

RECOMENDAÇÕES DA
Sociedade Brasileira
de Patologia Clínica/
Medicina Laboratorial
(SBPC/ML):

**Realização de
exames em urina**

RECOMENDAÇÕES DA
Sociedade Brasileira
de Patologia Clínica/
Medicina Laboratorial
(SBPC/ML):
**Realização de
exames em urina**



Copyright ©2017 Editora Manole Ltda., por meio de contrato com os organizadores.

Minha editora é um selo editorial Manole

Editor gestor: Walter Luiz Coutinho

Editora: Juliana Moraes

Produção Editorial: Julia Nejelschi

Capa: Departamento de Arte da Editora Manole

Projeto gráfico: Departamento Editorial da Editora Manole

Diagramação: Elisabeth Miyuki Fucuda

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Recomendações da Sociedade Brasileira de
Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
(SBPC/ML) : realização de exames em urina. --
Barueri, SP : Manole, 2017.

Vários organizadores.

Vários autores.

ISBN 978-85-786-8263-7

1. Diagnóstico de laboratório 2. Laboratórios
médicos 3. Patologia clínica 4. Urina - Análise.

CDD-616.07566

NLM-QY 185

16-06678

Índices para catálogo sistemático:

1. Urina : Exames : Patologia clínica :
Medicina laboratorial 616.07566

Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida, por qualquer processo,
sem a permissão expressa dos editores.

É proibida a reprodução por xerox.

A Editora Manole é filiada à ABDR – Associação Brasileira de Direitos Reprográficos.

1ª edição – 2017

Editora Manole Ltda.

Avenida Ceci, 672 – Tamboré

06460-120 – Barueri – SP – Brasil

Tel.: (11) 4196-6000 – Fax: (11) 4196-6021

www.manole.com.br | info@manole.com.br

Impresso no Brasil | *Printed in Brazil*

Este livro contempla as regras do Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa de 1990, que
entrou em vigor no Brasil em 2009.

Organizadores

Adagmar Andriolo

Médico Patologista Clínico. Professor-associado e Livre-docente da Disciplina de Medicina Laboratorial do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Editor-chefe do Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. Consultor Médico de Formato Clínico – Projetos em Medicina Diagnóstica.

Carlos David Araújo Bichara

Médico e Biomédico. Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pelo Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará. Especialista em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Autoimunidade. Médico Patologista Clínico do Hospital Naval de Belém. Diretor Científico do Laboratório Amaral Costa. Professor do Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana da Amazônia (Famaz). Tutor da Liga Acadêmica de Patologia e Medicina Laboratorial do Pará.

Célia Regina Garlipp

Farmacêutica Bioquímica. Professora-associada do Departamento de Patologia Clínica, Área de Líquidos Biológicos da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

José Antonio Tesser Poloni

Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA). Farmacêutico-bioquímico pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC/RS). Bioquímico Responsável pelo Setor de Uroanálise do Laboratório de Análises Clínicas Carlos Franco Voegeli da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Consultor para Uroanálise do Control/Lab. Professor de Patologia Celular e Citopatologia Clínica da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (Unisinos).

Kaline Maria Nogueira de Lucena Fonseca

Médica pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Residência Médica em Patologia Clínica na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretora Técnica no Centro de Patologia Clínica em Natal/RN. Diretora Regional da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) do Rio Grande do Norte (2016-2017).

Luís Gonzaga Moura Xavier

Mestre em Criação e Gestão de Empresas Life Science. Professor de Pediatria e Preceptor do Internato do Centro Universitário Christus (Unichristus). Diretor Médico do Laboratório Clementino Fraga.

Nairo Massakazu Sumita

Médico Patologista Clínico. Professor-assistente Doutor da Disciplina Patologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor do Serviço de Bioquímica Clínica da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP (LIM 03 da Patologia Clínica). Assessor Médico em Bioquímica Clínica do laboratório Fleury Medicina e Saúde. Consultor Científico do Latin American Preanalytical Scientific Committee (LASC) e Membro do Editorial Board do site specimencare.com. Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) (2016-2017).

