo aparelho Advia® Centaur XP (manual do utilizador)

Tipo de Ensaio	Analito
Competitivo	Triiodotironina Total (T3)
	Tiroxina livre (fT4)
	Triiodotironina livre (fT3)
	Vitamina B12
Sandwich	Antigénio Prostático Específico Total (PSAt)
	Antigénio Prostático Específico Livre (fPSA)
	Hormona Estimulante da Tiroide (TSH)
	Hormona Folículo-Estimulante (FSH)
	Anticorpo de Superfície anti-Hepatite B (aHBs)
	Antigénio de Superfície do vírus da Hepatite B (agHBs)
	Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida (HIV)
	Anticorpo anti- vírus da Hepatite C (aHCV)
	Antigénio Carcinoembrionário (CEA)
	Antigénio de Cancro 125 (CA125)
Ferritina	

Tabela 6. Parâmetros analíticos e métodos de ensaio realizados pelo aparelho VIDAS® (Bulas são as referências)

Analito	Tipo de Ensaio
Marcadores Cardíacos	
Mioglobina	Imunoensaio enzimático tipo sandwich com ELFA
Creatinina Cinase MB	Imunoensaio enzimático tipo sandwich com ELFA
Troponina I de alta sensibilidade (hs-TI)	Imunoensaio enzimático de 1 passo tipo sandwich com ELFA
Digoxina	Imunoensaio enzimático de 1 passo tipo sandwich com ELFA
Peptídeo Natriurético B	Imunoensaio enzimático de 1 passo tipo sandwich com ELFA
Marcador de infeção bacteriana	
Procalcitonina (PCT)	Imunoensaio enzimático de 1 passo tipo sandwich com ELFA
Fertilidade/Hormona	
Hormona Gonadotrofina Coriônica Humana Beta (βhCG)	Imunoensaio enzimático tipo sandwich com ELFA
Exclusão de tromboembolismo venoso	
D-Dímeros	Imunoensaio enzimático de 2 passos tipo sandwich com ELFA

As técnicas manuais correspondem a técnicas de deteção de antigénios ou anticorpos pelo método de aglutinação como Teste de Pesquisa de Doenças Venéreas (VDLR), Ensaio de hemaglutinação do *Treponema pallidum* (TPHA), Waaler-Rose, entre outros, e a testes rápidos imunocromatográficos em que o objetivo é a deteção de antigénios presentes nos produtos biológicos através de uma reação de complexação entre o antigénio presente na amostra e um anticorpo específico colorido – AC, para facilitar interpretação. Ao percorrer a fita de teste, o complexo anterior forma ligação com os anticorpos imobilizados na linha de teste (só em casos de resultado positivo) e que tem se ligar obrigatoriamente aos anticorpos imobilizado na linha de controlo para se considerar um resultado válido. Exemplos deste tipo de testes incluem os TrAg SARS-CoV-2, pesquisa de antigénio da *Legionella pneumophila* sgl (urina), pesquisa de antigénio de *Streptococcus pneumoniae* urina, pesquisa de antigénio do Vírus Influenza A e B, entre outros.

2.3 Hematologia

Na área da Hematologia o CMLGS – Viseu está equipado para determinar hemoglobina glicada com o Hb9210®, velocidade de sedimentação (VS) automatizada – VES-cube-30 – e manual, hemograma de contagem total e contagem diferencial – Sysmex® 1000 e 550 - tempo de protrombina (TP), Razão Normalizada Internacional (INR) e tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) – Sysmex® CA-500 – e esfregaços de sangue periférico.

Os aparelhos Sysmex® 1000 e 550 recorrem à citometria de fluxo e citoquímica para fazer a contagem total das células sanguíneas e contagem diferencial das células da série branca do sangue (Tabela 7). Estes aparelhos permitem ainda fazer esta contagem noutros fluídos biológicos, assim que configurados para tal, como por exemplo em líquido sinovial, líquido cefalorraquidiano, entre outros. O processamento para as amostras de sangue passa apenas por homogeneização para evitar a formação de coágulos e agregados plaquetários, uma vez que, embora as colheitas sejam feitas para tubos de ácido etilendiamino tetraacético (EDTA) (que complexa com o cálcio inibindo a cascata de coagulação), o sangue ao ficar imóvel, por vezes manhas inteiras, sedimenta.

Para a determinação da hemoglobina glicada o aparelho Hb9210® utiliza a afinidade da hemoglobina glicada ao boronato e a tecnologia de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), fazendo com que a eluição dos outros tipos de hemoglobina (não glicada) seja

mais rápida que a eluição da hemoglobina glicada e conseguimos ver dois picos sendo que a área abaixo da curva do segundo pico é proporcional à percentagem de hemoglobina glicada.

Para a determinação da VS, o dispositivo VES-cube-30 utiliza um método estandardizado que está relacionado com o método manual de Westergren, isto porque a análise é feita em cerca de 34 minutos, sendo que há uma primeira leitura do nível de sangue e após 15 minutos há outra que determina o nível de sedimentação, depois por matrizes de cálculo o aparelho extrapola as duas leituras para 1 hora. Para a determinação da VS manual, faz-se a aspiração de volume apropriado para uma seringa graduada específica e espera-se 1 hora, passado esse tempo vamos ver, com a ajuda da graduação da seringa, o nível da sedimentação.

Estes dois tipos de determinações – hemoglobina glicada e VS – têm o mesmo processamento de amostras, sendo este igual ao da determinação dos parâmetros dos hemogramas.

Para a análise dos esfregaços de sangue periférico, inicialmente faz-se a preparação da lâmina, identificando-a, procedendo-se de seguida à coloração de May-Grünwald-Giemsa e, por fim, observa-se sob microscópio ótico com objetiva de 100x e óleo de imersão, obtendo-se uma contagem absoluta dos leucócitos e verificando-se a presença de possíveis anomalias na morfologia das células sanguíneas.

O estudo da coagulação é feito em sangue colhido para tubo de citrato de sódio, que é um agente quelante para o cálcio interrompendo assim a cascata de coagulação, obtendo-se assim o produto biológico denominado de plasma. Este é um processo reversível, sendo apenas necessário adicionar novos iões de cálcio (método da coagulação), para repor a coagulação, sendo esta a razão pela qual o citrato de sódio é o anticoagulante mais usado nos exames de coagulação. O aparelho Sysmex® CA-500 series utiliza esse princípio para as determinações de TP, INR e aPTT.

Tabela 7. Parâmetros analíticos de hemograma realizados pelos aparelhos Sysmex® 1000 e 550	
Eritrograma	Avaliação quantitativa, qualitativa e citológica da série vermelha do sangue.
Hemoglobina (Hb)	Proteína responsável pela coloração vermelha do sangue, com função de transporte de gases. A sua determinação permite avaliar presenças de anemias. (2)

Tabela 7. Parâmetros analíticos de hemograma realizados pelos aparelhos Sysmex® 1000 e 550 (continuação)

Eritrócitos	Célula que contém a Hb. Doseamento representa o número total destas células por litro de sangue.
Hematócrito (Ht)	Parâmetro que determina o volume total de eritrócitos em relação ao volume total de sangue. Relevante em anemias, mas pode induzir em erro em caso de desidratações, por exemplo. (2)
Volume Globular médio (VGM)	Representa o tamanho médio dos eritrócitos, é calculado a partir da contagem de eritrócitos e do Ht. Importante para determinar se as hemácias são macrocíticas, normocítica ou microcíticas. (2)
Hemoglobina Globular média (HGM)	Medida da quantidade média de Hb que existe em cada eritrócito, determinado a partir da quantidade total de Hb da contagem de glóbulos vermelhos. Importante para relatar se há hiperchromia, normocromia ou hipocromia. (3)
Concentração Média de Hemoglobina Globular (CMHG)	Avalia a concentração média de Hb por eritrócito, é uma razão entre a quantidade de Hb e o Ht. (3)
Índice de Distribuição Eritocitária (RDW)	Avalia a variação do tamanho dos glóbulos vermelhos. (3)
Leucograma	Avaliação quantitativa, qualitativa e citológica da série branca do sangue.
Leucócitos	A contagem diferencial dos leucócitos permite distinguir as células polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) das mononucleares (linfócitos e monócitos). A alteração das proporções fisiológicas destes parâmetros orienta para diferentes diagnósticos como doenças infecciosas, inflamatórias e doenças proliferativas. (2)
Neutrófilos	
Eosinófilos	
Basófilos	
Linfócitos	
Monócitos	
Trombocitograma	Avaliação quantitativa, qualitativa e citológica das plaquetas.
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos de megacariócitos e anucleadas. Funções importantes na coagulação. (2)
Volume Plaquetar médio	Representa o tamanho médio das plaquetas numa amostra. VPM baixos estão associados a doenças inflamatórias intestinais, quimioterapia e a vários tipos de anemia. (2)
Plaquetócrito	Corresponde à percentagem que as plaquetas ocupam no sangue. (2)
Índice de Distribuição Plaquetária	Indica-nos a semelhança das plaquetas em tamanho. Valores elevados estão associados com doenças vasculares. (4)
Reticulócitos	São os últimos precursores do eritrócito, que não sendo células maduras, entram na corrente sanguínea quando a contagem eritocitária diminui, como forma de compensação, por isso em caso de anemias devem ser sempre avaliados. (3)
Hemoglobina Reticulocitária	O conteúdo de hemoglobina nos reticulócitos está associado à quantidade de ferro disponível na medula óssea para a produção de hemoglobina. (5)

2.4 Microbiologia

Na área da Microbiologia o CMLGS – Viseu esta equipado para a identificação e antibiograma de microrganismos, realização de hemoculturas, vários tipos de exames

culturais, como por exemplo uroculturas, coproculturas, pesquisa de *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (MRSA), pesquisa de *Streptococcus* sp. do grupo B, exames micológicos, entre outros, vários outros tipos de técnicas manuais como exames parasitológicos, pesquisa de *Clostridium difficile* e suas toxinas A e B. Faz-se também a pesquisa de SARS-CoV-2 por PCR em tempo real. Para além disso nesta área faz-se também pesquisa de sangue oculto nas fezes, teste imunológico de gravidez e observação de sedimentos urinários.

Para a identificação e antibiograma de microrganismos, o laboratório tem como recurso o Vitek® 2 Compact que utiliza uma metodologia fluorogénica para identificação e uma turbidimétrica para os testes de suscetibilidade.

Para as hemoculturas tem-se ao dispor o aparelho BD Bactec FX40, e também os frascos apropriados da mesma casa comercial, e utiliza um princípio de deteção na variação de fluorescência emitida que é proporcional à quantidade de dióxido de carbono libertada pelo microrganismo que depois é interpretada pelo aparelho de acordo com parâmetros de positividade pré-programados (6). Os frascos que derem positivo passam depois por um processo de isolamento de microrganismos, identificação e antibiograma, enquanto os negativos são guardados até ser possível fazer a sua eliminação.

A pesquisa de SARS-CoV-2 por PCR em tempo real é feita pelo aparelho GeneXpert®. Este aparelho é automatizado e integra a purificação da amostra, amplificação de ácidos nucleicos e a deteção da sequencia-alvo utilizando PCR em tempo real.

Os exames culturais são vários e são técnicas manuais para isolamento de microrganismos potencialmente patológicos presentes nos produtos biológicos para análise. Para tal, o laboratório tem à sua disposição os meios de cultura apropriados da casa comercial bioMérieux® que podem ser meios sólidos ou meios líquidos (Tabela 8). Depois da sementeira, os meios vão para a incubadora que está a uma temperatura de 36,5-37°C, podendo ser necessárias caixas com geradores para potenciar o crescimento ótimo dos microrganismos em causa.

A técnica de pesquisa do *Clostridium difficile* e das suas toxinas A e B é feita por ensaio imunocromatográfico. O teste para a pesquisa do microrganismo é um teste qualitativo imunoenzimático de fluxo lateral para a deteção dos antígenos para a glutamato desidrogenase (GDH) do *C. difficile* em amostras de fezes. Primeiro, os anticorpos anti-GDH, eventualmente presentes na amostra (no caso dos testes positivos), reagem com as

partículas coloridas ligadas a antígenos presentes na fita de teste, e a amostra move-se por ação capilar até chegar à linha de teste onde há anticorpos específicos para o complexo anti-GDH/antígeno-corante e estes ligam-se, formando a primeira linha. A amostra, pelo mesmo princípio, elui até chegar à linha de controlo onde há anticorpos para os antígenos corados que restam e esta linha tem sempre de aparecer uma vez que serve de controlo para o procedimento. A deteção das toxinas envolve o mesmo método, sendo que para cada teste nas linhas de teste há anticorpos anti-Toxina A e no outro anticorpos anti-Toxina B.

A pesquisa de sangue oculto nas fezes é realizada para detetar a presença de hemoglobina (Hb) humana. Os anticorpos da hemoglobina humana são imobilizados na região da linha de teste na membrana. Durante o teste, a amostra reage com os anticorpos da Hb conjugados com partículas coloridas e pré-revestidos na almofada da amostra do teste. A mistura migra então ao longo da membrana por ação capilar e interage com os componentes na membrana. Se existir Hb suficiente na amostra, uma linha colorida formar-se-á na região da linha de teste. Também é necessário que haja a formação da linha de controlo, uma vez que esta serve como controlo do procedimento.

Tabela 8. Meios de cultura utilizados na área de Microbiologia e seus princípios

Meio de Cultura	
CPS Elite	Meio cromogéneo para identificação presuntiva, contagem e isolamento de microrganismos em amostras de urina.
MacConkey (MCK)	Isolamento seletivo de enterobactérias e <i>Escherichia coli</i> .
Chocolate + Polyvitex (PVX)	Isolamento de bactérias exigentes, por exemplo, <i>Neisseria</i> sp., <i>Haemophilus</i> sp. Enriquecido com fatores X (hemina) e V.
Sabouraud e Gentamicina + Cloranfenicol (SGC2)	Isolamento seletivo de leveduras e bolores a partir de amostras polimicrobianas.
Chocolate + Polyvitex VCAT3 (VCAT3)	Isolamento seletivo para <i>N. gonorrhoeae</i> e <i>N. meningitidis</i> em amostras polimicrobianas
Chapman (MSA2)	Meio para <i>Staphylococcus aureus</i> metilina resistente.
Columbia + 5% sangue de ovelha (COS)	Isolamento de bactérias exigentes e deteta hemólise. Também adequado para isolamento de bactérias anaeróbias.
Campyloset (CAM)	Isolamento seletivo para <i>Campylobacter</i> sp. de amostras de fezes. A presença de sangue favorece o crescimento da espécie alvo e a presença de antibióticos e antifúngicos inibem o crescimento de contaminantes bacterianos e fúngicos.

Tabela 8. Meios de cultura utilizados na área de Microbiologia e seus princípios (continuação)

Columbia + 5% sangue de ovelha com ácido nalidíxico (CNA)	Meio de isolamento seletivo que permite o crescimento das bactérias de Gram positivas e detecção das hemólises. As bactérias de Gram negativo e <i>Bacillus</i> são inibidos pelo ácido nalidíxico e colimicina contidos na gelose e a presença de sangue permite a revelação de hemólise para orientação da identificação bacteriana.
Haemophilus Chocolate 2 (Hae2)	Meio seletivo para isolamento das diferentes espécies de <i>Haemophilus</i> .
Hektoen (HKT)	Isolamento seletivo para <i>Salmonella sp.</i> e <i>Shigella sp.</i>
Chromid® Strepto B (STRP B)	Meio cromogéneo seletivo para o de rastreio <i>Streptococcus sp.</i> do grupo B.
Caldo Todd-Hewitt	Caldo de enriquecimento seletivo destinado à detecção de estreptococos do grupo B na mulher grávida. Os antibióticos presentes no meio – ácido nalidíxico e colistina – inibem a maioria dos microrganismos de Gram negativos do microbioma de acompanhamento.
Caldo Brain-Heart Infusion	Base nutritiva. Indicado para crescimento de microrganismos aeróbios exigentes.
Caldo Selenite	Para enriquecimento da <i>Salmonella sp.</i> a partir de amostras fecais.
Caldo Lowenstein Jensen	Cultura de micobactérias. Meio enriquecido com a presença de ovos, aspergina e fécula.

O teste imunológico da gravidez (TIG) é também um teste de fluxo lateral para detecção qualitativa da hormona gonadotrofina coriónica humana (hCG) em amostras de urina através de ensaio imunocromatográfico. No poço da cassette, onde se inserem as gotas de urina, estão imobilizados anticorpos anti-hCG coloridos que complexam com a hCG presente na urina, depois este complexo migra ao longo da membrana por capilaridade para reagir com os anticorpos que estão imobilizados na linha de teste e formam a linha colorida, se o teste for positivo. A linha de controlo tem de aparecer também, porque serve como controlo para o procedimento.

A observação do sedimento urinário faz parte do processo da análise sumária de urina, mas também do exame bacteriológico da urina assética, onde à microscopia ótica, observamos com objetiva de 40x a presença de leucócitos, eritrócitos, células epiteliais, cristais e bacteriúria e com a objetiva de 10x observamos os cilindros.

3. Garantia de Qualidade

A política de Qualidade do Grupo Germano de Sousa(7) define-se por 5 pontos fulcrais que são:

- Focalização no cliente.
- Gestão de recursos.
- Responsabilidade e envolvimento dos colaboradores.
- Cumprimento das Normas e Boas Práticas Laboratoriais.
- Garantia de qualidade dos resultados.

Para assegurar a Qualidade, o CMLGS – Viseu segue de forma rigorosa o Manual de Boas Práticas Laboratoriais (MBPL), todos os procedimentos laboratoriais estão “escritos, em formato físico” e/ou “eletrónico, abrangendo toda a organização do laboratório, as diferentes etapas analíticas e sua execução, bem como a formação e qualificação dos colaboradores da área técnica e da área administrativa.” Todos estes documentos são arquivados no próprio laboratório até um período mínimo de 5 anos, depois desse período são levados para o armazém onde são arquivados definitivamente até ordem de poderem ser destruídos.

A chave para sucesso de qualquer laboratório é a capacidade de obter resultados precisos e exatos em todos os ensaios. Para isso, há uma necessidade diária de controlar todos os parâmetros a que o laboratório dá resposta. Como tal, há em plano semanal tabelas de controlos internos em cada área laboratorial do CMLGS – Viseu, assim como planos mensais de avaliação externa de qualidade.

