

# H E M O G R A M A

O hemograma compreende a contagem das células do sangue periférico (hemácias, leucócitos e plaquetas) e a contagem diferencial dos cinco tipos leucocitários, além da quantidade dos valores da hemoglobina e do hematócrito e ainda o do cálculo dos índices hematimétricos.

## I) - ERITROGRAMA

É a parte do exame hematológico que avalia especificamente a série vermelha, através dos seguintes parâmetros: número de glóbulos vermelhos, dosagens de hemoglobina e hematócrito e índices hematimétricos. O eritrograma permite o diagnóstico e o acompanhamento das anemias e poliglobulias.

Define-se anemia como “ o estado no qual a concentração de hemoglobina sanguínea é menor do que o limite inferior de referência para a idade e sexo do paciente ”; em geral, considera-se como anemia os níveis de hemoglobina :

- abaixo de 13,5g/dl em homens e de 11,5g/dl em mulheres adultos
- Ao nascimento, como os recém-nascidos têm níveis altos de hemoglobina, considera-se 15,0g/dl o limite inferior de referência.
- Dos três meses de idade até a puberdade, níveis abaixo de 11,0g/dl indicam anemia.

Quando a concentração de hemoglobina diminui, geralmente diminuem também as contagens de glóbulos vermelhos do sangue.

Poliglobulia é a condição na qual a concentração de hemoglobina sanguínea é maior do que o limite superior de referência para o sexo e idade do paciente; considera-se, geralmente, valores acima de 18g/dl e de 16g/dl para homens e para mulheres adultos, respectivamente. Ao nascimento, as crianças são fisiologicamente poliglobúlicas, considerando-se como limite superior da normalidade, nessa faixa etária, valores de até 22g/dl.

Os índices hematimétricos são valores fornecidos pelo contador eletrônico de células que ajudam a caracterizar o quadro anêmico. Eles podem ser calculados pelas relações apresentadas no quadro 1:

ÍNDICE	CÁLCULO	SIGNIFICADO
VCM Volume corpuscular médio	Ht/GV	Tamanho da hemácia
HCM ( pg ) Hemoglobina corpuscular média	Hb/GV	Cor da hemácia
CHCM ( % ) Concentração de hemoglobina corpuscular média	Hb/Ht ou HCM/VCM	Cor da hemácia
RDW ( % ) Cell distribution width	_____	Anisocitose
Ht ( % ) Hematócrito	GV x VCM	Volume eritrocitário

Hb = hemoglobina GV = glóbulos vermelhos pg = picograma

O hematócrito corresponde, em porcentagem, ao volume de hemácias em relação ao volume total de sangue. Ao mesmo número de hemácias podem corresponder valores de hematócrito diferentes, conforme o estado de hidratação do indivíduo:

- desidratação e redução no volume plasmático geram valores mais elevados;
- hipervolemia e aumento no volume plasmático resultam em valores menores.

O número de hemácias, isoladamente, não tem grande valor, mas é fundamental para o cálculo dos índices. Nos aparelhos automatizados, o hematócrito é calculado e não medido diretamente e, por esta razão, não é um índice adequado para se avaliar anemia.

Os índices hematimétricos avaliam as hemácias em relação ao tamanho e conteúdo de hemoglobina, auxiliando na caracterização dos quadros anêmicos. Os contadores automatizados medem o VCM (volume corpuscular médio) e calculam os demais índices, razão pela qual o VCM e a hemoglobina são os parâmetros de escolha para avaliação da anemia.

O VCM é um índice de tamanho da hemácia:

- Hemácias com VCM abaixo de 80 : são consideradas microcíticas,
- Valores acima de 95 : indicam macrocitose;
- O VCM é normal nas chamadas hemácias normocíticas.

De maneira geral, as alterações no tamanho das hemácias são referidas como anisocitose (microcitose e macrocitose).

Recentemente, o uso de aparelhos automatizados permitiu a introdução de um novo índice, o RDW - red cell distribution width, o qual corresponde à amplitude de distribuição do tamanho das hemácias. É mais um índice de anisocitose, indicando o quanto a população de hemácias se desvia do tamanho médio.

HCM e CHCM são índices de cor, refletindo a concentração de hemoglobina presente nas hemácias.

Valores de CHCM abaixo de 30%: indicam hipocromia, condição em que as hemácias estão menos coradas que as normais por apresentarem uma concentração hemoglobínica subnormal.

A classificação hematimétrica das anemias relaciona índices de cor e tamanho:

- As anemias hipocrômicas geralmente são microcíticas; um exemplo desta condição é a anemia ferropriva, já que o ferro é fundamental para o processo normal de hemoglobinizacão das hemácias.
- As anemias normocrômicas e normocíticas apresentam índices de cor e tamanho normais, porém, a concentração de hemoglobina e o número de glóbulos vermelhos são anormais; é o caso das anemias da doença crônica ou por sangramento agudo.
- As anemias macrocíticas apresentam VCM acima do limite superior de referência; um exemplo é a deficiência de vitamina B e/ou de folato, os quais são cofatores indispensáveis para a maturação nuclear normal dos precursores eritrocíticos.

Precusores:

- Os precursores das hemácias maduras são os chamados eritroblastos, células nucleadas que se encontram, normalmente, apenas na medula óssea; tais células só passam ao sangue periférico em condições de estímulo aumentado à gênese da série vermelha, como por exemplo na anemia hemolítica.
- O precursor imediato da hemácia madura é o reticulócito (nl =1 a 2%; no RN é mais elevado: a termo, 5%, prematuro, até 10%, normaliza-se ao fim da primeira semana), célula anucleada com restos ribossômicos em seu citoplasma e cuja contagem é útil para se avaliar a formação de novas hemácias.
  - Reticulócitos acima de 2,0% indicam maior estímulo à eritrogênese: anemias hemolíticas, pós-hemorragicas. Reticulócitos também aumentam nas anemias ferroprivas quando se administra ferro (modo indireto de se diagnosticar anemia ferropriva)
  - Contagem inferior a 0,5% sugere falta de produção medular de glóbulos vermelhos (provável anemia ferropriva ou aplástica).