Paula Virginia Bottini

Médica Patologista Clínica. Supervisora da Seção de Líquidos Biológicos da Divisão de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA /MEDICINA LABORATORIAL

DIRETORIA EXECUTIVA – BIÊNIO 2016/2017

Presidente: César Alex de Oliveira Galoro

Vice-Presidente: Vitor Mercadante Pariz

Diretor Administrativo-Financeiro: Claudia Maria Meira Dias

Diretor Científico: Nairo Massakazu Sumita

Diretor de Comunicação e *Marketing*: Gustavo Aguiar Campana

Diretor de Acreditação e Qualidade: Wilson Shcolnik

Diretor de Ensino: Carlos Eduardo dos Santos Ferreira

Presidente do Conselho de Ex-Presidentes: Paula Fernandes Távora

Autores

Adagmar Andriolo

Médico Patologista Clínico. Professor-associado e Livre-docente da Disciplina de Medicina Laboratorial do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Editor-chefe do Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. Consultor Médico de Formato Clínico – Projetos em Medicina Diagnóstica.

Álvaro Pulchinelli Jr.

Médico Patologista Clínico. Doutor em Ciências pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Professor Afiliado da Disciplina de Medicina Laboratorial da EPM-Unifesp. Especialização em Medicina Legal e do Trabalho. Médico do Laboratório Fleury.

Antonia Maria de Oliveira Machado

Médica Patologista Clínica. Doutora em Medicina. Responsável Técnica do Laboratório Central do Hospital São Paulo – Hospital Universitário da Universidade Federal de São Paulo (HU-Unifesp). Professora Afiliada da Disciplina de Medicina Laboratorial da Unifesp-EPM.

Armando Alves da Fonseca

Pediatra, Patologista Clínico, Médico Fundador e Responsável Técnico do Laboratório DLE. Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Presidente da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal e Erros Inatos do Metabolismo (SBTNEIM).

Bianca Verrastro Antunes

Médica Patologista Clínica. Especialista em Patologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e pela Associação Médica Brasileira

(AMB). Médica-assistente da Seção de Bioquímica de Urina da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (DLC-HC-FMUSP).

Carlos David Araújo Bichara

Médico e Biomédico. Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pelo Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará. Especialista em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Autoimunidade. Médico Patologista Clínico do Hospital Naval de Belém. Diretor Científico do Laboratório Amaral Costa. Professor do Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana da Amazônia (Famaz). Tutor da Liga Acadêmica de Patologia e Medicina Laboratorial do Pará.

Carlos Eduardo dos Santos Ferreira

Médico Patologista Clínico. Especialista em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial pela Associação Médica Brasileira (AMB). Coordenador do Departamento de Química Clínica do Laboratório Clínico Albert Einstein Medicina Diagnóstica. Coordenador Médico do Setor de Imunoquímica do Laboratório Central da Unifesp-EPM. Diretor de Ensino da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) (2016-2017). Mestre e Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). MBA em Gestão de Saúde – Insper/Hospital Israelita Albert Einstein. Especialização em Administração Hospitalar e Sistemas de Saúde pela Fundação Getúlio Vargas.

Carmen Paz Oplustil

Biomédica. Mestre em Microbiologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP). Diretora da Formato Clínico – Projetos em Medicina Diagnóstica Brasil e Chile. Diretora da GC2 – Gestão do Conhecimento Científico.

Cecília Godoy Carvalhaes

Médica Patologista Clínica do Hospital São Paulo e do Hospital do Coração. Coordenadora Médica do Setor de Microbiologia do Laboratório Central do Hospital São Paulo – Hospital Universitário da Universidade Federal de São Paulo (HU-Unifesp). Doutora pela Disciplina de Infectologia da Escola Paulista de Medicina (EPM) da Unifesp. Especialista em Administração Hospitalar e Sistemas de Saúde pela Fundação Getúlio Vargas.

Célia Regina Garlipp

Farmacêutica Bioquímica. Professora-associada do Departamento de Patologia Clínica, Área de Líquidos Biológicos da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Daniel Kanaan Faria

Médico Residente em Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Graduado em Medicina pelo Centro Universitário de Volta Redonda.