3.1 Controlo de Qualidade Interna (CQI)

O controlo de qualidade interno é um passo de extrema importância, uma vez que se os parâmetros não estiverem dentro dos valores aceitáveis, ou seja controlados, não há indicação de que estamos a fornecer resultados fidedignos e precisos ao utente e aos clínicos. Por outro lado, o controlo de qualidade permite-nos verificar, dia após dia, certas tendências que possam surgir com o tempo, permitindo-nos atuar de forma a reduzir variabilidade de resultados. Para tal, consoante o MBPL, o laboratório tem um programa de garantia da qualidade estabelecido e aprovado que consiste na avaliação de todos os parâmetros analíticos realizados, na maioria, diariamente, sendo que há alguns passos a ultrapassar até podermos validar estes controlos.

Mas, em primeiro lugar, como podemos saber se os processos analíticos estão controlados? Para isto, o que fazemos ao início é utilizar controlos que são produtos de origem humana, animal ou químicos utilizados para monitorizar a qualidade e consistência

dos processos analíticos. Isto é feito todos os dias antes de se correr qualquer amostra dos pacientes, para monitorizar a existência de erros aleatórios, que são erros sem padrão e são uma dispersão não sistemática dos valores em torno da média, ou erros sistemáticos, que afetam diretamente a média do processo fazendo com que haja deslocamentos do seu valor em termos de localização. No fundo, pretendemos avaliar a precisão e a exatidão dos processos analíticos e, com isso, podemos depois estatisticamente avaliar as distribuições dos resultados desses controlos e verificar assim as tendências dos nossos métodos.

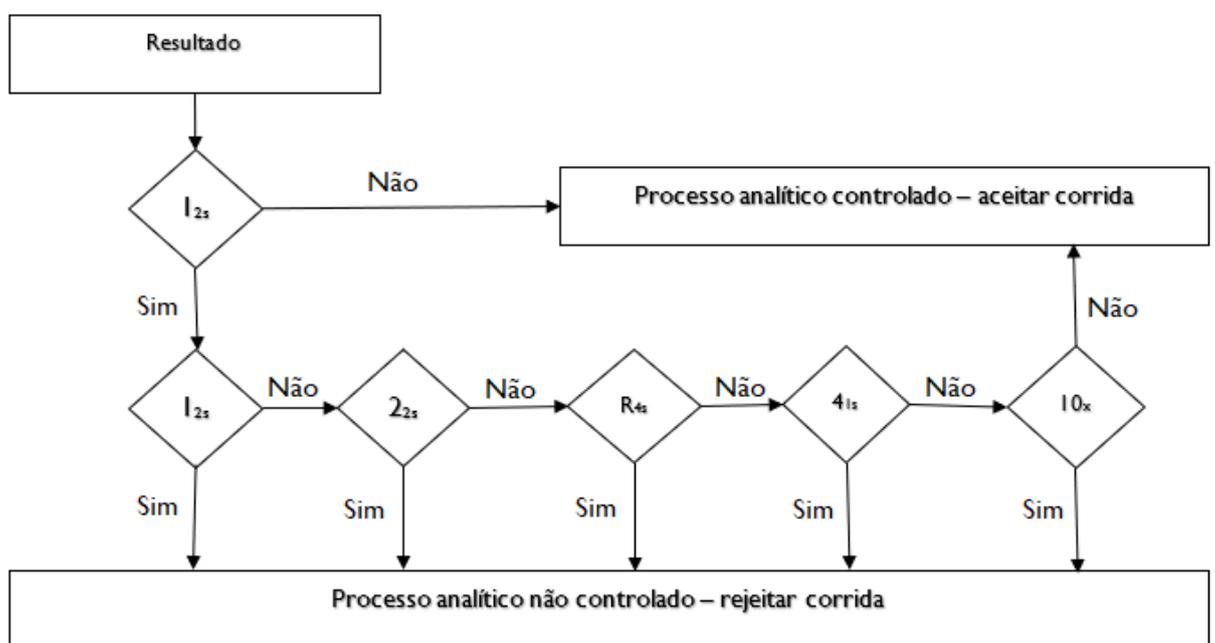
Na análise desses dados, o melhor cenário possível é os resultados coincidirem sempre com o valor dado para a média, mas isso não acontece, pelo que pretendemos que haja precisão, exatidão e simetria entre os resultados. Para tal, avaliamos os resultados distribuídos num gráfico de Levey-Jennings em que o ideal é representado por uma linha horizontal dada pela média ($y = \text{valor de média}$), e dessa linha nascem mais 6 paralelas e com amplitude simétrica para cima e para baixo a que chamamos, por pares, desvio-padrão 1 ($1s$), desvio-padrão 2 ($2s$) e desvio-padrão 3 ($3s$). De notar, que estas linhas têm origem de um processo estatístico rigoroso, em que as casas comerciais dos controlos após testarem os lotes muitas vezes, conseguem produzir uma média, e os 3 pares de desvios. No laboratório só temos de aplicar aos gráficos produzidos por estes valores, que são cartas de controlo, as Regras de Westgard (RW), que são um conjunto de regulamentos utilizados para controlo de qualidade e usam uma combinação de critérios de decisão para determinar se uma corrida analítica está dentro ou fora de controlo, examinando a aceitabilidade de um processo analítico. As RW são utilizadas, em geral, com 2 ou 4 medições de controlo por procedimento, o que significa que elas são apropriadas quando 2 controlos diferentes são usados 1 ou 2 vezes por analito, o que é o caso no CMLGS – Viseu.

Segundo as RW temos um processo analítico fora de controlo se:

- Há um valor que ultrapassa os limites $3s$ (1_{3s}), e a análise deve ser rejeitada;
- Há um valor que ultrapassa os limites $2s$ (1_{2s}), e serve de aviso para inspecionar os dados de controlo;
- Há 2 valores consecutivos que ultrapassam os limites $2s$ (2_{2s}), e a corrida analítica deve ser rejeitada;

- Há 1 medição de controlo num grupo que excede o limite $2s$ e outra excede o limite $-2s$ (R_{4s}), é uma regra que deve ser interpretada apenas dentro da mesma análise e não em análises diferentes. Se acontece, deve rejeitar-se;
- Quando temos 4 valores consecutivos que ultrapassam os limites $1s$ (4_{1s}) e a corrida analítica deve ser rejeitada;
- Quando 10 valores consecutivos estão do mesmo lado do gráfico, acima ou abaixo da média (10_x), e deve ser rejeitada;

Em seguida está um esquema (Esquema 1) para facilitar a interpretação:



Esquema 1: Processo de aceitação de corridas analíticas de controlo, segundo as regras de Westgard.

Portanto, todos os equipamentos passam por este processo criterioso de controlos. Mas o que fazer quando temos de rejeitar corridas?

Se há violação das RW, temos de verificar qual é o tipo de erro – será uma tendência ou desvios (alterações bruscas)? Isso é passível de analisar nas cartas de controlo e temos de ter espírito crítico no que toca à resolução de problema para identificar qual é a sua origem, que pode ser própria do equipamento, por exemplo a deterioração no sistema ótico, acumulação gradual de resíduos de amostras; ou pode ser do envelhecimento dos reagentes e/ou dos controlos e este tipo de causas estão em linha com o aparecimento de

tendências, enquanto que falhas repentinas da fonte de luz, mudanças de lotes de reagentes e controlos, avarias no sistema de pipetagem e más calibrações estão mais de acordo com os desvios.

De qualquer maneira, havendo violação das regras o que podemos fazer em primeira instância será repetir o ensaio, para podermos descartar algumas das possíveis causas, como problemas intrínsecos ao aparelho, e assim, se o erro persistir, deveremos verificar as datas de validade lotes dos reagentes e controlos e, que estando dentro de conformidade, prosseguimos às recalibrações. A diferença entre os materiais de controlo de qualidade e os materiais de calibração é o facto dos calibradores virem de fábrica com valores de concentração definidos e que serve de material secundário com o qual o teste se compara para determinar a sua concentração em analitos, enquanto que os materiais de controlo de qualidade são feitos de forma a mimetizar o mais possível as amostras dos utentes, num processo analítico. Então, após este procedimento de erradicação de fontes de erro possíveis, deve ser possível controlar o método, no entanto caso não acontece podemos ter de chamar assistência técnica para resolver os problemas relacionados com o equipamento.

Há um plano semanal de CQI no CMLGS – Viseu, exceto para certos equipamentos e técnicas que têm uso restrito a certos dias, de forma a ser financeiramente rentável, e por isso os controlos são feitos apenas quando se utiliza dito equipamento ou técnica, como é o caso do MiniCap ou as técnicas manuais de serologia infecciosa (sempre que há pedidos). Este é um processo que se faz uma única vez por dia, e embora haja um grande volume de amostras, não é justificável, ainda assim, fazer mais que uma vez, também porque é um laboratório que está em funcionamento 24 horas, por isso, infere-se que o início de trabalho coincide também com o final do dia de trabalho. Isto é um facto que é transversal a todos os outros processos de controlo de qualidade nas outras áreas, exceto na área de Microbiologia, pois o controlo que é feito, todas as semanas, é para a verificação da esterilidade da solução salina utilizada para fazer as suspensões para identificação e antibiogramas do Vitek® 2 Compact e suspensões de exsudados para cultura, pela sementeira de uma gota dessa solução num meio Columbia (COS). Nesta área, como as geloses são adquiridas diretamente da casa comercial bioMérieux® não há necessidade de lhes fazer o controlo, apenas se verificam as características macroscópicas, como aspeto geral (cor, transparência, entre outras).

Durante o meu tempo de estágio, fiquei responsável pelo CQI de pelo menos um dos aparelhos de cada área, assim como das suas manutenções, sendo que na área de bioquímica foi o Dimension® RxL Max RMS, na área da imunologia foi o Advia® Centaur XP, na área de hematologia foi o Sysmex® 550 e na área de microbiologia fiz o controlo da solução salina.

3.2 Controlo de Qualidade Externa (CQE)

Seguindo as instruções do MBPL “o laboratório tem de participar em programas de avaliação externa da qualidade reconhecidos por organismos Nacionais e Internacionais, ou, se não disponíveis, em ensaios interlaboratoriais” (8). Não se trata de uma verificação de precisão de resultados internos, mas sim de exatidão. Podemos ter resultados que são sistematicamente precisos, mas quando comparados com outros laboratórios verificamos a existência de inexatidão, o que significa que podemos estar a dar resultados errados aos pacientes de forma contínua. É aí que entra a Avaliação Externa de Qualidade (AEQ).

Ao participar nos programas externos e/ou interlaboratoriais há a possibilidade de ser efetuada uma comparação interlaboratórios com objetivo de uniformizar e dar credibilidade aos nossos resultados e melhorar os níveis de desempenho do nosso laboratório.

As organizações que desenvolvem estes projetos são responsáveis por preparar as amostras para avaliação, analisar os resultados e preparar um relatório final, enquanto que os participantes examinam as amostras, preenchem as folhas de resposta de acordo com os resultados obtidos e, por último, estudam o relatório final.

A nível laboratorial, as amostras que chegam ao laboratório para AEQ são tratadas como se tratam as amostras dos pacientes, com os mesmos procedimentos e critérios. No final, quando se recebem os relatórios finais, há uma reunião sobre o desempenho do laboratório entre todos os colaboradores e, no caso de ser necessário, há implementação e registo de ações preventivas e/ou corretivas.

O CMLGS – Viseu participa nos programas do Plano Nacional de avaliação Externa de Qualidade – Instituto de saúde Dr. Ricardo Jorge (PNAEQ/ECAT Foundation), no plano elaborado pela Sociedade Espanhola de Medicina de Laboratório (SEQC) e no plano dirigido pelo Serviço de Avaliação de Qualidade Externa do Reino Unido (NEQAS).

No PNAEQ/ECAT Foundation apenas participa a área da coagulação e é uma avaliação feita 8 vezes por ano.

No programa NEQAS participa a avaliação dos parâmetros da hematologia, mais propriamente as contagens totais das células sanguíneas, feita todos os meses, e a contagem diferencial de leucócitos feita de 2 em 2 meses.

No programa SEQC há a avaliação de mais parâmetros. No que diz respeito à área da bioquímica participam todos os parâmetros determinados nos Dimension® RxL Max, no soro e na urina, sumária de urina feita pelos Aution® Jet e Max; entram nesta avaliação também os marcadores cardíacos avaliados pelo VIDAS®, os marcadores tumorais e de imunologia aferidos pelo Advia® Centaur XP e também os estudos hormonais determinados no Advia® Centaur XP e pelo VIDAS®. Todas estas são avaliações mensais. Apenas o CQE para as serologias infecciosas, determinadas pelo Advia® Centaur XP é feito apenas 4 vezes por ano.

O trabalho do diretor é analisar, em primeira instância, se os resultados obtidos pelo laboratório estão em conformidade com os outros laboratórios que participam nos programas. Se não houver não-conformidades, significa que os resultados estão exatos e precisos e, portanto, os resultados relatados aos utentes são fidedignos. Se houver não-conformidades, todos os colaboradores em conjunto têm de apresentar ações preventivas e corretivas a serem implementadas para reduzir o risco, e até mesmo eliminá-lo, para que não volte a acontecer.

3.3 Auditoria Interna

As auditorias internas, que fazem parte de processos de avaliação, devem ser feitas em ciclos de 1 ano para determinar se todas as atividades do Sistema de Gestão de Qualidade (SGQ) estão em conformidade com os requisitos da Norma ISO 9001:2015 e os do laboratório e se estas são implementadas, efetivas e mantidas. Durante este processo, avalia-se a Gestão de Risco (GR) por parte do laboratório, sendo que este deve avaliar o impacto dos processos de trabalho e potenciais falhas nos resultados, pois afetam a segurança do utente, e, tendo isto em conta, devem ser feitas alterações nos procedimentos para reduzir e eliminar riscos, sempre que necessário, e estas modificações devem ser documentadas, assim como as ações tomadas (preventivas e/ou corretivas).

O processo da identificação de risco tem vários passos: i) identificação de processos de risco elevado, onde um erro põe em risco a segurança do utente, ii) identificação de

acidentes e incidentes ocorridos, estes associados a desvios aos requisitos normativos, iii) classificação dos riscos, iv) utilizar indicadores da qualidade, para controlar os riscos, v) monitorização da eficácia, utilizando elementos do controlo.

A GR segue a estratégia de Análise de Modo e Efeitos de Falha (FMEA), onde se compara a severidade do possível dano causado, classificada numa escala de negligenciável – 1 – a crítico – 5 –, com a probabilidade do erro efetivamente acontecer, de improvável – 1 – a frequente – 5. Depois de classificarmos o erro nestas duas vertentes de 1 a 5, calculamos, ao multiplicar os dois resultados, e obtemos o resultado final que é o impacto (I), que tem um intervalo de 1 a 25, sendo que para riscos com $I < 9$ não é necessário implementar ações, para riscos com I entre 9-15 é necessária monitorização e para riscos com $I > 15$ a implementação de ações é obrigatória. Depois o laboratório tem de adotar forma de mitigar esses erros, que passam por reduzi-los e, em melhor caso, eliminá-los.

Estes erros podem ser pré-analíticos, analíticos e pós-analíticos. Por isso, em todo o processo laboratorial, desde às condições de colheita, transporte, examinação e entrega de resultados, devem ser estabelecidos Indicadores de Qualidade (IQ) que monitorizem de forma planeada ao instituir objetivos, metodologia, interpretação, limites, plano de ação e duração. Os IQ têm de ser mensuráveis para se conseguir de forma objetiva classificar e avaliar, porque é diferente determinar o número de vezes em que a amostra do soro sofreu hemólise, que é o correto, ao invés de estimar quantas colheitas foram bem feitas.

Num processo de auditoria todos estes fatores são tidos em conta e, às vezes, o problema não é o laboratório ter erros, mas sim que estes não foram documentados e por isso não foram estabelecidas ações, corretivas e/ou preventivas, para mitigar essas não-conformidades.

No Grupo Germano de Sousa (GGS), as auditorias internas são anuais e as externas são realizadas de 2 em 2 anos. No tempo em que estive a estagiar no CMLGS – Viseu assisti à auditoria interna, que foi realizada a 4 de outubro de 2021. Foi um processo para o qual todos os colaboradores se prepararam, verificando se todos os processos analíticos estavam bem documentados, se as calibrações, não só dos aparelhos de análises, mas também dos instrumentos de análise, como micropipetas, estavam em conformidade e dentro de validade, e foi feita revisão dos procedimentos porque os auditores questionam os colaboradores, visto que as pessoas também são avaliadas uma vez que são uma parte fundamental para o bom funcionamento de um laboratório.

No final, os avaliadores emitem o relatório da avaliação com as não-conformidades reais ou potenciais que detetaram, que no caso da auditoria que participei, à responsabilidade do laboratório, foi apenas identificada uma sugestão de melhoria, que foi imediatamente implementada, e outras 2, mas estas ao encargo do Hospital CUF – Viseu. Portanto, o laboratório recebeu revalidação do certificado da Norma ISO 9001:2015, com acreditação pelo Instituto Português de Acreditação (IPAC).

4. Casos Clínicos

4.1 Colite Ulcerosa

A relação entre o microbioma intestinal e o sistema imunitário é vital para a manutenção da homeostase e saúde humana. O sistema imunitário estabelece e modula a imunotolerância à microbiota do hospedeiro; por sua vez, o sistema imunitário é influenciado por fatores ambientais e genéticos, fazendo assim com que a resposta aos agentes patogénicos esteja dependente destas relações. É sabido também que o microbioma intestinal influencia a imunidade da mucosa intestinal e, portanto, um desequilíbrio nesta interação complexa está associado a um vasto espectro de patologias, nomeadamente as do sistema imunitário, que afetam não só, mas em particular, o sistema digestivo (9).

Exemplos de patologias imuno-mediadas são as Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), em particular a Doença de Chron (DC) e a Colite Ulcerosa (CU). Estas são doenças inflamatórias crónicas, de agravamento progressivo, que afetam cerca de 0,4% de europeus e norte-americanos, e cuja incidência tem vindo a aumentar a nível mundial. Acredita-se que a fisiopatologia destas doenças resulte da influência de fatores genéticos e ambientais que dão origem a uma resposta inflamatória, sendo que a progressão da doença é caracterizada por remissões e reincidências, as ditas crises, por vezes agudas, da inflamação (10).