Alterações de forma , cor e tamanho de hemácia:

A avaliação da série vermelha inclui o exame microscópico do esfregaço sanguíneo, porque muitas alterações morfológicas de importância diagnóstica não são identificadas apenas pelas contagens e cálculo dos índices. A observação microscópica das hemácias pode fornecer informações adicionais importantes, sendo particularmente útil no diagnóstico das anemias.

Alterações da forma:

- anisocitose é a variação de tamanho das hemácias, medida pelos índices VCM e RDW
- poiquilocitose é a variação da forma das hemácias
- Alterações de forma das hemácias podem sugerir tipos específicos de anemias, necessitando-se eventualmente de outros exames para confirmação diagnóstica. São tipos de poiquilócitos: esferócitos (esferocitose hereditária), ovalócitos (ovalocitose), hemácias em alvo (talassemia ou HbC), hemácias em lágrima ou dacriócitos (mielofibrose), estomatócitos (estomatocitose), esquizócitos (coagulação intravascular disseminada, prótese valvar, microangiopatia), equinócitos ou crenadas (uremia), acantócitos (dislipidemia) e hemácias em foice ou drepanócitos (anemia falciforme).

Alterações da cor:

- hipocromia e hipercromia referem-se à variação de cor e são indicadas pela CHCM
- o termo policromasia refere-se à cor azulada que as hemácias mais jovens – reticulócitos - assumem quando presentes no sangue periférico.

Atenção:

- A anemia carencial ferropriva é a mais comum das anemias da infância
- A idade de aparecimento geralmente é de 6 meses a 2 anos, com pico de 6 a 10 meses, mas os sintomas geralmente se tornam evidentes mais tarde
- São fatores de risco: prematuridade ou baixo pesos ao nascer, anemia materna, ingestão exagerada de leite de vaca (ou de cabra), dieta prolongada com mamadeiras (atraso em iniciar alimentos sólidos), perda gastrointestinal (diarréia crônica, ancilostomíase, RGE, alergia a leite de vaca, anomalias anatômicas, úlcera péptica).
- É HIPOCÔMICA E MICROCÍTICA COM REICULÓCITOS BAIXOS E RDW ELEVADO
- Adinamia, fraqueza, desânimo, mau desempenho físico e escolar são comuns. Pode haver vontade de comer terra ou gelo. Esplenomegalia pode ser palpada em 15% dos doentes. Deficiência de ferro está relacionada com déficit de aprendizado, menor desempenho intelectual e de atenção, tanto em crianças quanto em adolescentes.
- Geralmente a microcitose e hipocromia e poiquilocitose mais a história clínica são suficientes para o diagnóstico e início do tratamento. Quando a história é típica e a palidez inquestionável o tratamento pode ser iniciado mesmo antes do resultado do laboratório
- Quando persiste dúvida estuda-se o ferro sérico e suas proteínas transportadoras
  - O ferro sérico está baixo na anemia ferropriva mas em lactentes seu valor se superpõe à faixa normal, portanto, O FERRO SÉRICO ISOLADO É UM MAU MARCADOR DE ANEMIA FERROPRIVA (o valor limite normal varia com a idade)
  - A ferritina sérica é a proteína que se liga ao ferro nos tecidos. Reflete o total de ferro no organismo. Está diminuída na anemia ferropriva, exceto nos casos associados de infecção/inflamação. O valor da Ferritina Sérica pode ter aumento de duas a quatro vezes na presença de infecções e processos inflamatórios, o que faz diminuir o seu valor diagnóstico.
  - Quase todo o ferro do soro está ligado à transferrina, a proteína de transporte do ferro. Na anemia ferropriva aumenta muito a síntese de transferrina para compensar o transporte e a absorção. Valor normal varia de 300 a 360 microg/dL
  - O índice de saturação da transferrina é baixo. Valores abaixo de 10% da saturação de transferrina são indicativos de anemia ferropriva, entre 10 e 16%, duvidoso e acima de 16% normal.

Atenção:

Suspeitar de anemia hemolítica quando no hemograma aparecerem sinais de estímulo acentuado à eritropoiese, como presença de:

- eritroblastos circulantes (precursores nucleados das hemácias)
- inclusões no citoplasma das hemácias:
  - corpúsculos de Howell-Jolly (restos de cromatina nuclear)
  - pontilhado basófilo (restos ribossômicos, instabilidade do RNA)
  - anel de Cabot (restos de membrana nuclear)
  - corpúsculos de Pappenheimer (grânulos contendo ferro)

## II) - LEUCOGRAMA

É a parte do hemograma que inclui a avaliação dos glóbulos brancos. Compreende as contagens global e diferencial dos leucócitos, além da avaliação morfológica do esfregaço sanguíneo ao microscópio.

Este exame está indicado no diagnóstico e acompanhamento dos processos infecciosos, inflamatórios, alérgicos, tóxicos e neoplásicos.

Os valores de referência para leucócitos totais e para os diferentes tipos leucocitários variam com a idade. Crianças costumam apresentar contagens globais mais altas, com porcentagens relativas de linfócitos superiores às dos adultos, diferença esta que tende a desaparecer após a puberdade.

número global de leucócitos é alto no recém-nascido, e começa a cair no fim de 2 ou 3 dias.