Flavio Ferraz de Paes Alcantara

Médico Patologista Clínico. Doutor em Medicina pela FMUSP. *Post-doctoral fellow* do The Scripps Research Institute (1996-2001). Médico-chefe da Seção de Biologia Molecular da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas. Diretor Associado do Instituto de Análises Clínicas de Santos. *Chair* (2016-2018) para Força-tarefa IFCC-WASPaLM para Doenças Renais Crônicas.

Gianna Mastroianni Kirsztajn

Professora-associada Livre-docente da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Médica Nefrologista e Coordenadora do Setor de Glomerulopatias da EPM-Unifesp.

Jacqueline Harouche Rodrigues da Fonseca

Médica Coordenadora e Responsável pelo Serviço de Análise de Ácidos Orgânicos Urinários do Laboratório DLE.

José Antonio Tesser Poloni

Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA). Farmacêutico-bioquímico pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC/RS). Bioquímico Responsável pelo Setor de Uroanálise do Laboratório de Análises Clínicas Carlos Franco Voegeli da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Consultor para Uroanálise do Control/Lab. Professor de Patologia Celular e Citopatologia Clínica da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (Unisinos).

Kaline Maria Nogueira de Lucena Fonseca

Médica pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Residência Médica em Patologia Clínica na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretora Técnica no Centro de Patologia Clínica em Natal/RN. Diretora Regional da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) do Rio Grande do Norte (2016-2017).

Luís Gonzaga Moura Xavier

Mestre em Criação e Gestão de Empresas Life Science. Professor de Pediatria e Preceptor do Internato do Centro Universitário Christus (Unichristus). Diretor Médico do Laboratório Clementino Fraga.

Maria Elizabete Mendes

Médica Patologista Clínica. Doutora em Medicina-Patologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Administradora Hospitalar e de Sistemas de Saúde pela Escola de Administração de Empresas de São Paulo – Fundação Getúlio Vargas (EAESP-FGV). Responsável pelo Núcleo da Qualidade e Sustentabilidade da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP. Chefe de Seção Técnica de Bioquímica de Sangue da Divisão de Laboratório Central do HC-FMUSP. Auditora do Programa de Acreditação do College of American Pathologists (CAP).

Maria Rita Elmor de Araujo

Médica Patologista e Microbiologista Clínica. Coordenadora Médica do Setor de Microbiologia do Laboratório do Hospital Beneficência Portuguesa e do Hospital do Coração (HCor).

Marinês Dalla Valle Martino

Médica Patologista Clínica. Mestrado e Doutorado em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Professora Adjunta da Disciplina de Microbiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Coordenadora-Médica do Laboratório Clínico do Hospital Albert Einstein.

Nairo Massakazu Sumita

Médico Patologista Clínico. Professor-assistente Doutor da Disciplina Patologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor do Serviço de Bioquímica Clínica da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP (LIM 03 da Patologia Clínica). Assessor Médico em Bioquímica Clínica do laboratório Fleury Medicina e Saúde. Consultor Científico do Latin American Preanalytical Scientific Committee (LASC) e Membro do Editorial Board do site specimenscare.com. Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) (2016-2017).

Paula Virginia Bottini

Médica Patologista Clínica. Supervisora da Seção de Líquidos Biológicos da Divisão de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Sumário

Índice de tabelas	XIII
Índice de figurasXV
Apresentação	XXI
1. Características dos exames laboratoriais e alguns conceitos de estatística aplicados ao laboratório clínico – Adagmar Andriolo1
2. Biossegurança em exames de urina – Kaline Maria Nogueira de Lucena Fonseca	9
3. Breve história do exame de urina e sua importância – Luís Gonzaga Moura Xavier, Carlos David Araújo Bichara, Adagmar Andriolo	17
4. O exame de urina de rotina – Carlos David Araújo Bichara, Adagmar Andriolo	23
5. Centrifugação – Carlos David Araújo Bichara	35
6. Microscopia – Adagmar Andriolo	45
7. Fases do exame de urina de rotina: análise físico-química – Adagmar Andriolo	49
8. Fases do exame de urina de rotina: sedimentoscopia – José Antonio Tesser Poloni, Kaline Maria Nogueira de Lucena Fonseca	61
9. O exame de urina automatizado: vantagens e limitações – Paula Virginia Bottini, Célia Regina Garlipp	125
10. Validação de analisadores automatizados de urina – Maria Elizabete Mendes, Bianca Verrastro Antunes, Nairo Massakazu Sumita	137
11. Avaliação das funções renais pelo exame de urina: função de filtração glomerular – Flavio Ferraz de Paes Alcantara, Gianna Mastroianni Kirsztajn, Adagmar Andriolo	155