As infeções entéricas, que são as principais causas responsáveis por disbiose intestinal, incluem-se no grupo dos fatores ambientais envolvidos na fisiopatologia e na ocorrência de crises nas DII. No entanto, as infeções não são todas iguais e, por isso, algumas, se não a maioria, não têm consequências diretas nas DII, como por exemplo o *Helicobacter pylori* e os helmintas intestinais, que têm sido associados a um menor risco de DII. Por outro lado, microorganismos como *Clostridium difficile*, *Campylobacter* sp., *Helicobacter* sp. enteropáticas (HSE), *Salmonella* sp, *Citomegalovirus*, *Candida* sp., entre outros, têm sido

implicados como modificadores do risco de DII bem como desencadeantes e/ou agravantes de crises em pacientes que padecem destas patologias. No entanto, é difícil estabelecer relação causal entre as DII e a predominância de certos microorganismos, pois se por um lado há evidência dessa disbiose, por outro lado também se sabe que um estado inflamatório crónico pode promover o risco de infeções e colonizações por espécies patogénicas que se tornam oportunistas, e em quadros inflamatórios graves podem mesmo passar a ser patológicas (11).

4.1.1 Colite Ulcerosa

No dia 25 de março de 2022, um senhor de 38 anos já diagnosticado com colite ulcerosa, recorreu ao serviço de atendimento permanente do Hospital CUF – Viseu com sintomas sugestivos de uma crise da doença, que incluíam diarreia e dores abdominais.

Perante este caso, o médico atendente quis descartar a possibilidade de se tratar de uma colite infecciosa. Para tal, requisitou análises microbiológicas às fezes (Fig. 1) e pesquisa de vírus e micobactérias a partir de uma biópsia do cólon do doente. Tais análises permitiam ao médico perceber se uma infeção estaria subjacente à crise e se iria ser necessário uma terapêutica dirigida a um determinado microrganismo.



Fig. 1. Amostra de fezes do paciente, líquidas e avermelhadas.

Todas as análises microbiológicas foram realizadas pelos métodos manuais de microbiologia no CMLGS – Viseu e a biópsia foi enviada para o CMLGS – LX.

A primeira análise realizada foi a pesquisa do *Clostridium difficile* e das toxinas A e B, pelo método de imunocromatografia com o teste de pesquisa do antígeno GDH e das toxinas. Este exame demonstrou a presença do microrganismo e da sua toxina A (Fig. 2).

Depois preparam-se as lâminas para o exame direto das fezes, que após a secagem, foi feita a coloração de May-Grünwald-Giemsa, e também lâminas para a observação do balanço do microbioma intestinal, mas estas com a coloração de Gram. À microscopia ótica com objetiva de 100x e com óleo de imersão, confirmou-se nas primeiras lâminas a presença de leucócitos e eritrócitos e nas segundas verificou-se um equilíbrio entre microrganismos de Gram + e de Gram- (Fig 3).



Fig. 2. Fotografia do resultado para a GDH do *C. difficile* e Toxinas A e B.

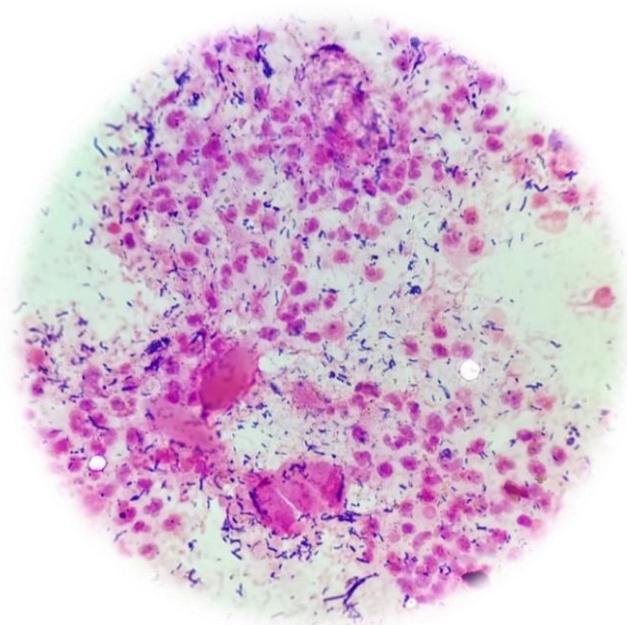


Fig. 3. Fotografia da observação a microscópio ótico com objetiva de 100x com óleo de imersão da lamina de coloração Gram da amostra, onde se verificou um equilíbrio da flora Gram negativa.

De seguida, iniciou-se o procedimento de cultura nos vários meios necessários.

Para o exame bacteriológico – coprocultura – que tem o intuito de isolar e identificar espécies de *Campylobacter* sp., *Salmonella* sp. e *Shigella* sp., utilizaram-se os meios Campilosel (CAM) para isolamento do *Campylobacter* sp., MacConkey (MCK) que faz isolamento seletivo para as enterobactérias e *Escherichia coli*, Caldo de Selenite para enriquecimento das espécies de *Salmonella* sp. a partir de amostras fecais, sendo que esta última foi posteriormente repicada para o meio Hektoen (HKT), que é um meio seletivo para a *Salmonella* sp. e *Shigella* sp.. Depois do tempo necessário para o crescimento destas espécies passar, verificou-se que não havia crescimento sugestivo destes microrganismos, pois no meio CAM apesar do crescimento de colónias estas eram oxidase e catalase negativas, sendo que o *Campylobacter* sp. é positivo para estes dois testes, no meio MCK o crescimento bacteriano é avermelhado/rosa uma vez que fermenta a lactose presente no meio, sendo que a *Salmonella* sp. e a *Shigella* sp. não fermentam esse açúcar e tinham de formar colónias transparentes/sem cor e, por último, no meio HKT a presença de *Salmonella* sp. e de *Shigella* sp. seria evidente pela presença de crescimento verde/verde azulado porque não fermentam os açúcares presentes no meio, o que foi o caso, uma vez que os microrganismos que cresceram tinham coloração amarelada (Fig. 4)

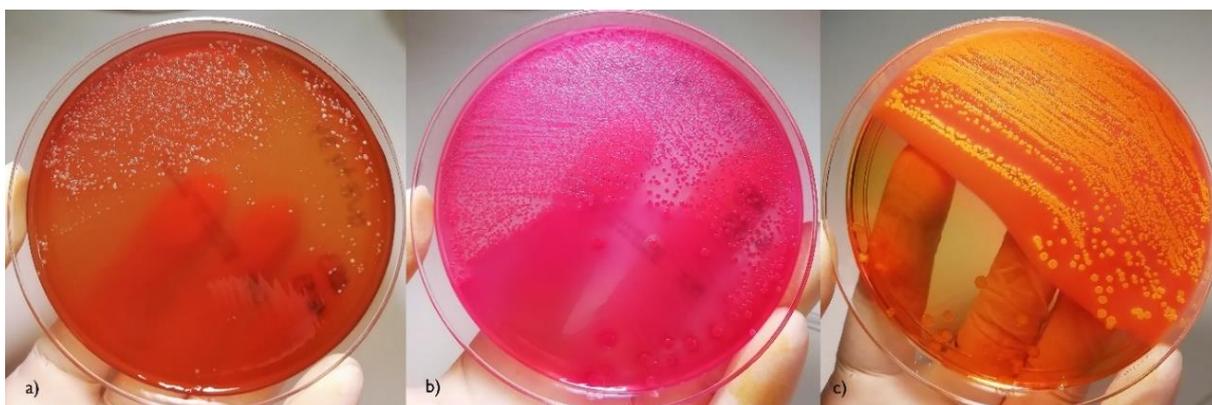


Fig. 4. Coproculturas em meio: a) CAM, b) MCK e c) HKT. Nenhuma das culturas é sugestivo do crescimento de *Salmonella* sp., *Shigella* sp. e *Campylobacter* sp.

Para o exame micológico, fez-se a sementeira por estrias (4 quadrantes) da amostra no meio de Sabouraud + gentamicina e cloranfenicol (SGC2), que pela adição de gentamicina tem a capacidade de promover a inibição de bactérias de Gram + e de Gram- (maioria) e

o cloranfenicol melhora a seletividade ao inibir as estirpes resistentes à gentamicina, fazendo com que seja um meio apropriado para isolamento seletivo de leveduras e bolores a partir de amostras polimicrobianas. Neste meio, passado o tempo adequado a 37°C, verificou-se o crescimento de colônias brancas, lisas, brilhantes, mucoides e com bordo regular (Fig. 5), e então fez-se a prova da filamentação ao repicar uma colônia em soro de uma outra amostra e esperou-se cerca de 2h e, a microscopia ótica com objetiva de 40x, observou-se a existência de formação de tubos germinativos (Fig. 6), confirmando assim que era *Candida* sp., uma vez que esta é uma característica morfológica apenas observada para a *Candida albicans* para a *Candida dubliniensis*.

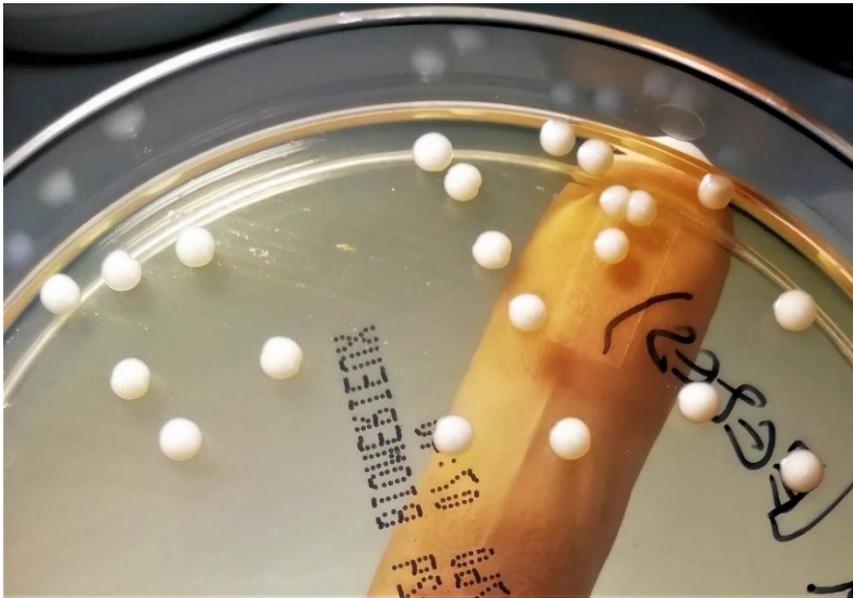


Fig. 5. Colônias brancas e mucosas sugestivas de *Candida* sp. no meio de Sabouraud e gentamicina.

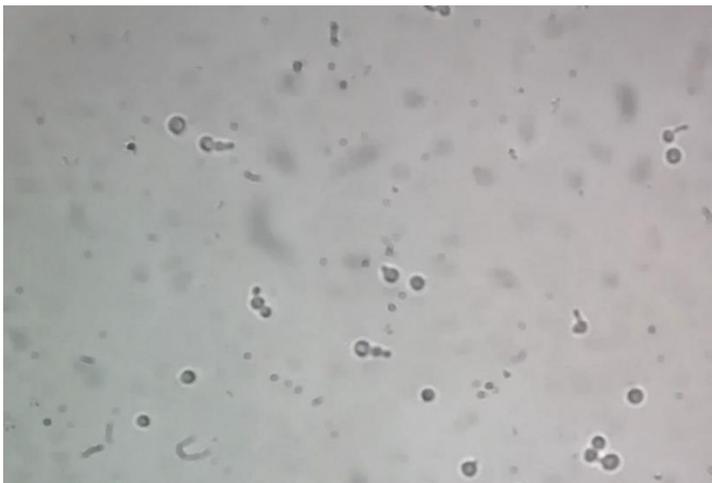


Fig. 6. Fotografia da observação entre lâmina e lamela da prova de filamentação, observando-se a presença de pseudohifas.

Para o exame parasitológico, usou-se um kit que utiliza o método de Ritchie modificado para concentrar os parasitas se existirem, e facilitar posteriormente a sua observação ao microscópio ótico. Um passo, que não é necessário, mas que ajuda na observação é também a adição de 2-3 gotas de Lugol no concentrado final. Esta observação não permitiu identificar nenhum parasita, no entanto foi apenas realizada para uma amostra, o que não permite afirmar a ausência destes microrganismos, pois alguns têm eliminação intermitente e, por isso, um resultado negativo apenas seria válido se fosse realizada a análise de 3 amostras diferentes colhidas em dias diferentes.

No que diz respeito ao estudo feito com a amostra obtida por biópsia do cólon, o intuito foi fazer a pesquisa de micobactérias, pela coloração de Ziehl-Neelsen, e a pesquisa do DNA do *Citomegalovirus* (CMV) e do Vírus BK por PCR em tempo real, sendo que destes o único que deu positivo foi a presença do DNA do vírus CMV. Este resultado deve ser encarado com cuidado, uma vez que apesar da presença de DNA deste microrganismo ser sugestivo de infecção, ele tem como característica a possibilidade de entrar no estado latente, e a sua positividade determinada por PCR pode ser indicador de que o vírus está presente na mucosa intestinal e não se ele está em latência ou se foi reativado. Para tal, aconselhava fazer pesquisa de antígeno do CMV, mais propriamente dosear a IgM anti-CMV.

Todos estes microrganismos mencionados na introdução deste caso, poderão estar como causa ou consequência, envolvidos em casos de agudização da condição já diagnosticada neste doente, pelo que a sua pesquisa deve ser feita na medida em que a sua presença ou ausência vai condicionar a terapêutica a realizar. Tratamentos com antibioterapia, sobretudo se de largo espectro, podem alterar ainda mais o microbioma intestinal podendo deteriorar ainda mais o quadro clínico. Assim, excluindo-se infecções entéricas que exijam a necessidade de antibioterapia, há outras vias terapêuticas para controlar as crises e posteriormente prolongar as remissões, em particular o uso de corticoterapia e outros imunomoduladores.

O facto de o doente se encontrar positivo para a infecção por *C. difficile* (ICD) é de extrema preocupação na medida em que esta infecção em doentes com CU está associada a piores resultados, como maiores taxas de realização de colectomias, maior mortalidade bem como maior probabilidade de recorrência da infecção (12). Na minha opinião, faltou fazer teste de susceptibilidade aos antimicrobianos, porque tendo em conta as características da doença pré-existente, era do interesse do médico e, principalmente, do doente fazer uma

antibioterapia mais direcionada possível, de modo a garantir a resolução da infecção e reduzindo ao máximo o risco de comprometer ainda mais o microbioma intestinal e de gerar futuras resistências a antimicrobianos. Ainda assim, não adiando o tratamento, dever-se-ia iniciar uma terapêutica empírica, ajustando depois se necessário. Apesar de poder ter de se enviar amostra para as sedes principais e de poder demorar 2-4 dias até se saber o resultado, penso que não era menos importante do que o estudo de pesquisa o vírus BK que demora, em média, 10 dias até se ter resultado.

Na mesma perspetiva, a positividade para *Candida* sp. também me pareceu ser incompleta porque não se fez o estudo de identificação até à espécie, visto que diferentes espécies têm complicações distintas, relacionadas com piores ou melhores resultados, embora na literatura também nem sempre há a distinção entre espécies a causar candidíase em pacientes com DII. Também é de notar que a infecção por *Candida* sp. está associada a doença invasiva em utentes com CU, devido aos danos na barreira epitelial do cólon e também à terapia imunossupressora que estes doentes fazem para controlar a doença (13). Exames para verificar infecção sistémica ou noutros sistemas (como trato respiratório) não foram realizados, porque o paciente, possivelmente, não exibia sintomas de tal.

No que diz respeito à presença do DNA do CMV na amostra de tecido do cólon, tendo em conta a possibilidade do doente estar imunocomprometido, também gera sinais de alarme, porque este vírus pode causar doença severa no trato gastrointestinal, assim como noutros sistemas fisiológicos, sendo que no trato GI está associado a colite, esofagite, gastrites, úlceras, entre outros. No caso de infecção viral por CMV concomitante com CU, iniciar tratamento para a erradicação do vírus é também de extrema urgência, uma vez que está demonstrado que paciente que fazem terapia têm menos probabilidade de ser submetidos a colectomias, e por isso, melhores resultados (14).

No panorama geral, penso que faltou a contagem de leucócitos e determinação de proteína C reativa (pCr), mas principalmente da PCT (15). A ICD é confirmada em cerca de 10 minutos e reportada ao clínico, mesmo que o paciente não tenha ficado internado, havia motivos para suspeitar de outras complicações depois da confirmação dessa infecção, tendo em conta a doença inicial. Seria melhor, ter descartado a possibilidade *à priori* de uma infecção sistémica (determinação da PCT) ou de determinar os valores do leucograma do paciente que pode dar evidências do tipo de infecção, pois neutrofilia está associada a infeções bacterianas e a eosinofilia a infecção por parasitas intestinais.

A falta de pedidos de análises de monitorização da doença, indica que o paciente não foi internado na CUF – Viseu, mas tendo em conta o resultado de ICD assim como o resto dos pedidos de análises, e sendo confrontado com a necessidade de internamento, foi transferido para o hospital público de São Teotónio de Viseu.

4.2 Streptococcus pneumoniae

O microrganismo *S. pneumoniae* é uma bactéria de Gram positivo que pode colonizar o trato respiratório superior, fazendo assim parte da microbiota em indivíduos saudáveis, sendo que o facto de haver colonização é um pré-requisito para a infeção pneumocócica. Quando bactéria migra de forma inadequada para outros locais como o pulmão, a corrente sanguínea, o ouvido médio ou cérebro, na incapacidade do sistema imunitário controlar a sua proliferação e propagação, esta pode ser responsável por doenças nomeadamente pneumonia, bacteriémia, otite ou meningite.

A colonização nasofaríngea é o primeiro passo que inicia o ciclo de vida do pneumococo no hospedeiro, sendo que durante a colonização este depara-se com as defesas imunitárias do hospedeiro assim como outros microrganismos comensais do microbioma nasofaríngeo.

Para desencadear doença, a bactéria tem de migrar da nasofaringe para outras localizações, como os pulmões (aspiração de secreções), ouvido (contiguidade) e até outros órgãos por disseminação hematogénica. Há estudos que demonstram que coinfeção com vírus aumenta a probabilidade da aspiração dos pneumococos (16).

As pneumonias bacterianas por *S. pneumoniae* podem surgir quando ocorre aspiração dos pneumococos da nasofaringe para o espaço alveolar pulmonar. Aí, os macrófagos residentes e as células dendríticas (CD) são a primeira linha de defesa contra estes microrganismos, sendo que as CD fagocitam as bactérias patogénicas e ativam as respostas das células T e B e os macrófagos têm um papel complexo e direto antimicrobiano ao fagocitar e a destruir os pneumococos, tendo ainda funções imunomoduladoras e impõem um limite na resposta inflamatória ao remover os neutrófilos mortos nos pulmões aquando de uma pneumonia pneumocócica. É proposto que os pneumococos utilizem a endocitose mediada pelo MRC-1, que é um marcador dos macrófagos ativos e um recetor fagocítico, para persistir dentro dos macrófagos que existem nos pulmões e posteriormente entrarem na corrente sanguínea e se disseminarem assim pelo resto do organismo.