- Leucopenia é definida pela contagem de leucócitos abaixo de 4 000 por  $\text{mm}^3$
- Leucocitose corresponde à contagem acima de 10 000 leucócitos por  $\text{mm}^3$ .

A contagem relativa dos leucócitos é de uso corrente na prática clínica, mas pode não traduzir uma real alteração; esta deve ser comprovada pela contagem absoluta, a qual considera o número global dos leucócitos.

Os glóbulos brancos podem ser classificados em:

- granulócitos : neutrófilos (segmentados), eosinófilos e basófilos. Os neutrófilos jovens são formas não segmentadas (bastonetes, metamielócitos, mielócitos e pró-mielócitos)
- não granulócitos :linfócitos e monócitos.

O número global de leucócitos no RN é alto e começa a cair no fim de 2 a 3 dias.

Valores hematológicos normais no RN:

	Ao nascer	12 horas	24horas	>72h
Neutrófilos totais (bastões + segmentados)	1.800-5.000	8100-14.400	7.000-12600	1.800-5.400
Neutrófilos imaturos (bastões)	1.100	1.400		>60h: 800

Fórmula leucocitária

- Na fórmula do RN predominam os neutrófilos (segmentados), mais ou menos até o décimo dia. A partir dessa época:
- 2 semanas a dois anos: 30% de segmentados  
60% de linfócitos (predomínio de linfócitos) } 1:2
- aos 3 ou 4 anos: equilíbrio

➤ 10 ou 12 anos: semelhante ao adulto:

60% de segmentados (predomínio novamente) } 2 : 1  
30% de linfócitos }

O aumento de segmentados é denominado de neutrofilia e ocorre principalmente nas infecções bacterianas .

Cada um dos tipos de leucócito está envolvido com uma função particular.

- Desvio à esquerda corresponde ao aparecimento, no sangue periférico, de precursores granulocíticos, que normalmente se localizam na medula óssea. Estes precursores incluem os bastonetes, os mielócitos e os metamielócitos.
- O desvio à esquerda ocorre em resposta aos processos infecciosos bacterianos ou na leucemia mielóide crônica nos primeiros existe um desvio escalonado por todos os precursores.

Na avaliação dos resultados devem-se considerar os valores de referência para idade, sexo e etnia, bem como as condições de coleta do sangue. Situações de estresse, gravidez, exercício físico, alimentação e uso de corticóides podem aumentar a leucometria, mais especificamente o número de neutrófilos circulantes.

Leucocitose – aumento global de leucócitos – verifica-se:

- Na maior parte dos casos de infecções bacterianas, agudas e crônicas.
- Nas infecções bacterianas supuradas
- Na coqueluche, no fim do período catarral e no começo do paroxístico ( atinge de 15.000 a 45.0000), havendo predomínio de linfócitos
- Na mononucleose infecciosa, há elevação de leucócitos a partir da segunda semana, podendo exceder 30.000, e linfocitose, com presença de linfócitos atípicos
- Na cetoacidose diabética ( na ausência de qualquer processo infeccioso), cifras podem atingir 20.000 a 30.000.

#### **NAS INFECCÕES BACTERIANAS SÃO OBSERVADOS:**

- leucocitose por neutrofilia (aumento dos neutrófilos) ;
- desvio à esquerda escalonado dos neutrófilos: corresponde à presença de neutrófilos jovens, as formas não segmentadas (bastonetes, metamielócitos, mielócitos e pró-mielócitos), no sangue periférico. O desvio é dito escalonado quando existe predomínio dos neutrófilos mais maduros.
- alterações tóxico-degenerativas nos neutrófilos: caracterizadas pela presença de granações tóxicas, corpúsculos de Döle e vacúolos no citoplasma dos neutrófilos
- eosinopenia

A resolução do processo infeccioso caracteriza-se por:

- diminuição do número de neutrófilos
- aumento do número de linfócitos
- retorno de eosinófilos

Tanto o desvio à esquerda quanto as granulações tóxicas são indicadores do aumento da produção e da velocidade de maturação dos neutrófilos pela medula óssea. Esta reação é comumente associada às infecções graves como pneumonias, endocardites, peritonites, pielonefrites, abscessos, etc. O surgimento de leucopenia no curso destas infecções é um sinal de mau prognóstico.

Alterações hematológicas na sepse do recém-nascido:

- Leucopenia: < 5000 ou Leucocitose: > 25000
- Neutropenia (diminuição de neutrófilos) : < 2500
- Granulocitopenia :< 500 (mau prognóstico)
- Granulações tóxicas e vacúolos neutrofílicos
- Bastonetose: mais de 1400 bastões entre 12 e 18 horas de vida e após maior que 800
- Índice neutrofílico: relação N° bastões/neutrófilos totais maior que 0,2 (mais sensível; sensibilidade maior que 90% e valor preditivo negativo em 100% dos RN normais
- Plaquetopenia: <100.000 (tardio)

As leucocitoses reacionais intensas são chamadas de reações leucemóides e devem ser diferenciadas principalmente da leucemia mielóide crônica. Nesta, o desvio à esquerda é não escalonado, com aumento de mielócitos e presença de poucos blastos. São comuns os aumentos no número de eosinófilos e de basófilos. A pesquisa de fosfatase alcalina nos neutrófilos pode ajudar nos casos mais difíceis. Ausência de atividade da fosfatase alcalina neutrofílica sugere a origem leucêmica dos neutrófilos.

Em raras ocasiões verifica-se a presença de neutrófilos jovens não escalonados e eritroblastos no sangue periférico, caracterizando a reação leuco-eritroblástica. Esta reação, que deve ser diferenciada dos quadros reacionais, sugere a presença de infiltração de medula óssea por metástases, por exemplo, permitindo o escape de células medulares.