12. Avaliação das funções renais pelo exame de urina: estimativa de taxa de filtração glomerular – Flavio Ferraz de Paes Alcantara, Gianna Mastroianni Kirsztajn, Adagmar Andriolo	159
13. Avaliação das funções renais pelo exame de urina: função tubular – Gianna Mastroianni Kirsztajn, Adagmar Andriolo	169
14. Avaliação das funções renais pelo exame de urina: acidificação e concentração urinária – Maria Elizabete Mendes, Daniel Kanaan Faria, Nairo Massakazu Sumita	179
15. Dosagens bioquímicas em amostras de urina de 24 horas – Carlos Eduardo dos Santos Ferreira	193
16. O exame de urina como recurso diagnóstico de doenças metabólicas hereditárias – Armando Alves da Fonseca, Jacqueline Harouche Rodrigues da Fonseca	199
17. O exame de urina como recurso diagnóstico de doenças infecciosas – Antonia Maria de Oliveira Machado	209
18. O exame de urina como recurso diagnóstico de doenças infecciosas: requisitos da fase pré-analítica do exame – Marinês Dalla Valle Martino.	213
19. Utilização do exame de urina nas síndromes bacterianas e fúngicas – Maria Rita Elmor Araujo	217
20. Utilização do exame de urina nas síndromes virais – Cecília Godoy Carvalhaes	227
21. Micobacterioses – Antonia Maria de Oliveira Machado	231
22. Testes de sensibilidade aos antimicrobianos para isolados da urina – Cecília Godoy Carvalhaes	239
23. Controle de qualidade do exame microbiológico da urina – Carmen Paz Oplustil	245
24. O exame de urina como recurso diagnóstico toxicológico – Álvaro Pulchinelli Jr.	251
Figuras	269
Índice remissivo.	303

Índice de tabelas

Tabela 1. Valores simulados de glicemia, frequência simples, frequência acumulada e frequência acumulada percentual obtidas em um grupo de 120 pessoas aparentemente normais.

Tabela 2. Alterações observadas em amostra de urina mantida à temperatura ambiente após 2 horas.

Tabela 3. Conservantes utilizados para o exame de urina de rotina.

Tabela 4. Relação entre a força g (RCF) e o raio da centrífuga (em mm) para a definição da velocidade de centrifugação em rotações por minuto.

Tabela 5. Algumas cores de urina e suas possíveis causas.

Tabela 6. Intervalos de referência para microalbuminúria.

Tabela 7. Principais características dos cristais urinários considerados habituais.

Tabela 8. Principais características dos cristais urinários considerados anormais.

Tabela 9. Média e intervalo de referência para a filtração glomerular avaliada pela inulina, em diferentes faixas etárias, corrigida para a superfície corpórea de 1,73 m².

Tabela 10. Valores referenciais e estadiamento, segundo o KDIGO 2013, para indivíduos adultos.

Tabela 11. Valores referenciais e estadiamento, segundo o KDIGO 2013, para crianças e adolescentes, segundo NKF-K/DOQI.

Tabela 12. Evidências laboratoriais das acidoses tubulares.

Tabela 13. Características de dois osmômetros que utilizam o princípio da depressão da pressão de vapor.

Tabela 14. Características de osmômetros que utilizam o princípio do rebaixamento crioscópico.

Tabela 15. Valores de referência para osmolalidade comumente adotados em amostras de urina.

Tabela 16. Condições de coleta de urina de 24 horas para dosagens bioquímicas de algumas substâncias de interesse prático.

Tabela 17. Relação dos fatores pré-analíticos e contaminação de amostras de uroculturas com alto poder de evidência, segundo LaRocco et al.