Por outro lado, quando ocorre bacteriemia, a *clearance* dos pneumococos pelos macrófagos do baço é responsável pela fase eclíptica da infecção pneumocócica, caracterizada pela diminuição drástica da quantidade bacteriana na corrente sanguínea. Um estudo realizado investigou a possibilidade de os pneumococos persistirem na corrente sanguínea apesar desta *clearance* pelo baço e, com dados de estudos anteriores para vírus, confirmaram o papel dos macrófagos CD169+ como reservatórios para replicação intracelular dos pneumococos dentro do baço, permitindo-lhes depois reentrarem na corrente sanguínea e originarem um quadro de bacteriemia (17).

De um ponto de vista clínico, as pneumonias pneumocócicas caracterizam-se por um preenchimento dos alvéolos pulmonares por líquido resultante do quadro inflamatório, dificultando assim a respiração do doente, podendo surgir ao mesmo tempo um quadro de taquicardia, tosse frequentemente associada a expectoração e febres elevadas. Em casos mais graves pode ocorrer comprometimento da hematose pulmonar originando quadros de hipoxia, e até mesmo atelectasias pulmonares. Na incapacidade de o sistema imunitário controlar a proliferação e propagação dos pneumococos, estes podem invadir a corrente sanguínea, originando bacteriemia, e em casos mais graves originar um quadro de sépsis (18,19).

A sépsis caracteriza-se numa fase inicial por uma libertação avassaladora de mediadores inflamatórios (“tempestade de citocinas”) em resposta a uma infecção. Quando esta resposta inicial é excessiva ou desregulada, o equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias pode tornar-se disfuncional. Quando há persistência do quadro séptico por mais de 24-48 horas, observa-se uma predominância de um estado anti-inflamatório levando os doentes a desenvolver características consistentes com imunossupressão, sendo esta fase de “imunoparalisia” a principal responsável por mortes associadas ao choque séptico. Os doentes para além de muitas vezes não conseguirem resolver a infecção inicial, ficam mais suscetíveis à aquisição de novas infecções nosocomiais devido a esta imunossupressão.

O diagnóstico de sépsis pode ser estabelecido, segundo o Terceiro Consenso Internacional de Definições para Sépsis e Choque Séptico (Sepsis-3), por uma pontuação superior ou igual a 2 na escala de avaliação rápida de falência orgânica sequencial (qSOFA) (Tabela 9) na evidência de infecção. Segundo este mesmo consenso, o diagnóstico de choque séptico é estabelecido na presença de sépsis associada a hipotensão persistente necessitando de terapêutica com vasopressores para manter a pressão arterial média

superior a 65 mmHg e lactatos séricos superiores a 2 mmol/l apesar de fluidoterapia de resgate adequada (20).

No diagnóstico laboratorial das pneumonias pneumocócicas, após se determinar inicialmente que o doente padece de uma pneumonia, é então necessário investigar a sua etiologia, que na maioria dos casos é bacteriana ou vírica. No que diz respeito à investigação de agentes bacterianos, pode realizar-se a coloração Gram e culturas de uma amostra de expectoração bem como identificação de agentes por métodos de deteção antigénicos, como por exemplo o teste de deteção do polissacarídeo capsular em amostras de urina dos doentes. Além disto, pode-se também fazer testes de amplificação de ácidos nucleicos de amostras obtidas no trato respiratório ou de sangue total. A procalcitonina (PCT) e a proteína C reativa (pCr) também são bons biomarcadores na distinção inicial de uma causa bacteriana versus causa vírica (21).

Tabela 9. Avaliação rápida de falência orgânica sequencial (relacionada com sépsis) (qSOFA)

Critérios qSOFA: ≥ 2 dos seguintes

Velocidade respiratória >22/min

Alteração no estado mental

Pressão sanguínea sistólica <100 mmHg

Tabela 9. Adaptada de Wentowski C, Mewada N, Nielsen ND. Sepsis in 2018: a review. Vol. 20, Anaesthesia and Intensive Care Medicine. Elsevier Ltd; 2019. p. 6–13.

No caso das sépsis, o diagnóstico laboratorial passa por métodos convencionais de culturas microbiológicas – hemoculturas –, bem como pela determinação dos níveis de lactato sérico, a PCT e a pCr. No futuro, poderemos pensar em técnicas moleculares para um resultado mais rápido ao utilizar PCR multiplex, PCR acoplada a espectroscopia de massa com ionização por electrospray (ESI MS), apesar de agora ainda terem sensibilidades e especificidades aquém do desejável (20).

4.2.1 Pneumonia pneumocócica

A 26 de março de 2022, uma doente do sexo feminino de 29 anos deu entrada no serviço de atendimento permanente da CUF – Viseu com queixas de dificuldade respiratória e febre. Neste caso foi importante contextualizar a clínica com a epidemiologia nacional de patologias do trato respiratório (na altura verificava-se uma diminuição nos casos de

COVID, mas um aumento de casos de Gripe A), pelo que o primeiro exame requisitado foi o teste rápido para deteção de antígenos da Gripe A e Gripe B, o qual se demonstrou positivo para ambas. Tendo em conta o estado clínico da paciente realizou-se teste de pesquisa do SARS-CoV-2, por PCR em tempo real, para admissão no serviço de internamento, o qual deu negativo.

Laboratorialmente, fez ainda análise dos parâmetros bioquímicos e hemograma, dos quais se verificou um aumento da pCr e também neutrofilia e linfopenia, parâmetros estes que estão concordantes com a presença de inflamação e infeção, podendo ser consequência embora não sendo específicos, da infeção pelo vírus *Influenza*. Fez também a avaliação dos marcadores cardíacos, mais especificamente da mioglobina sérica e troponina I de alta sensibilidade (hs-TI), por ensaios imunoenzimáticos e separadas por um intervalo de tempo, pois há necessidade de excluir enfarte agudo do miocárdio.

Durante a noite, já a 27 de março, devido à deterioração da função respiratória, o médico requisitou uma gasimetria arterial onde se verificou que a pressão parcial de oxigénio estava diminuída, embora a saturação de oxigénio estivesse normal, sendo que estão concordantes com doença pulmonar restritiva e, por isso, com pneumonia, que até então se pensava ser de causa viral. Na mesma altura, foi pedida a determinação da procalcitonina (PCT) que com um valor de 6,5ng/ml, sugeriu a presença de infeção bacteriana, e por isso, logo após foi requisitada a pesquisa do antígeno da *Legionella pneumophila* (sg1) e do antígeno de *S. pneumoniae*, ambos na urina, por imunocromatografia, que foi positiva para pneumococos. Portanto, estabeleceu-se assim o diagnóstico de pneumonia pneumocócica, e foi iniciada antibioterapia empírica.

Entre os dias 28 e 31 de março foram realizadas análises de monitorização da progressão da doença, nomeadamente controlo dos parâmetros hematológicos e bioquímicos, onde se verificou de 28 para 29 ligeiras alterações como a anemia normocítica normocrómica e aumento da pCr, sendo que a anemia não teve impacto no resultado, normalizando em 2 dias, e sendo a pCr é um marcador inespecífico de inflamação é normal esse aumento tendo em conta a doença em curso.

No dia 31, houve uma melhoria geral e normalização dos parâmetros da hematologia tendo apenas a pCr aumentada. Ainda no dia 31 foi pedida análise de pesquisa dos anticorpos para HIV 1/2, por quimioluminescência – 4ª geração, que teve resultado não-reativo. Este pedido não parece estar enquadrado pelo menos a nível laboratorial, mas o médico pode ter pedido depois de ter feito histórico pessoal da senhora, que pode ter tido

comportamentos de risco, como relações sexuais desprotegidas ou partilha de objetos injetáveis, fazendo assim parte dos grupos de risco, no entanto levanta a dúvida de ser o único rastreio de doenças sexualmente transmissíveis e doenças transmitidas por partilha de agulhas, devendo-se ter feito pesquisa de anticorpos da Hepatite C e B, pesquisa de VDRL, pesquisa de *Neisseria gonorrhoeae*, entre outros.

No final, esta senhora regressou para casa e teve recuperação, voltando à sua vida normal.

4.2.2 Sépsis

No dia 23 de março de 2022, deu entrada no serviço de atendimento permanente uma doente do sexo feminino de 75 anos com um quadro febril, e antecedentes pessoais de colecistite crónica, anemia e doença renal crónica.

O médico atendente requisitou preliminarmente uma ficha de análises hematológicas e bioquímicas, as quais demonstraram a presença de anemia normocítica normocrómica com anisocitose, neutrofilia, glicémia, pCr e urémia e creatinémia aumentadas. Estes resultados eram sugestivos de estarmos perante um quadro infeccioso, provavelmente de causa bacteriana (neutrofilia e pCr), sendo que como a senhora tem histórico de DRC, as alterações presentes na função renal podem corresponder à sua função basal. Para além disto, também se fez uma análise sumária de urina e um exame bacteriológico de urina assética, onde tudo estava dentro dos parâmetros fisiológicos, de igual forma, o exame cultural à urina assética demonstrou a ausência de crescimento, que só foi reportado no dia seguinte. Tendo em conta o estado global debilitado da doente e consequente necessidade de ficar em internamento, foi realizado o teste ao SARS-CoV-2, por PCR cujo resultado foi negativo, e foi ainda realizada a colheita de duas amostras de sangue periférico para hemoculturas aeróbias.

Durante a permanência no serviço de urgência, o estado clínico da doente continuou a deteriorar – a febre não cedia aos antipiréticos e a saturação periférica de oxigénio (sO_2) era de 87% - pelo que foi pedida uma gasimetria arterial, onde se confirmou sO_2 a 86%, e uma alcalose respiratória, provavelmente associada à hiperventilação, que ainda não se encontrava compensada, uma vez que o mecanismo de compensação em casos em que há eliminação excessiva de dióxido de carbono passa pela diminuição do bicarbonato sérico por compensação renal.

Nesta altura, fez-se também pesquisa ao antigénio do vírus *Influenza A+B*, que deu negativo.

No dia seguinte, para rastreio, foi pedido a pesquisa de MRSA, de amostras axilar e nasofaríngeas, que se semearam em meios Chapman (MSA2), pela técnica de sementeira em toalha, sendo que é um meio seletivo para o isolamento de *Staphylococcus aureus*, uma vez que a fermentação do manitol pelas espécies de estafilococos dão origem a colónias amarelas, e no centro adicionou-se um disco de cefoxitina que é o antibiótico de escolha para verificar a sensibilidade à meticilina uma vez que a meticilina foi descontinuada e também há muitos estudos que demonstraram que a cefoxitina é mais confiável que a oxacilina (22), onde se verificou a negatividade para ambas as amostras.

No dia 25 de março de 2022 saiu o resultado positivo para as 2 hemoculturas, e o médico iniciou antibioterapia empírica com ceftriaxona, uma cefalosporina de 3ª geração, enquanto que no laboratório se continuou o procedimento para a identificação do microrganismo patológico. É importante referir que se apenas uma das hemoculturas colhidas fosse positiva, isto era sugestivo de contaminação durante a colheita, não se podendo valorizar esse resultado. O passo seguinte foi a realização de lâminas para observação de Gram a microscópio ótico, onde se verificou a existência de cocos de Gram positivos (Fig. 7) e também a repicagem para meio COS (Fig. 8) e PVX, pois estes são meios de isolamento para microrganismos fastidiosos e foram incubados dentro de uma caixa com gerador para promover ainda mais o seu crescimento e, no dia seguinte, com uso do Vitek® 2 Compact, procedeu-se à identificação cujo resultado foi *Streptococcus pneumoniae*, mas foi necessário repetir antibiograma, com a cassette correta, pois houve um erro na observação das lâminas de Gram, onde à primeira instância não foram identificados os diplococos. O resultado do teste de suscetibilidade a antibioterapia foi reportado ao médico a 27 de março de 2022, sendo que era sensível à ceftriaxona e, portanto, a antibioterapia empírica encontrava-se adequada e foi mantida.

Entretanto, foram pedidas novas análises hematológicas e bioquímicas a 25 de março de 2022, que demonstraram um agravamento da anemia normocítica normocrómica, da neutrofilia, da pCr e dos parâmetros da função renal. Neste dia, após se ter evidência laboratorial de bacteriemia, em conjunto com o agravamento clínico e alterações laboratoriais, como a lesão renal aguda, a doente foi diagnosticada com sépsis por *S. pneumoniae*.

A 26 de março de 2022, devido a um quadro de incontinência urinária e urgência miccional, foi realizada análise sumária da urina e exame bacteriológico de urina assética, que estavam normais.

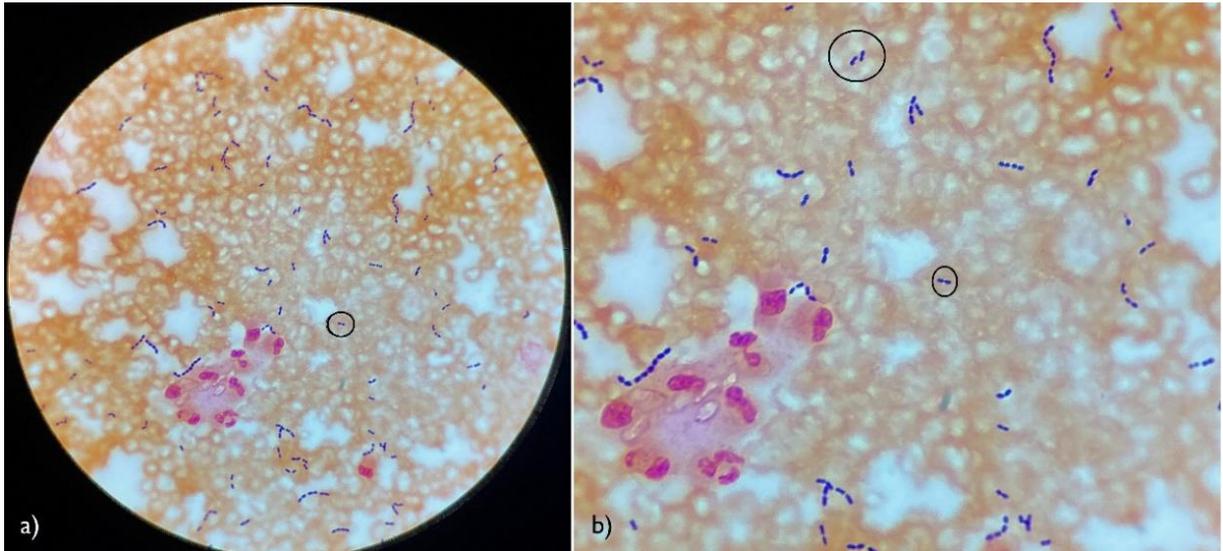


Fig. 7. Fotografia (a) e recorte (b) da observação em microscópio ótico, com objetiva de 100x e óleo de imersão, de cocos, mais propriamente diplococos (rodeados em ambas), Gram positivos.



Fig 8. Cultura em COS (meio Columbia com 5% sangue bovino). Colônias pequenas, esverdeadas e difíceis de dissolver em solução salina para a suspensão para a identificação e antibiograma.

Já no dia 27 de março, após a disponibilização ao médico do resultado do antibiograma, este pediu novas análises hematológicas e bioquímicas, nos quais se verificou uma melhoria nos parâmetros anteriormente descritos, mas um aumento súbito das transaminases, da

GGT, da ALP e da LDH, sendo que o conjunto GGT e ALP foi onde se verificou uma elevação mais marcada. A elevação destes parâmetros sugere um quadro de colestase que neste contexto pode ter sido secundária à sépsis ou a fármacos, em particular a ceftriaxona, onde a literatura descreve casos de hepatotoxicidade em resultado de lesão hepatocelular, colestase ou até mesmo em ambas (23).

Ainda no dia 27, foram requisitadas análises de hemoculturas de controlo após 48h da iniciação da terapêutica, e passados 5 dias o aparelho deu-nos indicação que não era possível recuperar nenhum microrganismo naquelas amostras, e portanto, a melhoria vista a partir deste dia é justificada pela antibioterapia que surtiu efeito e erradicou o pneumococo.

No dia 28 de março, o médico volta a pedir análises hematológicas e bioquímicas, para monitorização da progressão da doença, onde se continuou a verificar a melhoria da doente, até a nível dos marcadores da função hepática. Foi feito um teste de pesquisa de SARS-CoV-2, por PCR em tempo real, para rastreio do 5º dia, como é protocolo para os internamentos ou para altas de encaminhamento para lares, que deu negativo.

A partir deste dia não houve mais requisições para esta paciente o que considerando o facto das hemoculturas de controlo terem dado negativas e da melhoria laboratorial assim como clínica, pode dever-se à paciente ter tido alta ou, porventura, ter sido transferida para um lar.

4.3 Linfoma da Zona Marginal

Os linfomas representam um grupo heterogéneo de distúrbios neoplásicos de linfócitos, que apresentam vários padrões de comportamento clínico e resposta ao tratamento. O prognóstico associado depende do tipo histológico, de fatores clínicos e características moleculares. Os linfomas podem ser classificados, de acordo com um sistema estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) com a mais recente 4ª edição revista publicada em 2016, em Linfomas Hodgkin e Linfomas não-Hodgkin, estes últimos incluem as Neoplasias de Células B e as Neoplasias de Células T/NK (24).

Os Linfomas da Zona Marginal (LZM) representam cerca de 5-15% de todos os NHL no mundo ocidental (25) e são divididos em 3 subtipos: os esplénicos, os ganglionares e os extraganglionares e, segundo a classificação da OMS, estes fazem parte das neoplasias de células B maduras (26). Os linfomas da zona marginal extraganglionares (LZME)

representam cerca de dois terços dos LZM e podem surgir em qualquer local extraganglionar, em contextos de estimulação antigénica crónica associados a infeções ou distúrbios autoimunes. O estômago é o local de ocorrência mais comum, seguido pelos anexos oculares, pulmão e glândulas salivares. Os linfomas da zona marginal esplénica (LZMS) são responsáveis por 20% e os ganglionares (LZMG) por menos de 10% de todos os LZM. A heterogeneidade etiológica é aparente em todos os locais anatómicos, provavelmente influenciada por características genéticas/moleculares intrínsecas, fatores geográficos e exposição ambiental. No geral, a incidência parece ter aumentado nas últimas duas décadas (devido à melhoria no diagnóstico patológico), apesar de um declínio na incidência de LZME gástricos associados ao *Helicobacter pylori* (25).