Leucopenia – diminuição global dos leucócitos – encontra-se:

- Na maior parte das viroses há leve leucopenia com linfocitose, mas às vezes o número de leucócitos não se modifica ou se mostra um pouco elevado
- Em certas infecções bacterianas, como febre tifóide e paratifóide
- Em infecções bacterianas habitualmente acompanhadas de leucocitose, em condições particulares, o aparecimento de leucopenia traduz um prognóstico de gravidade em relação à infecção (falha dos meios de defesa do organismo).
- Nas riquetsioses (primeira semana de evolução do tifo exantemático)
- Malária crônica
- Leishmaniose visceral
- Início do choque anafilático
- Várias doenças do sangue: anemia aplástica, leucemia aguda (formas leucopênicas)
- Carência de ácido fólico ou vitamina B12. desnutrição grave.
- LES
- Certas doenças acompanhadas de esplenomegalia (como a doença de Gaucher)

- Como efeito de agentes depressores da medula óssea: medicamentos (cloranfenicol, imunodepressores), tóxicos ( DDT), irradiação.

### **NAS INFECÇÕES VIRAIS SÃO OBSERVADAS, EM GERAL:**

- Leucopenia ou leucocitose por aumento no número de linfócitos

atipia linfocitária : caracterizada pela presença de linfócitos maiores, com citoplasma mais volumoso e basofílico, núcleos irregulares e com cromatina mais aberta. Esta reação é mais comum em crianças e adolescentes, sendo rara em adultos; a doença mais comumente associada a atipia linfocitária é a **MONONUCLEOSE INFECCIOSA**. Algumas vezes, o polimorfismo dos linfócitos atípicos pode ser confundido com blastos ( que ocorrem nas doenças linfoproliferativas neoplásicas, como as leucemias).

O aumento no número de eosinófilos (eosinofilia: >500 eosinófilos) está comumente associado a: processos alérgicos como asma, rinite e dermatite ; processos parasitários, especialmente as verminoses intestinais; reações a medicamentos: penicilina, cefalosporinas, nitrofurantoína, clorpromazina; convalescença de doenças infecciosas agudas; síndrome de Löeffler e outros.

O aumento de monócitos está associado aos processos inflamatórios ou infecciosos crônicos.

Linfocitose -aumento dos linfócitos – ocorre:

- . nas infecções virais
- . na coqueluche (acompanhada de leucocitose)
- . Nas infecções ou processos inflamatórios de evolução crônica ou subaguda (tuberculose, sífilis)
- . Na convalescença de moléstias infecciosas agudas

Dentre as principais causas de erro laboratorial na execução do hemograma destaca-se a coleta inadequada da amostra. Para este exame, o sangue deve ser obtido por punção venosa minimamente traumática, evitando-se, sempre que possível, o acesso de cateteres. O sangue assim colhido deve ser prontamente colocado em tubo de vidro contendo proporção adequada de EDTA (ácido etilenodiaminotetraacético) e homogeneizado com delicadeza. A formação de agregados plaquetários é causa de falsa plaquetopenia, podendo os microcoágulos resultar em grandes variações nas contagens celulares.

### **EXAMES DE URINA**

Num indivíduo adulto normal, aproximadamente um litro de sangue perfunde os dois rins a cada minuto, possibilitando a formação de um ultrafiltrado do plasma. Este filtrado possui pH e osmolalidade semelhantes aos do plasma sanguíneo, ou seja, 7,4 e 285mOsm/kg de água, respectivamente. A densidade é de aproximadamente 1010.

À medida que o ultrafiltrado flui pelos túbulos de cada néfron e pelos duetos coletores de cada rim, ocorrem modificações em sua constituição química e suas características físicas, que resultam em um volume de urina com composição final extremamente diferente daquela inicial do ultrafiltrado, seja pela reabsorção da maioria das substâncias, seja pela secreção de outras tantas.



O volume final de urina formada depende do estado de hidratação do indivíduo. Os 180 litros de filtrado glomerular formados a cada 24 horas são reduzidos a um ou dois litros de urina. A tabela 8 apresenta os volumes de urina habitualmente observados nas diferentes faixas etárias.

Tabela 8: Volume de urina nas diferentes faixas etárias

Faixa etária	Volume (ml/24 horas)
1 a 2 dias	30 - 60
3 a 10 dias	100 - 300
11 a 60 dias	250 - 450
61 dias a 1 ano	400 - 500
2 a 3 anos	500 - 600
4 a 5 anos	600 - 700
6 a 8 anos	650 - 1.000
9 a 14 anos	800 - 1.400
Adultos	600 - 1.600
Idosos	250 - 2.400

Frente a algumas situações clínicas, pode ser útil a realização de dosagens bioquímicas na urina coletada por períodos de 12 ou 24 horas. A coleta de urina por períodos longos, ainda que mais representativa, pode se constituir em grande obstáculo nos pacientes pediátricos. Uma possível solução para este problema é a adoção de valores de referência parametrizados em relação à excreção urinária de creatinina.

A excreção urinária de cálcio, por exemplo, pode ser avaliada em amostras de urina de 24 horas ou isoladas, sendo expressa por creatinina (mg/g). Os intervalos de referência nas diferentes faixas etárias são:

Relação cálcio/creatinina

0 a 6 meses	– inferior a 0,86
7 a 18 meses	– inferior a 0,60
19 a 24 meses	– inferior a 0,42
acima de 2 anos	– inferior a 0,2

Para as relações ácido úrico/creatinina e oxalato/creatinina, os intervalos de referência, nas diferentes faixas etárias, estão listados na tabela 9.