Tabela 18. Fluxo de trabalho para amostras de urina por micção espontânea.

Tabela 19. Fluxo de trabalho para amostras de urina por métodos invasivos.

Tabela 20. Resistência intrínseca dos principais uropatógenos.

Tabela 21. Antimicrobianos frequentemente utilizados para o tratamento de infecções urinárias não complicadas.

Tabela 22. Vantagens e desvantagens dos testes de droga de abuso com os testes laboratoriais remotos (TLR).

Tabela 23. Critérios de aceitação e rejeição das amostras.

Tabela 24. Teste de cocaína: especificidade alta.

Tabela 25. Teste de THC (maconha): moderada especificidade.

Tabela 26. Armadilhas nas dosagens de drogas opioides: cuidados necessários.

Tabela 27. Armadilhas nas dosagens de anfetaminas: baixa especificidade.

Índice de figuras

- Figura 1** Sistema a vácuo para aspirar o sobrenadante das amostras de urina centrifugadas.
- Figura 2** Células epiteliais escamosas em campo claro (A) e contraste de fase (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 3** Células epiteliais escamosas coradas com Sternheimer-Malbin. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 4** Núcleos livres de células epiteliais escamosas. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 5** Núcleos livres de células epiteliais escamosas em contraste de fase. Microscopia de contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 6** Células epiteliais transicionais em campo claro e contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 7** Células epiteliais transicionais coradas com Sternheimer-Malbin. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 8** Célula epitelial tubular renal em campo claro (A) e contraste de fase (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 9** Célula epitelial tubular renal em campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 10** Célula epitelial tubular renal em contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 11** Célula epitelial tubular renal corada com Sternheimer-Malbin. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 12** Células *decoy* em campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 13** Células *decoy* em campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

- Figura 14** células decoy em contraste de fase. Microscopia de contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 15** Células *decoy* coradas com Sternheimer-Malbin. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 16** Células *decoy* coradas com Papanicolau. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 17** Leucócitos em campo claro (A) e contraste de fase (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 18** Leucócitos corados com Sternheimer-Malbin. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 19** Leucócitos inchados em campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 20** Leucócitos inchados em contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 21** Leucócitos alongados em campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 22** Leucócitos alongados em contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 23** Processo degenerativo em leucócitos (urina com densidade baixa). Microscopia com contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 24** Macrófago em campo claro (A), contraste de fase (B) e corado com Sternheimer-Malbin (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 25** Macrófago em campo claro (A), contraste de fase (B) e corado com Sternheimer-Malbin (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 26** Macrófagos com leveduras fagocitadas. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 27** Eritrócitos normais. Microscopia de contraste de fase (1-4). Microscopia de campo claro (5-8). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 28** Eritrócitos normais (fantasmas). Microscopia de contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 29** Eritrócitos normais (crenados). Microscopia de contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 30** Eritrócitos dismórficos. Microscopia de contraste de fase (1-4). Microscopia de campo claro (5-8). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 31** Eritrócitos dismórficos (acantócitos ou células G1). Microscopia de contraste de fase (1-4). Microscopia de campo claro (5-8). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