O diagnóstico deve seguir a classificação atual da OMS de 2016 e requer uma biópsia adequada da massa tumoral. As células B da zona marginal típicas (semelhantes a centrócitos) têm núcleos de tamanho pequeno a médio, com ligeiras irregularidades, com nucléolos imperceptíveis, cromatina moderadamente dispersa e citoplasma pálido. O citoplasma de coloração ténue pode levar a uma aparência monocitóide. O diagnóstico diferencial de outros linfomas de células B que são semelhantes a LZM depende sobretudo da imunohistoquímica (IHQ), incluindo pelo menos CD20, CD10, CD5, CD23, ciclina D1, imunoglobulina (Ig) D e fator de transcrição SOX-11 (Tabela 10). Recomenda-se que as biópsias diagnósticas e de posterior avaliação de LZM sejam revistas e confirmadas por um hematopatologista especialista (25).

Doentes assintomáticos com LZM disseminado (LZMS e LZMG) a ser tratados de forma “vigiar e esperar” devem ser monitorizados através de exame físico, exames imagiológicos conforme necessário, hemogramas e bioquímica (LDH e beta-2-microglobulina (B2M)) a cada 6 meses. O intervalo entre as consultas pode ser diminuído aquando do desenvolvimento de esplenomegalia, adenopatias, citopenias e/ou sintomas relacionados com a doença. A Tomografia Computadorizada (TC) e a biópsia de medula óssea não estão indicadas, a menos que haja sinais de progressão da doença (25).

O Caso Clínico relacionado com esta patologia é interessante, na minha opinião, porque para além da informação laboratorial, também tive acesso à informação clínica, pois falei com a médica hematologista que acompanha o caso desde o início: da deteção de possível patologia dos glóbulos brancos, à confirmação de diagnóstico e acompanhamento.

Tabela 10. Marcadores IHQ e moleculares de LZM

Molécula	Tipo de teste	Resultado esperado	Recomendação
CD20	IHQ	Positivo	Obrigatório
CD5	IHQ	Negativo ¹	Obrigatório
CD23	IHQ	Neg/Pos	Sugerido ²
CD10	IHQ	Negativo	Obrigatório
IgD	IHQ	Negativo ³	Sugerido
Ciclina D1	IHQ	Negativo	Obrigatório ⁴
Mutação MYD88	PCR	Negativo	Sugerido ⁵

Tabela adaptada de Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020 Jan 1;31(1):17–29.

IgD, imunoglobulina D; IHC, imunohistoquímica; LLP, linfoma linfoplasmocítico; PCR, reação de polimerase em cadeia.

¹podem existir exceções

²em casos com células pequenas morfológicamente, positividade CD5 concorrente

³em casos com esplenomegalia, pois é normalmente positivo para LZMS

⁴em casos de positividade para CD5

⁵quando presente, surge um problema de diagnóstico diferencial com LLP (casos de LZM com a mutação MYD88 representam raras exceções).

Linfoma da Zona Marginal

A 20 de junho de 2020, uma doente do sexo feminino com 75 anos deu entrada no serviço de urgência com queixas inespecíficas de mal-estar. O médico atendente resolveu realizar análises básicas gerais de bioquímica e um hemograma com o intuito de perceber qual a causa na origem das queixas. Quando saiu o resultado do hemograma, por citometria de fluxo, verificou-se uma inversão da fórmula leucocitária com um valor relativo de 75% de linfócitos, que se traduzia em valor absoluto, para $15,34 \times 10^3$ linfócitos por μl de sangue. Isto gerou sinais de alarme, principalmente tendo em conta que não há qualquer razão aparente para este valor, no entanto, a senhora não voltou a fazer estudo analítico, pelo menos não no hospital CUF -Viseu nem nos laboratórios do CMLGS até ao dia 19 de abril de 2021. Uma hipótese para isso pode ser o facto do contexto pandémico que se viveu entre setembro de 2020 e abril de 2021.

Na consulta de 19 de abril de 2021, a senhora já estava integrada no Hospital de Dia, que entre outros, é responsável pelo acompanhamento de doentes oncológicos. Voltou a fazer hemograma, onde se verificou um agravamento da linfocitose bem como o aparecimento de uma anemia normocítica normocrómica com aumento dos reticulócitos no sangue periférico. Este aumento dos reticulócitos pode corresponder a um mecanismo de compensação para manutenção do funcionamento do transporte de gases e nutrientes pelos eritrócitos. Nesta altura, fez-se também o estudo da morfologia das células sanguíneas pela observação do esfregaço de sangue periférico, onde foi confirmada a linfocitose, sendo estes predominantemente células de morfologia pequena e maduras, sem alterações nas séries eritocitária e plaquetária. Fez-se também o estudo da maturação megaloblástica pela determinação das concentrações da vitamina B12 e do ácido fólico (este último no CMLGS – LX) por métodos de quimioluminescência e estavam normais assim como do metabolismo do ferro pela determinação da Capacidade Total Fixação do Ferro pelo método do ferene, transferrina pelo método de imunoturbidimetria reforçada com PEG, siderémia pelo método do ferene e do índice de saturação da transferrina pelo cálculo entre os valores dados pelos parâmetros anteriores, sendo que destes o único parâmetro alterado era a concentração da transferrina com um valor diminuído. Os resultados obtidos para o estudo da maturação megaloblástica e para o metabolismo do ferro estão consistentes com uma anemia normocítica normocrómica, uma vez que não há aparentemente uma diminuição de precursores e, portanto, a eritropoiese está a acontecer segundo o que é dado como fisiológico, fazendo com que não haja alterações a nível da maturação dos eritrócitos e consequentemente havendo manutenção da sua morfologia celular (tamanho – volume globular médio – e concentração de hemoglobina/cor – concentração de hemoglobina globular média). Fez-se também o estudo da hemóstase pelo método de coagulometria para os parâmetros de TP e INR e aPTT, sendo que estavam normais, com uma diminuição desprezável do aPTT. Ainda no CMLGS – Viseu, realizou-se a determinação de alguns parâmetros bioquímicos como a glicemia pós-prandial pelo método de hexoquinase-6-glicose-fosfato desidrogenase, que estava normal, o estudo da função hepato-biliar pela quantificação das transaminases (AST e ALT) por ensaios enzimáticos colorimétricos UV a 37°C, da GGT pelo mesmo método, da ALP pelo processo analítico de p-nitrofenilfosfato e bilirrubinas total, direta e indireta através do princípio de Jendrassik-Grof, que também estavam normais, o estudo do metabolismo purínico pela determinação da uricémia pelo método cinético urease, a quantificação da LDH por ensaio enzimático onde há a verificação de aumentos acentuados, principalmente

da LDH e por último a eletroforese das proteínas séricas, por eletroforese capilar, onde se observou o gráfico normal para uma gamapatia monoclonal, o dito gráfico das “orelhas de gato”, havendo então um aumento das gamaglobulinas.

Já análises feitas no exterior, tanto no CMLGS – LX e do OPO, incluíram as determinações da B2M por quimioluminescência, que estava muito aumentada e das imunoglobulinas séricas A, M e G por turbidimetria, em que se vê uma diminuição das IgM e um aumento das IgG. Para além disso fez-se o estudo imunofenotípico dos linfócitos por citometria de fluxo, onde se estudaram as células T, B, NK e ainda granulócitos neutrófilos. Daqui verifica-se que há uma predominância de células B monoclonais para cadeias kappa das imunoglobulinas de superfície, CD5-, CD10-, CD23-, CD20+, sendo então sugestivos de síndrome linfoproliferativa B concordante com Linfoma da Zona Marginal.

Nesta altura, o estudo imunofenotípico forneceu o diagnóstico inicial, e o aumento da LDH e B2M suportou-o. A paciente não tinha sintomas relacionados com a patologia e não apresentava adenopatias palpáveis. Mas quais as razões para a linfocitose e anemia? Os linfomas são caracterizados por uma replicação monoclonal anormal de linfócitos neoplásicos a nível dos tecidos linfoides, sendo que quando ocorre disseminação destes linfócitos neoplásicos por via hematogénica diz-se ocorrer um processo de leucemização, sendo que a passagem para o sangue destes linfócitos neoplásicos permite justificar a ocorrência de linfocitose. Mas então o que justifica a anemia?

Tendo em conta que o nível de precursores estava normal e a doente apresentava evidência de disseminação hematogénica do linfoma, o clínico colocou a hipótese de a anemia ser secundária a infiltração medular, sendo necessário a realização de um mielograma para a sua confirmação. Assim, a 13 de agosto de 2021, o médico fez a extração e depois o esfregaço da amostra de medula óssea obtida a partir do esterno, e este foi enviado para o CMLGS – LX para análise por microscopia ótica. Infelizmente, não se conseguiram retirar conclusões visto que a amostra apresentava sinais de estar contaminada por sangue periférico devido à escassez em megacariócitos, eritroblastos e precursores da série mieloide. Foi sugerida a repetição de colheita, desta vez a partir do osso ilíaco, que não se fez de imediato por razões financeiras, uma vez que a paciente continuava sem apresentar sintomas B e a doença estava a ser monitorizada conforme o indicado pela Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO).

Entre os meses de maio e agosto de 2021 a doente fez também exames complementares de diagnóstico com o intuito de se identificar a origem primária do linfoma, visto que,

como foi dito na introdução deste caso, há 3 subtipos de LZM. Um dos exames realizados consistiu numa TC cervico-toraco-abdomino-pélvica onde se verificaram várias adenomegalias supra e infradiafragmáticas, a maior de 26mm, sendo que o baço estava normal. Realizou-se também colonoscopia com biópsias a nível do íleo terminal, cólon ascendente e cólon sigmoide que demonstrou não haver infiltração por linfoma. Uma endoscopia digestiva alta associada a biópsias gástricas – antro e corpo – e duodenais foi também realizada, sendo que as biópsias gástricas mostraram, pela pesquisa de Giemsa modificada, que havia infeção por *Helicobacter pylori*, tendo sido feita a sua erradicação que foi confirmada em setembro.

Com base nestes exames complementares, não se conseguiu afirmar qual a origem do LZM, porque a doente apresentava várias adenomegalias e simultaneamente uma infeção por *H. pylori*, sendo que esta infeção por si só não permite inferir que se trata de um LZME do Tecido Linfoide Associado a Mucosas (MALT) uma vez que as biópsias gástricas não revelaram presença de linfoma.

Durante os seguintes meses, continuou-se a fazer a vigilância da progressão da doença pelos níveis de B2M e LDH e parâmetros hematológicos (Fig. 9), destacando-se um agravamento da anemia, fator que a fevereiro de 2022, quando se verificou hemoglobina de 9,2g/dl, contagem de eritrócitos de $2,96 \times 10^6/\mu\text{l}$ e também plaquetas no valor de $145 \times 10^3/\mu\text{l}$, levou médico a repetir o mielograma a partir de biópsia do osso ilíaco, sendo que se verificou infiltração por 84,6% de linfócitos maduros e pequenos bem como as séries mieloide (8,8%) e eritroide (6,6%) muito diminuídas. Voltou-se também a repetir o estudo fenotípico complementar dos linfócitos B, por citometria de fluxo, que confirmou o resultado obtido em abril de 2021, demonstrando também a presença de plasmócitos monoclonais para as cadeias kappa das imunoglobulinas citoplasmáticas, com CD19+ e expressão de CD38 normal o que não foi sugestivo de mieloma múltiplo, mas indicador para pesquisar a mutação MYD88, que se for negativa está de acordo com o diagnóstico presente, mas se positiva há possibilidade de afinal se tratar de um Linfoma Linfoplasmocítico, o que, pelo menos durante o restante tempo que estive a estagiar, não foi realizada.

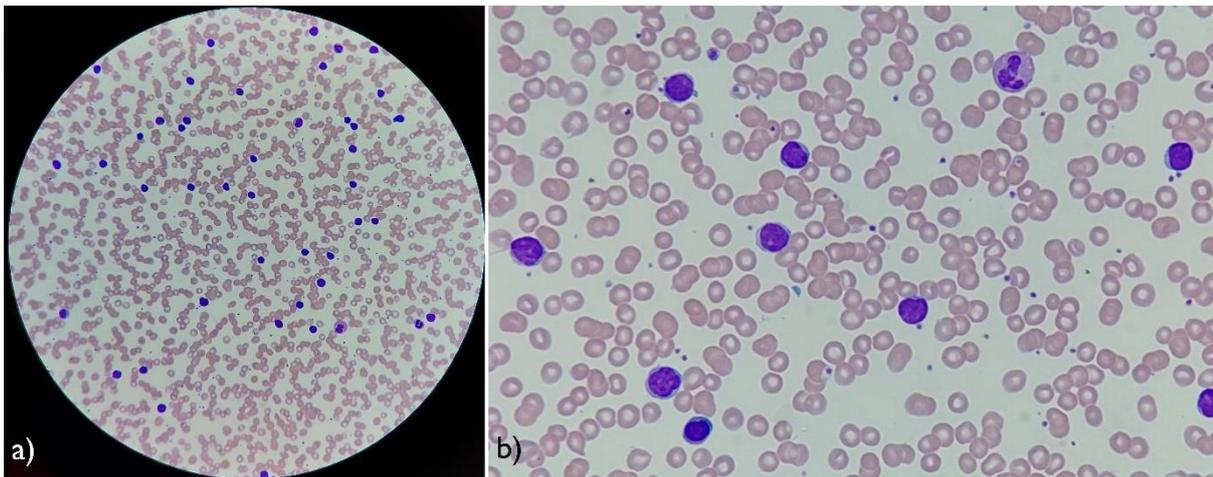


Fig. 9. a) Fotografia do esfregaço de sangue periférico, realizado a janeiro de 2022, sob microscopia ótica com objetiva 100x; b) Recorte de fotografia do esfregaço de sangue periférico, sob microscopia ótica com objetiva 100x.

Discussão

No diagnóstico inicial de LZM é importante saber qual é o órgão ou quais os órgãos primariamente envolvidos num caso de LZME, e apesar de poder não ser o estômago, isto não exclui a necessidade da realização de biópsias do estômago, duodeno e da junção gastroesofágica, uma vez que foi reportado em casos em que o órgão com envolvimento primário não era o estômago havia simultaneamente infecção por *H. pylori*, e valores elevados de B2M. No caso dos LZMG é necessário descartar os LZME uma vez que um terço dos casos de LZMG representam disseminação ganglionar de um LZME. De notar que os LZME de origem não gástrica representam 25-50% dos casos em que há disseminação da doença e, por outro lado, a infiltração da medula óssea é descrita em 2-20% dos casos, sendo que esta é também mais comum nos linfomas não-gástricos. Em contrapartida, os LZMG são os que são mais propensos ao desenvolvimento de sintomas B (perda de peso, febres, suores noturnos) (25).

A doente era e é assintomática, teve infecção por *H. pylori*, com adenopatias infra e supradiaphragmáticas. Tendo em conta as diretrizes da ESMO (25) e o sistema de estadiamento revisto baseado na classificação de Lugano (Tabela 11), será possível que a doente aquando da endoscopia já se encontrasse no Estádio IV que é caracterizado pelo envolvimento disseminado de um ou mais órgãos não linfáticos, como por exemplo a medula óssea. O facto de haver infiltração medular é concordante com ambos LZME e LZMG, no entanto não há qualquer tipo de sintomas B presentes, e sabendo que o LZME pode evoluir para um estágio em que envolve gânglios, a minha hipótese diagnóstica para

esta doente é um LZME de origem não gástrica, que se disseminou para os gânglios linfáticos e medula óssea. A infiltração medular pelo linfoma pode condicionar falência da medula óssea e explica a existência da anemia normocítica normocrômica, uma vez que nestes casos a eritropoiese pode estar comprometida.

Tabela II. Sistema de estadiamento revisto baseado na classificação de Lugano

Estádio	Descrição
I	Envolvimento de um só local linfático
IE	Um único local extra-linfático na ausência de envolvimento ganglionar
II	Envolvimento de duas ou mais regiões ganglionares do mesmo lado do diafragma
II E	Extensão extra-linfática contígua de um local ganglionar com ou sem envolvimento de outras regiões ganglionares do mesmo lado do diafragma
II volumoso¹	Estádio II com aumento do volume da doença
III	Envolvimento das regiões ganglionares de ambos os lados do diafragma, gânglios supradiaphragmáticos com envolvimento do baço
IV²	Envolvimento disseminado de um ou mais órgãos extra-linfáticos, com ou sem envolvimento ganglionar associado; ou envolvimento não-contíguo de órgãos extra-linfáticos em conjunção com o estágio II ou envolvimento de um qualquer órgão extra-linfático no estágio III

Tabela adaptada de Munakata W, Terauchi T, Maruyama D, Nagai H. Revised staging system for malignant lymphoma based on the Lugano classification. Vol. 49, Japanese Journal of Clinical Oncology. Oxford University Press; 2019. p. 895–900.

¹pode ser considerada estágio precoce ou avançado baseado na histologia do linfoma ou fatores prognósticos

²inclui qualquer envolvimento do fluido cérebroespinal, medula óssea, fígado ou lesões múltiplas nos pulmões.

5. Conclusão

Este período no CMLGS – Viseu foi de enorme enriquecimento a nível académico e profissional, pois consolidei conhecimentos teóricos e práticos que todos os professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra facultaram ao longo dos últimos anos e pude aplicá-los à realidade de um laboratório de análises clínicas.

A confiança depositada em mim por toda a equipa para todo o tipo de tarefas laboratoriais, desde procedimentos de CQI e manutenções de todos os aparelhos do laboratório, a manusear amostras e fazer as análises laboratoriais, encorajou-me a ter mais responsabilidade, mais autonomia e mais iniciativa. Todos os colaboradores, para além de terem demonstrado disponibilidade para me ensinar a realidade de um laboratório de Análises Clínicas, tiveram o cuidado de me integrar na equipa.

Por último, mas não menos importante, penso que os objetivos propostos pela unidade curricular foram alcançados, porque, apesar de fazer um relatório fora do convencional para esta valência, sinto que consegui demonstrar com os diversos casos clínicos que apresentei aqui a interdisciplinaridade que existe num laboratório de análises clínicas, fator este que tem que se ter sempre presente a todo o momento, mas especialmente no processo de validação de resultados.