Tabela 9: Relação ácido úrico / creatinina (mg/g) e oxalato / creatinina (mg/g): intervalos de referencia nas diversas faixas etárias

Idade	Ácido Úrico/ Creatinina	Oxalato/creatinina
1 a 6 meses	1189 – 2378	56 – 175
6 meses a 1 ano	1040 – 2229	48 – 139
1 a 2 anos	743 – 2080	40 – 103
2 a 3 anos	698 – 1932	32 – 80
3 a 5 anos	594 – 1635	24 – 64
5a7anos	446 – 1189	24 – 56
7 a 10 anos	386 – 832	16 – 48
10 a 14 anos	297 – 654	16 – 48
14 a 17 anos	297 – 594	16 – 48

## Exame de urina de rotina (tipo I)

O exame de urina de rotina é um dos procedimentos laboratoriais mais solicitados para os pacientes com as mais diferentes queixas clínicas, ou mesmo para indivíduos normais que apenas se submetem à avaliação periódica, sem sintomatologia alguma.

Este exame pode fornecer informações úteis para o diagnóstico de processos irritativos, inflamatórios e infecciosos, bem como de alguns distúrbios metabólicos, como por exemplo, diabetes e acidose. Graças às diferentes substâncias pesquisadas é possível, também, a detecção até mesmo de algumas doenças não relacionadas com o rim ou vias urinárias, como distúrbios hemolíticos, hepatite, etc.

Como todos os demais exames laboratoriais, a ocasião e as condições de coleta são fundamentais para a obtenção de resultados úteis e confiáveis. Idealmente, deve-se utilizar amostra recente coletada após um período de, pelo menos, duas horas sem que o indivíduo tenha urinado. A urina deve ser colhida após assepsia local, desprezando-se o primeiro jato sempre que possível.

O exame é constituído por três fases: análises física, química e de elementos figurados.

### Análise física

Compreende a observação do aspecto, da cor e da densidade.

- **Aspecto:** a urina normal possui aspecto claro, transparente. Pode, porém, se apresentar turva devido à presença de formações de uratos ou fosfatos amorfos.
- **Cor:** a cor da urina normal varia do amarelo ao âmbar e é devida à presença de um pigmento chamado urocromo. As colorações rósea, vermelha ou castanha podem indicar presença de sangue, enquanto a cor âmbar escuro sugere níveis elevados de urobilina ou bilirrubina; já as urinas que assumem uma tonalidade amarela-viva, verde ou mesmo azul podem ser compatíveis com o uso de medicamentos, tais como antissépticos e vitaminas, ou de alimentos corados.
- **Densidade:** o uso da densidade como índice de avaliação parcial da integridade renal é baseado no conceito de que o túbulo renal normal é capaz de modular o volume de líquido a ser reabsorvido a partir do filtrado glomerular, poupando ou não água na dependência das necessidades imediatas do organismo. Em condições habituais, considera-se como densidade adequada aquela cujo valor se situa no intervalo entre 1 015 e 1 021 (1 018 + 0,003).

### Análise química

Inclui a determinação do pH, a pesquisa de proteínas, glicose, corpos cetônicos, bilirrubinas e urobilinogênio e a quantificação dos valores de proteínas e glicose.

- **pH:** os rins são reguladores do equilíbrio ácido-básico. A regulação se dá pela secreção de hidrogênio e de ácidos orgânicos fracos, bem como pela reabsorção de bicarbonato do

ultrafiltrado pelos túbulos contornados. A determinação do pH urinário pode auxiliar no diagnóstico dos distúrbios eletrolíticos sistêmicos de origem metabólica ou respiratória e no acompanhamento de tratamentos que exijam manutenção da urina num determinado intervalo de pH. No exame de rotina, algumas vezes, a determinação do pH é substituída pela simples referência à reação (ácida, alcalina ou ligeiramente ácida). Esta determinação, para ter algum significado clínico, deve ser feita em amostra de urina recente.

- Proteínas: proteinúria pode ser indicadora de lesão renal. Em relação à intensidade, ela pode ser classificada em:
  - proteinúria elevada: excreção superior a 3,5g de proteínas em 24 horas. É típica de síndrome nefrótica, mas pode ocorrer em casos de glomerulonefrite, nefrosclerose, amiloidose, lupus eritematoso disseminado, trombose da veia renal, insuficiência cardíaca congestiva ou pericardite.
  - proteinúria moderada: excreção entre 0,5 e 3,5g de proteínas em 24 horas. É detectada em doenças renais como glomerulonefrite crônica, nefropatia diabética, mieloma múltiplo e nefropatia tóxica, na pré-eclâmpsia e ainda nas alterações inflamatórias malignas, degenerativas e irritativas do trato urinário, incluindo a presença de cálculo urinário.
  - proteinúria mínima: excreção inferior a 0,5g de proteínas em 24 horas. Está associada a doenças como glomerulonefrite crônica, enfermidade policística renal, afecção túbulo-renal, fase de convalescença de glomerulonefrite aguda e vários distúrbios do trato urinário inferior.
  - proteinúria postural: ocorre apenas quando o indivíduo permanece em posição ereta e pode atingir até 1,0g de proteínas em 24 horas.
  - proteinúria funcional: associada a estados febris, à exposição ao calor ou ao frio intensos e a exercícios físicos.
  - microalbuminúria: presença de albumina na urina em quantidade variável de 20 a 200 microgramas por minuto ou de 30 a 300mg em 24 horas. No diabetes mellitus insulina-dependente, a microalbuminúria é indicador de doença renal inicial, refletindo a existência de lesão microvascular.