- Figura 32** Eritrócitos falciformes. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 33** Eliptócitos. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 34** Dacriócitos. Microscopia de campo claro (A) e contraste de fase (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 35** Eritrócitos em Roleaux. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 36** Cilindro hialino em campo claro (A) e contraste de fase (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 37** Cilindro hialino corado com Sternheimer-Malbin. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 38** Cilindro epitelial em campo claro (A) e contraste de fase (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 39** Cilindro epitelial em campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 40** Cilindro leucocitário em campo claro (A), contraste de fase (B) e corado com Sternheimer-Malbin (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 41** Cilindro leucocitário em campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 42** Cilindro eritrocitário em campo claro (A) e contraste de fase (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 43** Cilindro eritrocitário em campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 44** Cilindro granuloso. Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e corado com Sternheimer-Malbin (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 45** Cilindro graxo. Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e luz polarizada (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 46** Cilindro graxo corado com Sternheimer-Malbin. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 47** Cilindro contendo corpos graxos ovais. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 48** Cilindro contendo gotículas de lipídeos (1), corpo graxo oval (2) e cristal de colesterol (3). Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 49** Cilindro céreo em campo claro (A) e contraste de fase (B). Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.
- Figura 50** Cilindro céreo corado com Sternheimer-Malbin. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 51 Cilindro contendo leveduras encapsuladas de *Cryptococcus* sp. Microscopia de contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 52 Cilindro contendo cristais de oxalato de cálcio monohidratado. Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e luz polarizada (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 53 Cilindro pigmentado por hemoglobina. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 54 Cilindro granuloso corado por bilirrubina. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 55 Cilindro epitelial corado por bilirrubina. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 56 Cilindro granuloso pigmentado por fenazopiridina. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 57 Cilindro epitelial corado por fenazopiridina. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 58 Cilindro largo (amplo). Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 59 Cilindro contendo células *decoy*. Microscopia de campo claro (A) e contraste de fase (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 60 Cristais de oxalato de cálcio monohidratado. Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e luz polarizada (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 61 Cristais de oxalato de cálcio di-hidratado. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 62 Grânulos de fosfatos amorfos. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 63 Cristais de fosfato de cálcio. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 64 Cristais de carbono de cálcio. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 65 Cristais de ácido úrico. Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e luz polarizada (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 66 Grânulos de uratos amorfos. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 67 Cristais de biurato de amônio. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 68 Cristal de fosfato triplo amoníaco-magnésiano. Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e luz polarizada (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 69 Cristais de fosfato triplo de amoníaco-magnesiano. Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e luz polarizada (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 70 Cristais de cistina. Microscopia de campo claro (A) e luz polarizada (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 71 Cristais de colesterol. Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e luz polarizada (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 72 Cristais de tirosina. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 73 Cristais de leucina. Microscopia de contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 74 Cristais de bilirrubina. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 75 Cristais de bilirrubina fagocitados por leucócito. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 76 Cristais de 2,8-di-hidroxiadenina. Microscopia de campo claro (A) e microscopia de luz polarizada (B). Aumento original 400x. Cortesia: Mark A. Perazella

Figura 77 Cristais de sulfadiazina. Microscopia de campo claro (A) e luz polarizada (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 78 Cristais de amoxicilina. Microscopia de campo claro (A) e contraste de fase (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 79 Cristais de aciclovir. Microscopia de campo claro (A) e luz polarizada (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 80 Gotículas de gordura. Microscopia de campo claro (A), microscopia de contraste de fase (B) e microscopia de luz polarizada (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 81 Corpo graxo oval. Microscopia de campo claro (A), microscopia de contraste de fase (B) e microscopia de luz polarizada (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 82 Gotículas de lipídios na doença de Fabry em contraste de fase (A) e luz polarizada (B). Aumento original 400x. Cortesia: Giovanni B. Fogazzi.

Figura 83 Gotículas de lipídios na doença de Fabry em contraste de fase (A) e em luz polarizada (B). Aumento original 400x. Cortesia: Giovanni B. Fogazzi.

Figura 84 Filamentos de muco em campo claro. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 85 Filamentos de muco em contraste de fase. Microscopia de contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 86 Bactérias. Microscopia de campo claro (A) e contraste de fase (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 87 Bactérias (bacilos Gram-negativos) formando filamentos e esferoplastos. Microscopia de contraste de fase (A) e coloração de Gram (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 88 Leveduras (blastoconídeos). Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e coloração de Sternheimer-Malbin (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 89 Leveduras (pseudo-hifa). Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e coloração de Sternheimer-Malbin (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 90 *Cryptococcus* sp. Microscopia de campo claro de sedimento corado com tinta da China. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 91 *Trichomonas vaginalis*. Microscopia de contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 92 *Trichomonas vaginalis* com eritrócito fagocitado. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 93 Ovo de *Enterobius vermicularis*. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 94 *Trypanosoma cruzi*. Microscopia de contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 95 Larva de *Strongyloides stercoralis*. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: José Antonio Tesser Poloni.