6. Referências

1. Grupo Germano de Sousa. Quem Somos Nós [Internet]. [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://www.germanodesousa.com/quem-somos/grupo-germano-de-sousa/>
2. González IP, Garcés JP, Behnke JP. Hematología - Fisiopatología y Diagnóstico. Editorial Universidad de Talca, editor. 2005.
3. Celkan TT. What does a hemogram say to us? Vol. 55, Turkish Archives of Pediatrics. 2020. p. 103–16.
4. Hippokratia PK. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation.
5. Karagülle M, Gündüz E, Mutlu FŞ, Akay MO. Clinical significance of reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency anemia. Turkish Journal of Hematology. 2013;30(2):153–6.
6. NEWSLETTER Best Practices in Blood Culture Collection Fluorescent Technology in the BD BACTEC™ Automated Blood Culture System [Internet]. 2014. Available from: www.bmsd.com.my
7. Grupo Germano de Sousa. Política de Qualidade [Internet]. [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://www.germanodesousa.com/quem-somos/qualidade/>
8. Manual das Boas Praticas Laboratoriais. Diário da República n° 212/2019 [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 22];3–21. Available from: <https://data.dre.pt/eli/port/392/2019/11/05/p/dre/pt/html>
9. Longman RS, Littman DR. The functional impact of the intestinal microbiome on mucosal immunity and systemic autoimmunity. Vol. 27, Current Opinion in Rheumatology. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 381–7.
10. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. Vol. 28, Annual Review of Immunology. 2010. p. 573–621.
11. Axelrad JE, Cadwell KH, Colombel JF, Shah SC. The role of gastrointestinal pathogens in inflammatory bowel disease: a systematic review. Vol. 14, Therapeutic Advances in Gastroenterology. SAGE Publications Ltd; 2021.

12. Nitzan O, Elias M, Chazan B, Raz R, Saliba W. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease: Role in pathogenesis and implications in treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(43):7577–85.
13. Stamatiades GA, Ioannou P, Petrikkos G, Tsioutis C. Fungal infections in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review. Vol. 61, *Mycoses*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 366–76.
14. Paul M, Gupta E, Jain P, Rastogi A, Bhatia V. Diagnostic utility of quantitative cytomegalovirus DNA polymerase chain reaction in intestinal biopsies from patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Laboratory Physicians*. 2018 Jan;10(01):038–43.
15. Trunfio M, Scabini S, Ruge W, Bonora S, di Perri G, Calcagno A. Concurrent and Subsequent Co-Infections of Clostridioides difficile Colitis in the Era of Gut Microbiota and Expanding Treatment Options. *Microorganisms*. 2022 Jun 23;10(7):1275.
16. McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. Vol. 12, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2014. p. 252–62.
17. Ercoli G, Fernandes VE, Chung WY, Wanford JJ, Thomson S, Bayliss CD, et al. Intracellular replication of Streptococcus pneumoniae inside splenic macrophages serves as a reservoir for septicaemia. *Nature Microbiology*. 2018 May 1;3(5):600–10.
18. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. Streptococcus pneumoniae: Transmission, colonization and invasion. Vol. 16, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 355–67.
19. Brooks LRK, Mias GI. Streptococcus pneumoniae's virulence and host immunity: Aging, diagnostics, and prevention. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
20. Wentowski C, Mewada N, Nielsen ND. Sepsis in 2018: a review. Vol. 20, *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. Elsevier Ltd; 2019. p. 6–13.
21. Song JY, Eun BW, Nahm MH. Diagnosis of pneumococcal pneumonia: Current pitfalls and the way forward. Vol. 45, *Infection and Chemotherapy*. 2013. p. 351–66.

22. Zurita J, Mejía C, Guzmán-Blanco M. Diagnóstico e teste de sensibilidade para *Staphylococcus aureus* resistente à metilina na América Latina. [cited 2022 Jul 12]; Available from: <https://www.scielo.br/j/bjid/a/XqRRRsxvCfBs6Z46NmCpFqM/?lang=en>
23. Kaur I, Singh J. Cholestatic hepatitis with intravenous ceftriaxone. *Indian Journal of Pharmacology*. 2011 May;43(4):474–5.
24. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas. Vol. 10, *Expert Review of Hematology*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 405–15.
25. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020 Jan 1;31(1):17–29.
26. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. Review Series THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Available from: www.bloodjournal.org

7. Anexos

7.1 Anexo I – Norma ISO 9001:2015

22/06/22, 13:27

ISO 9001:2015 - Versão final publicada | SGS Portugal



ISO 9001:2015 - VERSÃO FINAL PUBLICADA

24 de set de 2015

Em setembro de 2015, foi publicada a norma ISO 9001:2015, Sistemas de Gestão da Qualidade. Esta é a fase final no processo de revisão da ISO 9001.

Entramos agora no período de transição.

A ISO 9001:2015 posiciona a nova versão da Norma como parte integrante dos esforços da organização em direção ao objetivo mais amplo do desenvolvimento sustentável e promove-a como uma ferramenta para melhorar o desempenho global da organização. Incentiva um maior enfoque nas partes interessadas internas e externas como parte da adoção de uma abordagem à gestão da qualidade baseada no risco, e enfatiza a importância de adotar um SGQ como uma decisão estratégica para a organização.

Além de mudar a designação e reorganizar algumas atividades do SGQ, foram introduzidos outros novos requisitos significativos.

1. Contexto Organizacional

O "contexto" de uma organização (às vezes designado por ambiente de negócio) refere-se à combinação de fatores e condições internos e externos que podem ter um efeito na abordagem que uma organização tem dos seus produtos e/ou serviços. Como resultado, a conceção e a implementação de um SGQ de uma organização serão influenciados pelo seu contexto.

2. Riscos e Oportunidades

É agora requisito que uma organização considere quer o seu "contexto", quer as suas "partes interessadas" ao planear e implementar a seu SGQ.

Uma parte essencial do SGQ é agora um novo requisito para as organizações identificarem os riscos e as oportunidades que tenham um potencial impacto (positivo ou negativo) sobre o funcionamento e o desempenho do seu SGQ. Após identificar estas questões, externas e internas, que são relevantes para o seu contexto, bem como as necessidades das partes interessadas, é necessário que uma organização use essas informações para determinar os riscos e as oportunidades a eles associados, bem como ações proporcionadas para os tratar.

3. Liderança

A gestão de topo é agora obrigada a demonstrar um maior envolvimento direto no SGQ da organização e a ausência, na ISO 9001:2015, da necessidade de haver um

<https://www.sgs.pt/pt-pt/news/2015/09/publicacao-iso-9001>

"Representante da Gestão" específico é, em parte, uma tentativa de garantir que o sistema de gestão de uma organização não é simplesmente "propriedade" de um único indivíduo. Há agora uma ênfase na "liderança" em vez de apenas na gestão do SGQ.

4. Informação documentada

Os termos 'procedimento documentado' e 'registo' utilizados na ISO 9001:2008 foram ambos substituídos ao longo da ISO 9001:2015 pela designação 'informação documentada'. Esse termo é definido como a informação que é requerido ser controlada e mantida por uma organização, se bem que fique ao critério de cada organização determinar o nível e tipo de documentação que necessita de controlar no seu próprio SGQ.

5. Outros requisitos do SGQ

Há também outras mudanças nos requisitos do SGQ, incluindo:

- Proposta de requisitos específicos para as organizações porém em prática uma abordagem por processos aquando do planeamento, implementação e desenvolvimento do seu SGQ
- Identificação das competências necessárias para os colaboradores cuja função afeta o desempenho de qualidade
- Identificação e manutenção do conhecimento necessário para assegurar que uma organização pode alcançar a conformidade de produtos e serviços
- Uma abordagem baseada no risco para determinar o tipo e a extensão dos controlos adequados para os diferentes tipos de fornecedores externos

6. Estrutura e terminologia

A ISO 9001:2015 adota a estrutura de cláusulas especificada no Anexo SL que é agora o enquadramento exigido para todas as normas ISO, novas ou revistas. A intenção declarada para tal é garantir que a ISO 9001 esteja alinhada com as outras normas para sistemas de gestão. Ao utilizar a estrutura do Anexo SL pretende-se apresentar os requisitos do SGQ de uma forma mais consistente, racional e não simplesmente oferecer um "molde" para os elementos do SGQ de uma organização.

É importante notar que, para as organizações que já têm um SGQ em conformidade com a ISO 9001, não haverá necessidade de alterar a estrutura documental do seu SGQ ou a terminologia que utiliza, para que passe espelhar a que consta na norma na 9001:2015.

TRANSIÇÃO A PARTIR DA ISO 9001:2008

As organizações já certificadas pela ISO 9001:2008 têm 3 anos para efetuar a transferência após a publicação da nova versão. O período de transição termina em setembro de 2018.

A SGS emitirá brevemente, mais informações acerca da ISO 9001:2015.

Para mais informações, por favor contacte:

Isabel Berger

@: isabel.berger@sgs.com (<mailto:isabel.berger@sgs.com>)



7.2 Anexo II – Resultados das Análises do Caso Clínico Colite Ulcerosa

Imunoserologia	
<i>Clostridium difficile</i>	
Pesquisa da Toxina A e B do <i>C. difficile</i>	
Resultado	Toxina A positivo
Pesquisa de <i>Clostridium sp.</i>	
Resultado	Positivo
Microbiologia	
Exame parasitológico das fezes	
Ex. apos enriquecimento	Não se observam ovos, quistos ou parasitas
Exame microscópico das fezes	
Pesquisa de leucócitos	Positivo
Pesquisa de eritrócitos	Positivo
Exame micológico das fezes	
Direto	Alguns elementos leveduriformes
Cultural	<i>Candida sp.</i>
Coprocultura	
Exame bacteriológico	
Direto	Frequentes PMNs e RCBs; Equilíbrio flora Gram - e Gram +
<i>Salmonella sp.</i>	Negativo
<i>Shigella sp.</i>	Negativo
<i>Campylobacter sp.</i>	Negativo

7.3 Anexo III – Resultados das Análises do Caso Clínico Pneumonia

Pneumocócica

Hematologia	26/03	28/03	29/03	31/03	Unidades	Valores Ref.
Hemograma						
Eritrograma						
Hemoglobina	12.6	11.6	10.8	12.5	g/dL	12.0-15.0
Eritrócitos	4.36	4.00	3.70	4.27	$\times 10^6/\mu\text{l}$	3.80-4.80
Hematócrito	37.8	34.3	32.0	36.5	%	36.0-46.0
VGM	86.7	85.6	86.5	85.5	fl	80.0-97.0
HGM	28.9	29.0	29.2	29.3	pg	27.0-32.0
CMHG	33.3	33.8	33.8	34.3	g/dl	11.6-14.0
RDW	12.2	12.3	12.3	12.0	%	11.6-14.0
Leucograma						
Leucócitos	9.4	18.2	10.2	7.0	$\times 10^3/\mu\text{l}$	4.0-10.0
Neutrófilos	88(8.27)	80.2(14.59)	69.7(7.07)	44.9(3.16)	%	40-80
Eosinófilos	0.1(0.01)	0.5(0.09)	0.9(0.09)	2.7(0.19)	%	1-6
Basófilos	0.5(0.05)	0.2(0.04)	0.5(0.05)	1.4(0.10)	%	0-2
Linfócitos	6.4(0.60)	11.2(2.04)	20.8(2.11)	38.1(2.68)	%	20-40
Monócitos	5.0(0.47)	7.9(1.44)	8.1(0.82)	12.9(0.91)	%	2-10
Trombocitograma						
Plaquetas	299	324	294	351	$\times 10^3/\mu\text{l}$	150-400
Patologia Molecular						26/03
Biologia Molecular						
Pesquisa SARS-CoV-2						
Método: PCR em tempo real						
Amostra	Exsudado nasofaríngeo					
SARS-CoV-2	Negativo					

Patologia Química	26/03	28/03	29/03	31/03	Unidades	Valores de Ref.
Metabolismo dos Hidratos de Carbono						
Glicémia	_____	70	_____	_____	mg/dl	70-110
Proteínas						
PCR	4.533	14.080	17.455	4.261	mg/dl	0.050-1
Função Renal						
Urémia	29	14	10	15	mg/dl	<50
Creatinémia	0.60	0.57	0.45	0.44	mg/dl	0.55-1.02
Enzimologia						
LDH	141	139	_____	_____	U/l	81-234
CK Total	55	_____	_____	_____	U/l	26-192
Função Hepato-Biliar						
AST	12	11	_____	40	U/l	15-37
ALT	19	14	_____	36	U/l	14-59
GGT	17	_____	_____	25	U/l	5-55
ALP	63	_____	_____	62	U/l	46-116
Bilirrubinémia total	0.42	_____	_____	_____	mg/dl	0.2-1
Bilirrubinémia direta	0.13	_____	_____	_____	mg/dl	0-0.2
Metabolismo Fosfo-Cálcico						
Cálcio ionizado	_____	_____	_____	4.76	mg/dl	4.64-5.28
Magnesiémia	_____	_____	_____	2.2	mg/dl	1.8-2.4
Fosfatémia	_____	_____	_____	4.2	mg/dl	2.5-4.9
Equilíbrio Hidroelectrolítico						
Natrémia	135.0	141.0	140.0	136.0	mmol/l	136-145
Caliémia	3.2	2.8	3.7	3.9	mmol/l	3.5-5.1
Clorémia	100.0	107.0	106.0	101.0	mmol/l	98-107

Patologia Química	26/03	26/03	Unidades	Valores de Ref.
Mioglobina sérica	12.0	7.0	ng/ml	10.0-46.0
Troponina I cardíaca (cTn I – hs)	<2	3	ng/l	<19
Patologia Química	26/03	Unidades	Valores de Referência	
Procalcitonina	6.50	ng/ml	Diag. Infecção Sistêmica:	
			Ausência de infecção: <0.05	
			Infecções localizadas: 0.05-0.5	
			Possível infecção sistêmica: 0.5-2.0	
			Infecções sistêmicas: 2.0-10.0	
			Infecções bacterianas graves (sépsis): >10.0	
			Diag. Diferencial Inf. TRI:	
			Ausência infecção: <0.1	
			Inf. Bacteriana Pouco provável: 0.1-0.25	
			Possível infecção bacteriana: 0.25-0.5	
			Presença de infecção bacteriana: >0.5	

Imunoserologia	26/03	27/03
Pesquisa Antígeno Vírus Influenza A+B		
Amostra	Exsudado nasofaríngeo	_____
Vírus Influenza A	Positivo	_____
Vírus Influenza B	Positivo	_____
Pesquisa do Antígeno da <i>Legionella pneumophila</i> (sgI)		
Resultado	_____	Negativo
Pesquisa do Antígeno. da <i>Streptococcus pneumoniae</i> na urina		
Resultado	_____	Positivo

Patologia Química	27/03	Unidades	Valores de Referência
Lactato	1.19	mmol/l	0.50-1.60
Gasimetria			
Ácido-Base 37°C			
pH	7.418		7.350-7.450
pCO₂	36.8	mmHg	32.0-45.0
pO₂	66.8	mmHg	75.0-100.0
HCO₃^{-act}	23.8	mmol/l	
Estado do oxigênio 37°C			
sO₂	93.4	%	92.0-98.5
BE(B)	-0.5	mmol/l	
ctCO₂	24.9	mmol/l	
Gap aniônico	8.0	mmol/l	

Microbiologia	29/03
Ex. Bacteriológico de Urina Asséptica	
Sedimento	
Células	Raras
Leucócitos	1-5/campo
Eritrócitos	0-3/campo
Exame Bacteriológico	
Gram	Aparentemente amicrobiano
Cultural	Negativo

Imunoserologia	31/03	Valores de Referência
Marcadores do vírus da imunodeficiência humana		
Anticorpo HIV 1/2	Não Reativo	Não Reativo: <1.0
		Reativo: ≥1.0

7.4 Anexo IV – Resultados das Análises do Caso Clínico Sepsis

Hematologia	23/03	25/03	27/03	28/03	Unidades	Valores de Referência
Hemograma						
Eritrograma						
Hemoglobina	10.2	8.7	9.0	9.6	g/dL	12.0-15.0
Eritrócitos	3.37	2.89	3.03	3.15	$\times 10^6/\mu\text{l}$	3.80-4.80
Hematócrito	32.0	26.9	27.8	28.4	%	36.0-46.0
VGM	95.0	93.1	91.7	90.2	fl	80.0-97.0
HGM	30.3	30.1	29.7	30.5	pg	27.0-32.0
CMHG	31.9	32.3	32.4	33.8	g/dl	11.6-14.0
RDW	16.2	16.7	16.3	16.2	%	11.6-14.0
Leucograma						
Leucócitos	15.9	17.8	10.8	9.3	$\times 10^3/\mu\text{l}$	4.0-10.0
Neutrófilos	91.5(14.53)	77.5(13.8)	62.8(6.76)	55(5.12)	%	40-80
Eosinófilos	0.1(0.02)	0.4(0.07)	1.0(0.11)	2.2(0.2)	%	1-6
Basófilos	0.3(0.05)	0.2(0.04)	0.2(0.02)	0.3(0.03)	%	0-2
Linfócitos	6.9(1.10)	12(2.14)	26.5(2.85)	30.8(2.86)	%	20-40
Monócitos	1.2(0.19)	9.9(1.76)	9.5(1.02)	11.7(1.09)	%	2-10
Trombocitograma						
Plaquetas	279	184	240	267	$\times 10^3/\mu\text{l}$	150-400

Patologia Química	23/03	25/03	27/03	28/03	Unidades	Valores de Referência
Metabolismo dos Hidratos de Carbono						
Glicemia	137	_____	_____	_____	mg/dl	70-110
Proteínas						
Albuminemia	3.5	_____	_____	_____	g/dl	3.4-5.0
PCR	8.419	22.369	11.453	8.197	mg/dl	0.050-1
Função Renal						
Urémia	113	144	86	79	mg/dl	<50
Creatinemia	1.53	2.00	1.19	1.04	mg/dl	0.55-1.02
Enzimologia						
Desidrogenase Lática	_____	_____	270	169		
Função Hepato-Biliar						
AST	45	26	175	59	U/l	15-37
ALT	45	32	145	92	U/l	14-59
GGT	64	52	597	452	U/l	5-55
ALP	65	51	277	208	U/l	46-116
Bilirrubinemia total	0.54	0.24	_____	0.30	mg/dl	0.2-1
Bilirrubinemia direta	0.13	0.11	_____	0.12	mg/dl	0-0.2
Função Pancreática						
Amilasemia	_____	_____	_____	28	U/l	25-115
Metabolismo Fosfo-Cálcico						
Calcemia	9.0	_____	_____	_____	mg/dl	8.5-10.1
Equilíbrio Hidroelectrolítico						
Natremia	135	137	137	142	mmol/l	136-145
Caliemia	4.6	3.7	3.9	4.5	mmol/l	3.5-5.1
Cloremia	98.0	102	103	109	mmol/l	98-107