Em relação à etiologia e local de origem, a proteinúria pode ser classificada como se segue:

- proteinúria glomerular: é o tipo mais comum, havendo predomínio de albumina entre as proteínas excretadas. É decorrente do aumento da permeabilidade glomerular, como ocorre nas glomerulonefrites, sendo a proteinúria geralmente superior a 2,0 g em 24 horas.
- proteinúria tubular: excreção urinária de proteínas de baixo peso molecular, as quais, em condições normais, são reabsorvidas pelas células tubulares. As proteínas excretadas são a beta-2 microglobulina, a lisozima, a pré-albumina, a proteína carregadora do retinol, a alfa-1 glicoproteína ácida, a alfa-2 macroglobulina e a siderofilina. A proteinúria tubular pode ocorrer agudamente, em situações de estresse, tais como queimaduras, pancreatite aguda ou administração de drogas nefrotóxicas. A proteinúria tubular crônica pode ser

decorrente de doenças hereditárias, como a síndrome de Fanconi, ou de doença renal, como a pielonefrite crônica. Em geral, estas proteinúrias são de 1,0 a 2,0 g em 24 horas.

- proteinúria por sobrecarga: ocorre quando a concentração plasmática de uma determinada proteína filtrável está anormalmente elevada, como acontece com a hemoglobina, nos casos de hemólise intravascular intensa, e com a mioglobina, nas lesões extensas de tecido muscular. Nas doenças linfoproliferativas, ocorre produção anormal de grandes quantidades de cadeias leves de imunoglobulinas, caracterizando a proteinúria de Bence-Jones.
- proteinúria pós-renal: resultante do extravasamento de proteínas plasmáticas em decorrência de processos inflamatórios, infecciosos ou neoplásicos em vias urinárias.

Glicose: em circunstâncias normais, praticamente toda a glicose filtrada pelos glomérulos é reabsorvida no túbulo contornado proximal e a pesquisa de glicose na urina é negativa. O nível sanguíneo no qual a reabsorção tubular é superada é chamado de limiar renal e está situado na faixa entre 160 e 180 mg/dl. Esse conceito deve ser considerado nas situações em que a glicose aparece na urina.

Outros açúcares podem ser encontrados na urina, seja por simples sobrecarga alimentar, seja por deficiência de algumas enzimas responsáveis pelo metabolismo dos carboidratos. Estes erros inatos do metabolismo podem resultar em galactosúria, frutossúria e pentosúria. As fitas reagentes utilizadas na realização dos exames de urina de rotina são baseadas na reação com glicose-oxidase, o que lhes confere elevadas sensibilidade e especificidade. Para a identificação de outros açúcares, é necessária a utilização de metodologias específicas.

Corpos cetônicos: cetonúria ocorre no jejum prolongado, em estados febris, após exercícios físicos intensos, no frio intenso e no diabetes mellitus mal controlado. Os três corpos cetônicos presentes são: ácido acetoacético (20%), acetona (2%) e ácido beta hidroxibutírico (78%).

Bilirrubina e urobilinogênio: em condições normais, após a conjugação, a bilirrubina direta é excretada pelas vias biliares, chegando ao intestino. Nesse local, por ação bacteriana, ela é metabolizada, gerando urobilinogênio. Cerca de 50% do urobilinogênio formado no intestino é reabsorvido pela circulação êntero-hepática e posteriormente excretado pelo fígado e pelo rim. Qualquer falha neste mecanismo, seja pela maior quantidade de bilirrubina formada, seja por lesão hepática que impeça a excreção do urobilinogênio, acarretará modificações na excreção urinária. Há dois grupos de doenças que podem alterar os níveis de excreção urinária de bilirrubina e de urobilinogênio:

- doença hepática: a bilirrubina direta não é excretada, como ocorre, por exemplo, na obstrução biliar, ref luindo para o sangue. Como essa bilirrubina é filtrada pelos glomérulos renais, à medida que sua concentração aumenta no sangue, aumenta sua excreção renal. Como não chega bilirrubina no intestino, a produção de urobilinogênio é reduzida, chegando a ser negativa sua pesquisa na urina.
- doença hemolítica: Há aumento acentuado na produção da bilirrubina indireta. Como o fígado está normal, grande quantidade de bilirrubina direta é produzida e lançada no intestino, com conseqüente conversão em urobilinogênio. Há, portanto, um aumento da
- reabsorção intestinal de urobilinogênio, elevando a excreção renal. Não ocorre excreção urinária de bilirrubina, pois a fração aumentada é a indireta, não solúvel e que circula ligada às proteínas, o que a torna não filtrável.

Hemoglobina: as fitas reagentes possuem áreas que permitem o reconhecimento da presença de hemoglobina na urina, seja na hemácia íntegra (hematúria) ou livre (hemoglobinúria). Esse dado é importante e deve ser relacionado com a observação do exame morfológico da urina. É possível a ocorrência de hemoglobinúria sem a presença de grande número de hemácias íntegras, em decorrência, por exemplo, de hemólise intravascular.

## **Análise dos elementos figurados**

Pode ser realizada por microscopia óptica ou por citometria de fluxo. A microscopia é realizada no sedimento urinário obtido por centrifugação, enquanto na citometria de fluxo, a identificação e a contagem de elementos figurados são realizadas por equipamentos automatizados, em urina não centrifugada.