Figura 96 Espermatozoides. Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e coloração de Sternheimer-Malbin (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 97 Fibra vegetal. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 98 Amido (talco da luva). Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B), luz polarizada (C) e coloração de Sternheimer-Malbin (D). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Figura 99 Prognóstico de DRC por categorias de eTFG e de albuminúria.

Figura 100 Limitações das amostras no tempo.

Apresentação

Pode parecer muito estranho que, em uma época em que os laboratórios clínicos incluem em suas rotinas exames tão complexos quanto os realizados por citometria de fluxo, espectrometria de massas, biologia molecular, mapeamento cromossômico, entre tantos outros, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) resolva investir na elaboração de um livro que pretende estabelecer diretrizes para a realização de exames em urina. Ao observador menos atento ou menos familiarizado com as questões laboratoriais, exames realizados em urina já deveriam ser de amplo conhecimento daqueles que trabalham na área e seria desnecessária qualquer iniciativa ou esforço para divulgá-los. A realidade, no entanto, é diferente. Uma análise isenta evidenciou que muitos dos exames realizados em urina carecem de padronização, de sólido conhecimento técnico, de homogeneidade na interpretação de suas potencialidades e limitações. A era na qual estamos vivendo, de globalização, mobilidade e amplo acesso às informações, torna a consistência e a harmonização de conhecimentos e de procedimentos valores indispensáveis para o estabelecimento de confiabilidade e segurança para os profissionais, pacientes e instituições. Por essa razão, justifica-se a iniciativa da SBPC/ML e de alguns de seus parceiros em patrocinar esta obra.

Esta publicação é voltada tanto para os profissionais que precisam solicitar exames e interpretar os resultados quanto para os diferentes profissionais envolvidos no atendimento ao paciente, na coleta de material e na sua realização técnica. Dessa forma, foram escolhidos tópicos que abrangem exames corriqueiros, como o exame de urina de rotina, e exames menos comuns, com indicações e interpretações mais específicas, por exemplo, o diagnóstico de doenças metabólicas. Adicionalmente, foram incluídos exames que permitem a avaliação das diversas funções renais e procedimentos das áreas de microbiologia e toxicologia.

Com certeza, muitas das informações contidas neste livro podem ser encontradas em diversas publicações, a maioria de língua inglesa, mas estão dispersas e, nem sempre, são apresentadas de forma a corresponder à nossa realidade, seja em termos tecnológicos, sejam culturais. A reunião de todo esse conhecimento em um único volume, somado à experiência de ilustres profissionais brasileiros, torna esta publicação ímpar, não só pelo conteúdo, mas também pela forma com que os temas são tratados. Como em todas as áreas do conhecimento, em especial na área de medicina laboratorial, têm ocorrido avanços consideráveis nos recursos diagnósticos, seja por aprimoramento das metodologias disponíveis, seja por um melhor entendimento dos mecanismos de doença. Mesmo assim, os exames realizados em amostras de urina continuam sendo de grande utilidade para o estudo do estado de saúde das pessoas. A simplicidade dos procedimentos de coleta, suas características bioquímicas e a quase ausência de limitações quanto à obtenção de volume adequado fazem a urina permanecer como uma das matrizes dos exames mais solicitados na prática médica diária.

Por todas essas razões, justifica-se a presente obra, a qual, os autores esperam, venha preencher uma lacuna na biblioteca do laboratório clínico e de todos os que atuam na área da medicina diagnóstica, e possa vir a auxiliar na melhor utilização dos recursos laboratoriais, em benefício dos pacientes.

Sua concretização só foi possível graças ao desprendimento de profissionais empenhados em difundir esses conhecimentos, de uma sociedade científica disposta a amparar a iniciativa e, principalmente, a visão das empresas patrocinadoras que apoiaram irrestritamente a ideia. Nossos agradecimentos, também, à Editora Manole, parceira de longa data, que disponibilizou recursos técnicos e operacionais indispensáveis para que pudéssemos vencer as adversidades próprias desta empreitada.

A todos os colaboradores, nossos sinceros agradecimentos. Aos leitores, nossos votos de proveitosa leitura.