Patologia Química	23/03	26/03	Unidades	Valores de referência
Líquidos orgânicos				
Análise sumária de urina				
pH	6.0	6.5		
Densidade	1.005	1.010		1.010-1.025
Nitritos	Negativo	Negativo		
Proteínas	10	20	mg/dl	≤20
Glicose	500	50	mg/dl	
Corpos cetônicos	Negativo	Negativo	mg/dl	
Urobilinogénio	Negativo	Negativo		
Bilirrubina	Negativo	Negativo	mg/dl	
Hemoglobina	0.03	0.06	mg/dl	
Leucócitos	Negativo	Negativo		
Sedimento urinário				
Células epiteliais	Raras	Raras		
Leucócitos	1-5/campo	1-5/campo		
Eritrócitos	4-6/campo	0-3/campo		
Microbiologia				
Exame bacteriológico de urina asséptica				
Sedimento				
Células	Raras	Raras		
Leucócitos	1-5/campo	1-5/campo		
Eritrócitos	4-6/campo	0-3/campo		
Exame bacteriológico				
Gram	Aparentemente amicrobiano	Aparentemente amicrobiano		
Cultural	negativo	Negativo		

Patologia Molecular	23/03	28/03
Biologia Molecular		
Pesquisa SARS-CoV-2		
Método: PCR em tempo real		
Amostra	Exsudado nasofaríngeo	Exsudado nasofaríngeo
SARS-CoV-2	Negativo	Negativo

Patologia	23/03	Unidades	Valores de Ref.
Química			
Metabolismo dos hidratos de carbono			
Lactato	0.93	mmol/l	0.50-1.60
Gases e pH do sangue			
Gasimetria			
Ácido-Base 37°C			
pH	7.508		7.350-7.450
pCO ₂	30.9	mmHg	32.0-45.0
pO ₂	45.6	mmHg	75.0-100.00
HCO ³⁻ -act	24.5	mmol/l	20.0-26.0
Estado do oxigénio 37°C			
sO ₂	86.0	%	92.0-98.5
BE(B)	1.7	mmol/l	-3.0-3.0
ctCO ₂	25.5	mmol/l	24.0-30.0
Gap Aniónico	14.0	mmol/l	
Observações	Temperatura 38.2 – pH(T):7.49 pCO ₂ (T):32.5 pO ₂ (T):49.7		

Imunoserologia	23/03
Pesquisa Antígeno Vírus Influenza A+B	
Amostra	Exsudado nasofaríngeo
Vírus Influenza A	Negativo
Vírus Influenza B	Negativo

Microbiologia	Colheita 24/03 dado a 26/03
Pesquisa MRSA (exs. Axilar)	
Exame bacteriológico	
Cultural	Negativo para <i>Staphylococcus aureus</i> metilina resistente.
Pesquisa MRSA (exs. Nasal)	
Exame bacteriológico	
Cultural	Negativo para <i>Staphylococcus aureus</i> metilina resistente.

Microbiologia	Pedido 23/03 dado a 25/03
Hemocultura – 2 amostras aeróbias positivaram a 25/03	
Exame bacteriológico	
Gram	Cocos de Gram positivos
Cultural aeróbio	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Antibiograma	Pedido a 23/03 dado a 27/03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Sensível	Amoxicilina/Ac. Clavulânico Ampicilina Cefotaxima: cefalosporina de 3 ^a geração Ceftriaxona: cefalosporina de 3 ^a geração Levofloxacina Moxifloxacina Trimetoprim/Sulfametoxazol
Intermédio	Benzilpenicilina
Resistente	Clindamicina Eritromicina

7.5 Anexo V – Resultados das Análises do Caso Clínico Linfoma da Zona Marginal

Hematologia	20/06/2020	Unidades	Valores de Referência
Hemograma			
Eritrograma			
Hemoglobina	12.6	g/dl	12-15
Eritrócitos	4.05	$\times 10^6/\mu\text{l}$	3.8-4.8
Hematócrito	37.4	%	26.0-46.0
VGM	92.3	fl	80.0-97.0
HGM	31.1	pg	27.0-32.0
CMHG	33.7	g/dl	32.0-36.0
RDW	14.0	%	11.6-14.0
Leucograma			
Leucócitos	20.5	$\times 10^3/\mu\text{l}$	4.0-10.0
Neutrófilos	21.2(4.34)	%	40-80
Eosinófilos	0.9(0.18)	%	1-6
Basófilos	0.2(0.04)	%	0-2
Linfócitos	75(15.34)	%	20-40
Monócitos	2.7(0.55)	%	2-10
Trombocitograma			
Plaquetas	151	$\times 10^3/\mu\text{l}$	150-400
Hemóstase			
TP	11.1	segundos	10.30-12.80
INR	0.99	Intervalo terapêutico: 2.0-3.5	
aPTT	26.00	segundos	23.0-31.90

Patologia Química	20/06/2020	Unidades	Valores de Referência
Proteínas			
PCR	0.089	mg/dl	0.050-1.000
Função Renal			
Urémia	87	mg/dl	<50
Creatinémia	1.07	mg/dl	0.55-1.02
Enzimologia			
LDH	260	U/l	81-234
CK Total	80	U/l	26-192
Função Hepato-Biliar			
AST	30	U/l	15-37
ALT	38	U/l	14-59
GGT	22	U/l	5-55
ALP	72	U/l	46-116
Equilíbrio Hidroelectrolítico			
Ionograma sérico			
Natrémia	138.0	mmol/l	136.0-145.0
Caliémia	4.6	mmol/l	3.5-5.1
Clorémia	106.0	mmol/l	98.0-107.0

Hematologia	19/04/2021	Unidades	Valores de Referência
Hemograma			
Eritrograma			
Hemoglobina	11.5	g/dl	12-15
Eritrócitos	3.76	$\times 10^6/\mu\text{l}$	3.8-4.8
Hematócrito	35.7	%	26.0-46.0
VGM	94.9	fl	80.0-97.0
HGM	30.6	pg	27.0-32.0
CMHG	32.2	g/dl	32.0-36.0
RDW	14.1	%	11.6-14.0
Leucograma			
Leucócitos	28.0	$\times 10^3/\mu\text{l}$	4.0-10.0
Neutrófilos	12(3.35)	%	40-80
Eosinófilos	0.8(0.22)	%	1-6
Basófilos	0.3(0.08)	%	0-2
Linfócitos	85.5(23.9)	%	20-40
Monócitos	1.4(0.39)	%	2-10
Trombocitograma			
Plaquetas	155	$\times 10^3/\mu\text{l}$	150-400
Reticulócitos	2.3	%	0.5-1.5
Hemoglobina Reticulocitária	34.9	pg	32.1-38.8
Morfologia do SP			
Série Eritocitária	Sem alterações citomorfológicas dignas de referência.		
Série Leucocitária	Leucocitose com linfocitose confirmada em esfregaço de sangue periférico, com linfócitos majoritariamente pequenos e maduros. Observam-se alguns a frequentes linfócitos atípicos de tamanho pequeno a médio e núcleo maduro e irregular. Observam-se muito raras manchas nucleares. Sem outras alterações citomorfológicas dignas de referência.		
Série Plaquetária	Sem alterações citomorfológicas dignas de referência.		
Maturação Megaloblástica			
Vitamina B12	566	pg/ml	211.0-911.0
Ácido Fólico	10.5	ng/ml	>5.4
Metabolismo do Ferro			
CTFF	399	$\mu\text{g}/\text{dl}$	291-430
Transferrina	237.0	mg/dl	250.0-380.0
Sideremia	66	$\mu\text{g}/\text{dl}$	50-170
Índice Saturação da Transferrina	19	%	15-50
Hemóstase			
TP	10.6	segundos	10.30-12.80
INR	0.98	Intervalo terapêutico: 2.0-3.5	
aPTT	22.70	segundos	23.0-31.90

Hematologia	19/04/2021
Imunofenotipagem – Síndromas Linfoproliferativas	
Estudo Imunofenotípico dos linfócitos	
Produto	Sangue Periférico
Celularidade	O estudo Imunofenotípico revelou a presença de $26,53 \times 10^3/\mu\text{l}$ leucócitos, dos quais $3,45 \times 10^3/\mu\text{l}$ (13%) de neutrófilos, $0,93 \times 10^3/\mu\text{l}$ (3,5%) de monócitos, $21,83 \times 10^3/\mu\text{l}$ (82,3%) de linfócitos, $0,21 \times 10^3/\mu\text{l}$ (0,80%) de eosinófilos e $0,05 \times 10^3/\mu\text{l}$ (0,20%) de basófilos.
Fenotipagem dos Linfócitos T	No total dos linfócitos detetaram-se 14,48% de linfócitos T (17,59% dos linfócitos) em que 69,83% eram CD4+; 27,90% eram CD8+; 1,12% eram CD4+CD8+ e 1.15% eram CD4-CD8-. Células T com uma intensidade de expressão normal dos recetores: CD3, CD4, CD5, CD8, CD45 e CD56.
Fenotipagem dos Linfócitos B	No total dos linfócitos detetaram-se 65,63% de linfócitos B (79,74% dos linfócitos) de dimensões médias inferiores à dos T (DMT/DMB=1.06), dos quais 0.56% expressavam cadeias lambda das imunoglobulinas de superfície com intensidade normal e 99.94% eram monoclonais para as cadeia kappa das imunoglobulinas de superfície e apresentavam o seguinte imunofenotípico: CD5-, CD10-, CD19+ homogéneo, CD20 positivo homogéneo, CD22 positivo homogéneo, CD23-, CD38-, CD43-, CD79b+ homogéneo, CD81+ homogéneo, CD103-, CD200 heterogéneo de + a -, CD305 heterogéneo de + a -, IgM-, cadeia kappa das imunoglobulinas de superfície +, cadeia lambda das imunoglobulinas de superfícies negativas.
Fenotipagem dos Linfócitos NK	No total dos linfócitos detetaram-se 2.20% de linfócitos NK (2.67% dos linfócitos). Células NK com uma intensidade normal dos recetores CD8, CD45 e CD56.
Fenotipagem dos Granulócitos Neutrófilos	Todos os neutrófilos expressavam CD10, recetor expresso normalmente nas células maduras.
Conclusão	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de uma população de células B ($17,31 \times 10^3/\mu\text{l}$) de dimensões inferiores às das células T, monoclonais para as cadeias kappa das imunoglobulinas de superfície, sugerindo a presença de uma síndrome linfoproliferativo B com imunofenotípico sugestivo de Linfoma B da Zona Marginal. • Linfocitose T=$3,84 \times 10^3/\mu\text{l}$ (VR: $0,7-2,8 \times 10^3/\mu\text{l}$) aparentemente reativa; • Linfócitos NK dentro dos valores de referência e com uma expressão normal dos recetores estudados.

Patologia Química	19/04/2021	Unidades	Valores de Referência
Metabolismo dos hidratos de carbono			
Glicémia Pós-Prandial			
Glicémia basal	110	mg/dl	70-110
-Glicémia (2ª amostra)	116	mg/dl	
Proteínas			
Eletroforese das proteínas séricas			
Proteínas totais séricas	8.6	g/dl	6.4-8.2
Albumina	4.81	g/dl	3.57-5.42
α-1-globulinas	0.29	g/dl	0.18-0.40
α-2-globulinas	0.74	g/dl	0.45-0.97
β-1-globulinas	0.39	g/dl	0.30-0.59
β-2-globulinas	0.27	g/dl	0.20-0.53
γ-globulinas	2.05	g/dl	0.71-1.54
Rel. Albumina/Globulinas	1.28	g/dl	1.20-2.50
β-2-microglobulina	5.839	μg/dl	0.607-2.295
Metabolismo Purínico			
Uricémia	7.3	mg/dl	2.6-6.0
Enzimologia			
Desidrogenase Láctica	355	U/l	81-234
Função Hepato-Biliar			
AST	26	U/l	15-37
ALT	30	U/l	14-59
GGT	18	U/l	5-55
ALP	82	U/l	46-116
Bilirrubinas			
Bilirrubinémia Total	0.43	mg/dl	0.20-1.00
Bilirrubinémia Direta	0.11	mg/dl	0.00-0.20
Bilirrubinémia Indireta	0.32	mg/dl	0.20-0.80

Imunologia	19/04/2021	Unidades	Valores de Referência
Imunoglobulinas			
Imunoglobulinas séricas			
IgA	43.87	mg/dl	40-350
IgM	37.63	mg/dl	50-300
IgG	2271.42	mg/dl	650-1600

Hematologia	06/08/2021	Unidades	Valores de Referência
Hemograma			
Eritrograma			
Hemoglobina	11.2	g/dl	12-15
Eritrócitos	3.61	$\times 10^6/\mu\text{l}$	3.8-4.8
Hematócrito	34.2	%	26.0-46.0
VGM	94.7	fl	80.0-97.0
HGM	31.0	pg	27.0-32.0
CMHG	32.8	g/dl	32.0-36.0
RDW	14.0	%	11.6-14.0
Leucograma			
Leucócitos	25.7	$\times 10^3/\mu\text{l}$	4.0-10.0
Neutrófilos	12.1(3.10)	%	40-80
Eosinófilos	2.0(0.51)	%	1-6
Basófilos	0.3(0.08)	%	0-2
Linfócitos	82.6(21.19)	%	20-40
Monócitos	3.0(0.77)	%	2-10
Trombocitograma			
Plaquetas	150	$\times 10^3/\mu\text{l}$	150-400
Reticulócitos	2.7	%	0.5-1.5
Hemoglobina Reticulocitária	33.8	pg	32.1-38.8
Maturação Megaloblástica			
Vitamina B12	710.0	pg/ml	211.0-911.0
Ácido Fólico	8.7	ng/ml	>5.4
Metabolismo do Ferro			
Ferritina	131.5	ng/dl	30.0-340.0
Índice Saturação da Transferrina	20	%	15-50
Hemóstase			
TP	11.40	segundos	10.30-12.80
INR	1.07	Intervalo terapêutico:	2.0-3.5
aPTT	23.80	segundos	23.0-31.90

Patologia Química	06/08/2021	Unidades	Valores de Referência
Proteínas			
Eletroforese das proteínas urinárias			
Proteínas totais urinárias			
Proteinúria de 24 horas	0.19	g/24 horas	<0.15
Relatório	Proteinúria predominantemente composta por Albumina (proteinúria seletiva glomerular), com algum componente tubular.		
β-2-microglobulina	6.571	µg/dl	0.607-2.295
Metabolismo Purínico			
Uricemia	5.4	mg/dl	2.6-6.0
Enzimologia			
Desidrogenase Láctica	391	U/l	81-234
Função Hepato-Biliar			
Bilirrubinas			
Bilirrubinemia Total	0.52	mg/dl	0.20-1.00
Bilirrubinemia Direta	0.12	mg/dl	0.00-0.20
Bilirrubinemia Indireta	0.40	mg/dl	0.20-0.80
Líquidos Orgânicos			
Análise Sumária de Urina			
pH	6.0		
Densidade	1.013		1.010-1.025
Nitritos	Negativo	mg/dl	
Proteínas	Negativo	mg/dl	≤20
Glicose	Negativo	mg/dl	
Corpos Cetônicos	Negativo		
Urobilinogênio	Negativo	mg/dl	
Bilirrubina	Negativo	mg/dl	
Hemoglobina	Negativo		
Leucócitos	Negativo		
Sedimento Urinário			
Células Epiteliais	Raras		
Leucócitos	1-5/campo		
Eritrócitos	0-3/campo		

Imunologia	06/08/2021	Unidades	Valores de Referência
Imunoglobulinas			
Imunoglobulinas séricas			
IgA	40.80	mg/dl	40-350
IgM	28.70	mg/dl	50-300
IgG	2981.03	mg/dl	650-1600
Cadeias Leves Séricas			
Cadeias leves κ	997.9	mg/dl	170.0-370.0
Cadeias leves λ	43.8	mg/dl	90.0-210.0
Razão κ/λ	22.78		1.35-2.65
Cadeias Leves (Urina)			
Cadeias κ	0.96	mg/dl	≤0.71
Cadeias λ	<0.35	mg/dl	≤0.39
Razão κ/λ	2.743		0.750-4.500

Hematologia	13/08/2021
Mielograma	
Amostra	Esfregaço com poucos grumos
Hipótese diagnóstica	Linfoma da Zona Marginal com gamapatia monoclonal IgG κ
Celularidade	Aumentada
Megacariócitos	Em número insuficiente para uma correta avaliação
Razão Mieloide/Eritroide	Não avaliável
Estudo Citomorfológico	
Serie eritroide	11.3%
Eritroblastos	11.3%
Serie mieloide	9.8%
Mieloblastos	0.0%
Promielócitos	0.0%
Mielócitos	0.5%
Metamielócitos	1.8%
Neutrófilos (bastonetes e segmentados)	5.7%
Eosinófilos	1.0%
Basófilos	0.0%
Monócitos	0.8%
Serie linfoide	78.8%
Linfócitos	78.5%
Plasmócitos	0.3%
Comentários	Fez-se uma contagem diferencial em 600 células. Observaram-se aproximadamente 78.5% de linfócitos pequenos e morfologia madura com citoplasma escasso a ausente.
Conclusões	O número reduzido de eritroblastos, serie mieloide e megacariócitos é sugestivo de amostra contaminada com sangue periférico. Mielograma não totalmente conclusivo para esclarecimento diagnóstico por amostra não representativa da medula óssea. A complementar com os dados histológicos e imunofenotípicos da medula óssea.