Os elementos figurados da urina incluem:

- Células epiteliais: três diferentes tipos de células epiteliais podem ser observados na urina, quais sejam: escamosas, transicionais e tubulares renais. Na prática diária, pouca atenção é dispensada a estes elementos, uma vez que podem raramente refletir alguma doença; no entanto, a presença de células com morfologia anômala deve ser considerada como indicativa de eventual processo neoplásico, havendo necessidade de exames mais específicos.
- Células sanguíneas: células do sangue periférico estão normalmente presentes em pequeno número na urina, sendo as mais frequentes os leucócitos polimorfonucleares e os eritrócitos.
  - leucócitos: são visualizados cerca de 3 a 5 por campo e a elevação desse número indica, geralmente, a existência de processo inflamatório ou infeccioso em algum nível do sistema urinário. A presença de um corpo estranho em via urinária, como cálculo, por exemplo, também pode ocasionar aumento no número de leucócitos. A detecção de mais de 50 leucócitos por campo, ou de grupos de leucócitos degenerados é fortemente sugestiva de infecção bacteriana aguda. Quando o exame é realizado por citometria de fluxo, considera-se como elevados mais de 20000 leucócitos por ml para os homens e mais de 30 000 leucócitos por ml para as mulheres;
  - hemácias: não há um consenso sobre o número de hemácias que podem estar presentes na urina normal. Por esta razão, cada laboratório assume um valor de referência e o informa no laudo. Para a população pediátrica, em especial, o sedimento urinário obtido por centrifugação, quando examinado ao microscópio, apresenta de duas a cinco hemácias por campo; já na urina analisada por citometria de fluxo, considera-se como referência até 25 000 hemácias por ml.

Em urinas muito diluídas, com densidade entre 1002 e 1005, as hemácias podem se romper, liberando hemoglobina. Nesta eventualidade, o exame é negativo para hemácias, mas a pesquisa de hemoglobina se mantém positiva. Como a membrana celular é bastante flexível e distintamente permeável a solutos e água, a morfologia típica de disco bicôncavo dos eritrócitos pode ser alterada, em resposta a modificações na osmolalidade urinária. Quando a urina é hipertônica,

verifica-se um deslocamento de água intracelular para o meio externo e a célula assume uma forma irregular, descrita como crenada. Quando a urina, ao contrário, está hipotônica, o fluxo de água ocorre em sentido contrário, fazendo com que as hemácias assumam a forma esférica.

Processos inflamatórios, infecciosos ou traumáticos das vias urinárias causam aumento do número de eritrócitos. A hematúria tem relação mais próxima com distúrbios de origem renal ou geniturinários, nos quais o sangramento é resultado de trauma ou irritação das mucosas. As principais causas de hematúria são: cálculos renais, glomerulonefrite, tumores, trauma, pielonefrite e exposição a produtos químicos tóxicos.

Pacientes com doenças glomerulares, como os diversos tipos de glomerulonefrites, nefropatia por IgA e nefroesclerose, apresentam eritrócitos com morfologia bizarra, denominados dismórficos, enquanto aqueles com lesões não glomerulares mostram eritrócitos com morfologia típica ou com alterações mínimas.

Estas características podem ser assim descritas:

- evaginações e/ou invaginações celulares com alta densidade óptica;
- rupturas da membrana celular, com perda de citoplasma;
- depósitos granulares com alta densidade óptica circundando internamente a célula; e
- células com aspecto de timão de navio, com evaginações pequenas circundando externamente a membrana.

Estas características dismórficas não são devidas às modificações do meio ambiente urinário, mas sim da estrutura intrínseca da membrana celular e têm sido detectadas, com altos graus de sensibilidade (99%), e especificidade (93%) nos processos glomerulares. A referência ao dismorfismo eritrocitário só tem sentido quando se constata a presença de hematúria, uma vez que a maioria das hemácias observadas na urina de indivíduos normais apresenta algum grau de dismorfismo, sem nenhum significado clínico relevante.

**Hematúria macroscópica** é evento relativamente raro na clínica pediátrica, sendo relatada uma incidência anual de 1,3 por mil. Hematúria microscópica, porém, é encontrada com grande frequência na prática diária (ver definições de hematúrias macroscópica e microscópica no parágrafo abaixo). A ocorrência descrita na literatura varia na dependência dos critérios utilizados para diagnóstico, dos métodos laboratoriais, do número de amostras por indivíduo e das características da população estudada, entre outros fatores. Vehaskari e colaboradores, pesquisando crianças com idades entre oito e quinze anos, encontraram prevalência de 4,1% de hematúria microscópica definida como pelo menos uma amostra positiva em quatro; esta prevalência caiu para 1,1% quando houve exigência de duas amostras positivas em quatro. Doodge e colaboradores, ao analisarem amostras seriadas de urina de crianças com idades entre seis e doze anos, encontraram prevalência de 3,5 casos de hematúria por mil meninos e de 6,4 casos por mil meninas, considerando a ocorrência de pelo menos duas amostras positivas em três.

Com relação à intensidade, as hematúrias podem ser macroscópicas, quando o número de hemácias presentes é tal que o aspecto e a cor da urina estão alterados à simples inspeção visual, ou microscópicas, nas quais apenas ao exame mais minucioso se constata a presença de um número anormal destas células. A intensidade da hematúria não guarda relação com a gravidade do processo patológico que a ela deu origem; porém, as hematúrias microscópicas são, mais

frequentemente, de origem glomerular, enquanto os sangramentos francos acompanhados de coágulos sanguíneos são, quase que exclusivamente, de causas urológicas. As hematurias são ditas isoladas quando o aumento no número de hemácias é a única anormalidade presente. Em muitas ocasiões, a presença de hemácias está associada a outras alterações urinárias, das quais a proteinúria é a mais frequente. A hematuria pode, ainda, ser transitória, intermitente ou persistente.