Hematologia	10/11/2021	Unidades	Valores de Referência
Hemograma			
Eritrograma			
Hemoglobina	10.0	g/dl	12-15
Eritrócitos	3.22	$\times 10^6/\mu\text{l}$	3.8-4.8
Hematócrito	30.8	%	26.0-46.0
VGM	95.7	fl	80.0-97.0
HGM	31.1	pg	27.0-32.0
CMHG	32.5	g/dl	32.0-36.0
RDW	14.6	%	11.6-14.0
Observações	Eritroblastos (1/100 leucócitos)		
Leucograma			
Leucócitos	45.5	$\times 10^3/\mu\text{l}$	4.0-10.0
Neutrófilos	6.6(3.00)	$\%(\times 10^3/\mu\text{l})$	40-80()
Eosinófilos	0.6(0.27)	$\%(\times 10^3/\mu\text{l})$	1-6()
Basófilos	0.5(0.23)	$\%(\times 10^3/\mu\text{l})$	0-2()
Linfócitos	88.4(40.18)	$\%(\times 10^3/\mu\text{l})$	20-40()
Monócitos	3.9(1.77)	$\%(\times 10^3/\mu\text{l})$	2-10()
Exame Morfológico do SP	Leucocitose confirmada em esfregaço de sangue periférico. Linfocitose confirmada em esfregaço de sangue periférico, com linfócitos maioritariamente pequenos e maduros e alguns linfócitos médios e raros grandes; alguns linfócitos com o núcleo de contorno irregular, dos quais alguns com nucléolo mais ou menos perceptível e hiperbasofilia citoplasmática. Não se observaram manchas nucleares. Sem outras alterações citomorfológicas dignas de referência.		
Trombocitograma			
Plaquetas	168	$\times 10^3/\mu\text{l}$	150-400
Reticulócitos	3.0	%	0.5-1.5
Hemoglobina Reticulocitária	36.8	pg	32.1-38.8

Patologia Química	10/11/2021	Unidades	Valores de Referência
Proteínas			
Eletrforese das proteínas séricas			
Proteínas totais séricas	9.3	g/dl	6.4-8.2
Albumina	4.77	g/dl	3.57-5.42
α-1-globulinas	0.27	g/dl	0.18-0.40
α-2-globulinas	0.68	g/dl	0.45-0.97
β-1-globulinas	0.38	g/dl	0.30-0.59
β-2-globulinas	0.25	g/dl	0.20-0.53
γ-globulinas	2.96	g/dl	0.71-1.54
Rel. Albumina/Globulinas	1.05	g/dl	1.20-2.50
Albuminemia	3.9	g/dl	3.4-5.0
β-2-microglobulina	8.489	µg/dl	0.607-2.295
Metabolismo Purínico			
Uricemia	6.4	mg/dl	2.6-6.0
Função Renal			
Urémia	90	mg/dl	<50
Creatinemia	1.30	mg/dl	0.55-1.02
Enzimologia			
Desidrogenase Láctica	463	U/l	81-234
Função Hepato-Biliar			
AST	33	U/l	15-37
ALT	27	U/l	14-59
GGT	19	U/l	5-55
ALP	91	U/l	46-116
Bilirrubinas			
Bilirrubinemia Total	0.40	mg/dl	0.20-1.00
Bilirrubinemia Direta	0.10	mg/dl	0.00-0.20
Bilirrubinemia Indireta	0.30	mg/dl	0.20-0.80
Metabolismo Fosfo-Cálcico			
Cálcio ionizado	4.62	mg/dl	4.64-5.28
Líquidos Orgânicos			
Análise Sumária de Urina			
pH	6.0		
Densidade	1.008		1.010-1.025
Nitritos	Negativo		
Proteínas	Negativo	mg/dl	≤20
Glicose	Negativo	mg/dl	
Corpos Cetônicos	Negativo	mg/dl	
Urobilinogênio	Negativo		
Bilirrubina	Negativo	mg/dl	
Hemoglobina	Negativo	mg/dl	
Leucócitos	Negativo		
Sedimentos Urinário			
Células epiteliais	Raras		
Leucócitos	1-5/campo		
Eritrócitos	0-3/campo		

Imunoglobulinas	10/11/2021	Unidades	Valores de Referência
Imunoglobulinas Séricas			
IgA	39.86	mg/dl	40-350
IgM	33.56	mg/dl	50-300
IgG	3336.58	mg/dl	650-1600
Cadeias Leves Séricas			
Cadeias leves κ	1005.1	mg/dl	170.0-370.0
Cadeias leves λ	33.6	mg/dl	90.0-210.0
Razão κ/λ	29.91		1.35-2.65
Cadeias Leves (Urina)			
Cadeias κ	2.70	mg/dl	≤0.71
Cadeias λ	<0.35	mg/dl	≤0.39
Razão κ/λ	7.714		0.750-4.500
Cadeias Leves Livres Séricas			
Cadeias κ	1146.28	mg/l	3.30-19.40
Cadeias λ	9.27	mg/l	5.71-26.30
Razão κ/λ	123.655		0.260-1.650

Hematologia	03/12/2021	Unidades	Valores de Referência
Hemograma			
Eritrograma			
Hemoglobina	10.0	g/dl	12-15
Eritrócitos	3.23	×10 ⁶ /μl	3.8-4.8
Hematócrito	30.7	%	26.0-46.0
VGM	95.0	fl	80.0-97.0
HGM	31.0	pg	27.0-32.0
CMHG	32.6	g/dl	32.0-36.0
RDW	14.4	%	11.6-14.0
Leucograma			
Leucócitos	35.0	×10 ³ /μl	4.0-10.0
Neutrófilos	8.1(2.83)	%	40-80
Eosinófilos	0.8(0.28)	%	1-6
Basófilos	0.5(0.17)	%	0-2
Linfócitos	86.0(30.08)	%	20-40
Monócitos	4.6(1.61)	%	2-10
Trombocitograma			
Plaquetas	153	×10 ³ /μl	150-400
Reticulócitos	3.2	%	0.5-1.5
Hemoglobina Reticulocitária	37.6	pg	32.1-38.8
Maturação Megaloblástica			
Vitamina B12	621.0	pg/ml	211.0-911.0
Ácido Fólico	5.8	ng/ml	>5.4
Metabolismo do Ferro			
Ferritina	136.9	ng/dl	30.0-340.0
Índice Saturação da Transferrina	22	%	15-50

Patologia Química	03/12/2021	Unidades	Valores de Referência
Função Renal			
Urémia	89	mg/dl	<50
Creatinemia	1.30	mg/dl	0.55-1.02
Enzimologia			
Desidrogenase Lática	441	U/l	81-234
Função Hepato-Biliar			
Bilirrubinas			
Bilirrubinemia Total	0.46	mg/dl	0.20-1.00
Bilirrubinemia Direta	0.11	mg/dl	0.00-0.20
Bilirrubinemia Indireta	0.35	mg/dl	0.20-0.80

Hematologia	14/01/2022	Unidades	Valores de Referência
Hemograma			
Eritrograma			
Hemoglobina	9.7	g/dl	12-15
Eritrócitos	3.11	$\times 10^6/\mu\text{l}$	3.8-4.8
Hematócrito	30.0	%	26.0-46.0
VGM	96.5	fl	80.0-97.0
HGM	31.2	pg	27.0-32.0
CMHG	32.3	g/dl	32.0-36.0
RDW	14.5	%	11.6-14.0
Observações	Anemia normocítica. Rouleaux eritocitário.		
Leucograma			
Leucócitos	34.2	$\times 10^3/\mu\text{l}$	4.0-10.0
Neutrófilos	8.4(2.88)	%	40-80
Eosinófilos	1.5(0.51)	%	1-6
Basófilos	0.6(0.21)	%	0-2
Linfócitos	87.2(29.85)	%	20-40
Monócitos	2.3(0.79)	%	2-10
Exame Morfológico do SP	Linfocitose confirmada em esfregaço de sangue periférico, com linfócitos maioritariamente pequenos e maduros. Não foram observadas sombras nucleares. Raros linfócitos médios e grandes, com relação núcleo/citoplasma elevada e hiperbasofilia citoplasmática. Não se observaram outras alterações citomorfológicas dignas de referência.		
Trombocitograma			
Plaquetas	150	$\times 10^3/\mu\text{l}$	150-400
Observações	Não foram observados agregados.		
Reticulócitos	2.9	%	0.5-1.5
Hemoglobina Reticulocitária	37.7	pg	32.1-38.8
Maturação Megaloblástica			
Ácido Fólico	182.8	ng/ml	>5.4
Metabolismo do Ferro			
Ferritina	119.9	ng/ml	30.0-340.0
Índice Saturação da Transferrina	19	%	15-50
Hemóstase			
Tempo de Protrombina (TP)	11.20	segundos	10.30-12.80
INR	1.06	Intervalo Terapêutico: 2.0-3.5	
aPTT	25.30	segundos	23.0-31.90

Patologia Química	14/01/2022	Unidades	Valores de Referência
Proteínas			
Eletroforese das proteínas séricas			
Proteínas totais séricas	9.6	g/dl	6.4-8.2
Albumina	4.58	g/dl	3.57-5.42
α-1-globulinas	0.27	g/dl	0.18-0.40
α-2-globulinas	0.72	g/dl	0.45-0.97
β-1-globulinas	0.38	g/dl	0.30-0.59
β-2-globulinas	0.26	g/dl	0.20-0.53
γ-globulinas	3.39	g/dl	0.71-1.54
Rel. Albumina/Globulinas	0.91	g/dl	1.20-2.50
β-2-microglobulina	7.943	μg/dl	0.607-2.295
Metabolismo Purínico			
Uricémia	7.7	mg/dl	2.6-6.0
Função Renal			
Urémia	94	mg/dl	<50
Enzimologia			
Desidrogenase Láctica	450	U/l	81-234
Função Hepato-Biliar			
Bilirrubinas			
Bilirrubinémia Total	0.43	mg/dl	0.20-1.00
Bilirrubinémia Direta	0.09	mg/dl	0.00-0.20
Bilirrubinémia Indireta	0.34	mg/dl	0.20-0.80
Equilíbrio Hidroelectrolítico			
NaTrémia	135.0	mmol/l	136.0-145.0
Caliémia	4.2	mmol/l	3.5-5.1
Clorémia	103.0	mmol/l	98.0-107.0
Eixo Hipófiso-Tiroideu			
TSH	2.727	mUI/l	0.350-5.500
FT4	1.30	ng/dl	0.80-1.76
Líquidos Orgânicos			
Análise Sumária de Urina			
pH	5.5		
Densidade	1.005		1.010-1.025
Nitritos	Negativo		
Proteínas	Negativo	mg/dl	≤20
Glicose	Negativo	mg/dl	
Corpos Cetônicos	Negativo	mg/dl	
Urobilinogénio	Negativo		
Bilirrubina	Negativo	mg/dl	
Hemoglobina	Negativo	mg/dl	
Leucócitos	Negativo		
Sedimentos Urinário			
Células epiteliais	Raras		
Leucócitos	1-5/campo		
Eritrócitos	0-3/campo		

Imunologia	14/01/2022	Unidades	Valores de Referência
Imunoglobulinas			
Imunoglobulinas Séricas			
IgA	34.50	mg/dl	40-350
IgM	33.00	mg/dl	50-300
IgG	3836.00	mg/dl	650-1600
Cadeias Leves Séricas			
Cadeias leves κ	1220.3	mg/dl	170.0-370.0
Cadeias leves λ	31.4	mg/dl	90.0-210.0
Razão κ/λ	38.86		1.35-2.65
Cadeias Leves (Urina)			
Cadeias κ	4.09	mg/dl	≤0.71
Cadeias λ	<0.35	mg/dl	≤0.39
Razão κ/λ	11.686		0.750-4.500

Hematologia	16/02/2022	Unidades	Valores de Referência
Hemograma			
Eritrograma			
Hemoglobina	9.2	g/dl	12-15
Eritrócitos	2.96	×10 ⁶ /μl	3.8-4.8
Hematócrito	28.6	%	26.0-46.0
VGM	96.6	fl	80.0-97.0
HGM	31.1	pg	27.0-32.0
CMHG	32.2	g/dl	32.0-36.0
RDW	14.1	%	11.6-14.0
Leucograma			
Leucócitos	33.4	×10 ³ /μl	4.0-10.0
Neutrófilos	9.1(3.04)	%	40-80
Eosinófilos	0.7(0.23)	%	1-6
Basófilos	0.7(0.23)	%	0-2
Linfócitos	84.4(28.18)	%	20-40
Monócitos	5.1(1.70)	%	2-10
Exame Morfológico do SP	Linfócitos majoritariamente pequenos e maduros. Alguns linfócitos de tamanho variável com relação núcleo/citoplasma elevada, alguns contornos nucleares irregulares e/ou hiperbasofilia citoplasmática. Não se observaram outras alterações citomorfológicas dignas de referência.		
Trombocitograma			
Plaquetas	145	×10 ³ /μl	150-400
Reticulócitos	3.0	%	0.5-1.5

Patologia Química	16/02/2022	Unidades	Valores de Referência
Proteínas			
Proteínas Totais Séricas	9.6	g/dl	6.4-8.2
Albuminemia	3.7	g/dl	3.4-5.0
Função renal			
Urémia	90	mg/dl	<50
Creatinemia	1.21	mg/dl	0.55-1.02
Enzimologia			
Desidrogenase Láctica	466	U/l	81-234
Função Hepato-Biliar			
Bilirrubinas			
Bilirrubinemia Total	0.35	mg/dl	0.20-1.00
Bilirrubinemia Direta	0.09	mg/dl	0.00-0.20
Bilirrubinemia Indireta	0.26	mg/dl	0.20-0.80
Biomarcadores Cardíacos			
NT-proBNP (Peptídeo Natriurético)	1441.00	pg/dl	Sem ICC: <75: <125.00 ≥75:<450.00 <hr/> Sem ICA: <300.00

Hematologia	28/02/2021
Mielograma	
Hipótese diagnóstica	Linfoma da Zona Marginal com anemia em agravamento e gamapatia monoclonal IgG κ. Avaliação da infiltração medular. Outras alterações?
Celularidade	Esfregaço com poucos grumos e com densidade celular aumentada.
Megacariócitos	Em número insuficiente para uma correta avaliação.
Estudo Citomorfológico	
Serie eritroide	6.6%
Eritroblastos	6.6%
Serie mieloide	8.8%
Mieloblastos	0.0%
Promielócitos	0.0%
Mielócitos	1.2%
Metamielócitos	1.8%
Neutrófilos (bastonetes e segmentados)	5.0%
Eosinófilos	0.4%
Basófilos	0.0%
Monócitos	0.4%
Serie linfoide	84.6%
Linfócitos	84.6%
Plasmócitos	0.0%
Comentários	Observou-se uma infiltração por 84.6% de linfócitos em geral, pequenos a médios, raros grandes, com morfologia madura, alguns com contorno nuclear irregular, raros clivados, raros com nucléolo visível e citoplasma, em geral, escasso, raramente esboçando prolongamentos citoplasmáticos. Serie mieloide (8.8%) e eritroide (6.6%) muito diminuídas.
Conclusões	Os dados do Mielograma podem ser compatíveis com o diagnóstico de neoplasia linfoide de células B maduras, a esclarecer/conjugar com os dados imunofenotípicos e histológicos da medula óssea.

Hematologia	28/02/2022
Imunofenotipagem – Síndromas Linfoproliferativas	
Estudo Imunofenotípico dos linfócitos	
Celularidade	O estudo Imunofenotípico, dos elementos hematológicos, revelou a presença de 10% de eritroblastos, 25% de neutrófilos e precursores, 2% de monócitos, 59% de linfócitos, 1% de eosinófilos, 0,08% de plasmócitos e 2,92% de blastos.
Fenotipagem dos Linfócitos B	<p>No total dos linfócitos detetaram-se 45,96% de linfócitos B (77,89% dos linfócitos) de dimensões médias inferiores à dos T (DMT/DMB=1.07), dos quais 2,07% precursores B normais, 97,80% expressavam cadeias kappa e 0,13% cadeias lambda das imunoglobulinas citoplasmáticas. As células monoclonais para as cadeias kappa das imunoglobulinas de superfície apresentavam o seguinte imunofenótipo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positivos para: CD19, CD20, CD22 de baixa expressão, CD79b, CD81, CD200 parcial, CD305 parcial; • Negativos para: CD5, CD10, CD23, CD38, CD43, CD103, IgM.
Fenotipagem dos Plasmócitos	<p>No total de células hematológicas detetaram-se 0,08% de plasmócitos com o seguinte imunofenótipo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positivos para: CD138, CD38 de expressão normal, CD19, CD45 e cadeias kappa; • Negativos para: CD56 e cadeias lambda.
Conclusão	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de uma população de células B, inferiores às das T, monoclonais para as cadeias kappa das imunoglobulinas de superfície, e com imunofenótipo sugestivo de Linfoma B da Zona Marginal. • Presença de 0,08% de plasmócitos monoclonais para as cadeias kappa das imunoglobulinas citoplasmáticas, mas CD19+ e CD38 de expressão normal (o que não sugere que sejam plasmócitos de mieloma múltiplo) antes de gamapatia monoclonal kappa. • Pelo que se sugere descartar a presença da mutação do gene MyD88 e consequentemente alteração para linfoma linfoplasmocítico.

Hematologia	24/03/2022	Unidades	Valores de Referência
Hemograma			
Eritrograma			
Hemoglobina	9.3	g/dl	12-15
Eritrócitos	3.02	$\times 10^6/\mu\text{l}$	3.8-4.8
Hematócrito	29.5	%	26.0-46.0
VGM	97.7	fl	80.0-97.0
HGM	30.8	pg	27.0-32.0
CMHG	31.5	g/dl	32.0-36.0
RDW	14.4	%	11.6-14.0
Leucograma			
Leucócitos	46.1	$\times 10^3/\mu\text{l}$	4.0-10.0
Neutrófilos	7.9(3.64)	%	40-80
Eosinófilos	0.8(0.37)	%	1-6
Basófilos	0.5(0.23)	%	0-2
Linfócitos	87.3(40.26)	%	20-40
Monócitos	3.5(1.61)	%	2-10
Trombocitograma			
Plaquetas	152	$\times 10^3/\mu\text{l}$	150-400
Reticulócitos	2.8	%	0.5-1.5
Hemoglobina Reticulocitária	36.3	pg	32.1-38.8

Patologia Química	24/03/2022	Unidades	Valores de Referência
Proteínas			
Proteínas Totais Séricas	10.0	g/dl	6.4-8.2
Albuminemia	3.6	g/dl	3.4-5.0
Metabolismo Purínico			
Uricemia	6.3	mg/dl	2.6-6.0
Função renal			
Urémia	103	mg/dl	<50
Creatinemia	1.18	mg/dl	0.55-1.02
Enzimologia			
Desidrogenase Láctica	486	U/l	81-234
Função Hepato-Biliar			
Bilirrubinas			
Bilirrubinemia Total	0.26	mg/dl	0.20-1.00
Bilirrubinemia Direta	0.08	mg/dl	0.00-0.20
Bilirrubinemia Indireta	0.18	mg/dl	0.20-0.80