Hematuria pode ser consequência de diferentes tipos de lesões em variados locais do trato urinário, dos rins até a uretra. Ainda que um mesmo evento possa causar sangramento em diferentes locais do trato urinário, pode-se definir, sob o aspecto didático, quatro locais como fontes potenciais de hematuria: glomérulos, interstício renal, sistema vascular e vias urinárias. O reconhecimento da origem do sangramento, se renal ou pós-renal, é útil no direcionamento da elucidação etiológica, na escolha dos procedimentos diagnósticos e na definição da conduta a ser instituída.

## Quadro 2: Causas de hematuria

<b>Causas de hematuria glomerular</b>	
Glomerulonefrites agudas	
Glomerulonefrite pós-infecciosa	
Púrpura de Henoch-Schonlein	
Síndrome hemolítico-urêmica	
Glomerulonefrites crônicas	
Primárias	
Nefropatia de Berger	
Glomeruloesclerose segmentar focal	
Glomerulonefrite mesangioproliferativa	
Glomerulonefrite membranoproliferativa	
Secundárias a doença sistêmica	
Síndrome de Goodpasture	
Nefropatia lúpica	
Granulomatose de Wegener	
Poliangeite microscópica	
Paraproteinemias (crioglobulinemia e nefropatia amilóide)	
Glomerulonefrites hereditárias	
Síndrome de Alport	
Hematuria familiar benigna	
Síndrome ônico-osteodistrofia (nefrite unha-patela)	
Doença de Fabry	
<b>Causas de hematuria não glomerular</b>	
Túbulo-intersticiais	
Traumas mecânicos	
Intoxicação	
Drogas, metais pesados	
Infeciosas	
Pielonefrite	
Anatômicas	
Doenças císticas	
Vasculares	
Anomalias vasculares	
Anemia falciforme	
Metabólicas	
Nefrocalcinose	
Neoplásicas	
Tumor de Wilms	
De vias urinárias	
Anomalias anatômicas	
Obstrução ureteropélvica, mega ureter, refluxo vésico-ureteral, válvula de uretra posterior	
Infecções de vias urinárias	
Nefrolitíase	
Contaminação	
Ferimentos	
Menstruação	

- Cilindros: são precipitados protéicos formados na luz tubular. Na dependência do conteúdo da matriz protéica, os cilindros são classificados como:
  - hialinos: compostos de proteína, sem inclusões. Possuem pouco significado clínico, podendo estar associados à proteinúria. Grandes quantidades destes cilindros aparecem na urina colhida após a realização de atividade física intensa;
  - celulares: compostos por células epiteliais descarnadas. A presença de cilindros epiteliais renais é indicativa de doença tubular e varia de acordo com a natureza do processo lesivo;
  - leucocitários: aparecem em inflamações intersticiais e doenças glomerulares. Podem conter uns poucos leucócitos ou estarem completamente saturados, sendo muito difícil a sua identificação se houver degeneração celular;
  - hemáticos: caracterizam-se pela presença de eritrócitos no interior. Pode ocorrer lise dos eritrócitos, com liberação de hemoglobina, identificada pela cor amarelada na matriz protéica. A presença deste tipo de cilindro é significativa de doença glomerular;
  - granulosos: caracterizam-se pela presença de restos celulares no interior da matriz protéica. Cilindros mais velhos tendem a ser finamente granulosos. Estes cilindros indicam, quase sempre, a presença de doença renal e as exceções incluem os breves surtos de cilindros granulosos que podem aparecer após exercícios intensos;
  - céreos: ref letem a fase final dos cilindros granulosos e significam obstrução prolongada do néfron e oligúria. Ocorrem em estágios finais de doença renal crônica;
  - gordurosos: também chamados de cilindros lipoídeos, apresentam gotículas de gordura em seu interior. Este tipo de cilindro é observado em associação com grandes proteinúrias.

Cristais: podem ser observados ao exame microscópico de pessoas normais. Alguns são decorrentes de alterações posteriores à coleta, tais como rebaixamento da temperatura ou variações do pH, não possuindo nenhuma importância diagnóstica; outros ref letem características da composição da dieta habitual do indivíduo ou situações metabólicas particulares, mas não patológicas; por fim, raros tipos de cristais podem indicar a presença de distúrbios metabólicos específicos. Incluem-se entre estes os cristais de cistina, de fosfatoamoníaco-magnésiano, de tirosina e de leucina. Os principais descritos são:

- oxalato de cálcio: estão presentes em grande número em urinas de indivíduos normais com dietas ricas em alimentos contendo precursores do ácido oxálico, tais como tomate, maçã, laranja e bebidas carbonatadas;
- ácido úrico: são vistos com frequência em urinas de crianças durante as fases de crescimento corporal acelerado, em razão do intenso metabolismo de nucleoproteínas;
- cistina: observados em urinas de portadores de cistinúria. A cistinúria é responsável por cerca de 1 % dos cálculos urinários;
- fosfato-amoníaco-magnésiano: também denominados de cristais triplos. Quando observados em urina recém emitida, sugerem a presença de processo infeccioso por germe produtor de urease;
- tirosina e leucina: são aminoácidos resultantes do catabolismo protéico e podem aparecer na forma de cristais em urinas de pacientes com degeneração ou necrose tecidual importante.

Outros elementos figurados incluem fungos e bactérias. Se as condições de coleta e preservação não são adequadas, o exame pode fornecer informações incorretas e até mesmo prejudiciais ao



raciocínio clínico. Se o tempo entre a coleta e o exame é excessivo, pode ocorrer o crescimento de microrganismos que induzem o diagnóstico de infecção urinária. Ainda que seja possível a ocorrência isolada de bactérias, os processos infecciosos caracterizam-se, geralmente, por um conjunto de alterações que inclui aumento no número de leucócitos, de hemácias, bactérias e proteinúria.