Os organizadores

Adagmar Andriolo

Carlos David Araújo Bichara

Célia Regina Garlipp

José Antonio Tesser Poloni

Kaline Maria Nogueira de Lucena Fonseca

Luís Gonzaga Moura Xavier

Nairo Massakazu Sumita

Paula Virginia Bottini



Soluções Roche para Urinálise

A solução adequada para cada rotina

Alto volume

Digitalização e Integração Total



cobas u 701



cobas u 601



cobas® 6500

Médio volume

Semiautomatizado



cobas u 411

Baixo volume

Manual-visual

Semimanual



Tira ChoiceLine 10



Tira Combur-Test®



Urisys 1100®

©2016 Roche - Maio/2016 - Código ARLD579
Registro ANVISA nº 10287410201, 10287410738, 10287411073, 10287410230
COBAS, COMBUR, URISYS, COBAS U são marcas registradas da Roche.
Roche Diagnóstica Brasil Ltda
Av. Engenheiro Billings, 1729 - prédio 38
São Paulo, SP
05321-010 - Brasil - Tel: 0800 77 20 295



cobas®

Life needs answers

1. Características dos Exames Laboratoriais e

Alguns Conceitos de Estatística Aplicados

ao Laboratório Clínico

OS PRINCIPAIS OBJETIVOS da medicina laboratorial são confirmar, estabelecer ou complementar o diagnóstico clínico. Secundariamente, os resultados laboratoriais podem fornecer elementos para o prognóstico de determinadas doenças, além de estabelecer critérios de normalidade e delinear fatores de risco evolutivos.

Diferentes profissionais da área de saúde, como farmacêuticos-bioquímicos, biólogos, biomédicos e técnicos, auxiliam o patologista clínico a atingir aqueles objetivos. Essa equipe harmônica faz uso de vários equipamentos que podem ser tão simples quanto uma pipeta graduada ou um tubo de ensaio ou tão complexos quanto um analisador bicromático, um citômetro de fluxo ou mesmo um espectrômetro de massas. A complexidade dos procedimentos e/ou dos equipamentos não guarda relação direta com a importância da informação obtida. Dessa forma, a simples, porém cuidadosa, observação de uma amostra de urina pode, por exemplo, sugerir o diagnóstico de algum distúrbio metabólico, assim como uma dosagem acurada de pequenas quantidades de albumina na urina pode indicar o risco de desenvolvimento de doença renal.

Com essas considerações, busca-se ressaltar que, a par do conhecimento e da aplicação dos princípios de fisiologia, bioquímica, hematologia, histologia etc., o laboratório clínico produz informações a partir de um trabalho sistemático e minucioso, denominado exame laboratorial. De forma ideal, a realização de um exame, ensaio ou teste se constitui na tentativa de responder a uma pergunta específica, que pode ser, por exemplo, tão abrangente quanto “existe doença?” ou tão objetiva quanto “existe hiperglicemia?”.

Cada exame laboratorial tem características que condicionam a sua utilidade como auxiliar no atendimento à saúde. Entre elas, destacam-se: exatidão, precisão, sensibilidade, especificidade e índices de resultados falso-positivos e falso-negativos.

Exatidão é a capacidade do método de fornecer resultados muito próximos ao valor verdadeiro do parâmetro mensurado. Ela pode ser avaliada pela realização de dosagens em amostras contendo a substância específica, em concentrações conhecidas e em diferentes níveis.

Precisão é a capacidade de o método fornecer resultados bem próximos entre si quando são realizadas determinações repetidas em uma mesma amostra. A precisão também pode ser referida como reprodutibilidade do teste.

Sensibilidade diagnóstica de um exame é a probabilidade de que um resultado seja positivo (anormal) na presença da doença. Essa característica é entendida como o número de resultados verdadeiro-positivos obtidos no estudo de uma população de indivíduos sabidamente portadores de determinada doença.

Sensibilidade analítica de um teste corresponde à menor concentração de determinada substância que o método consegue diferenciar de zero, com um coeficiente de variação aceitável e predefinido.

Especificidade diagnóstica diz respeito à probabilidade de o resultado ser negativo (normal) na ausência de doença. Portanto, especificidade pode ser definida como o número de resultados verdadeiro-negativos obtidos em uma população de indivíduos normais.

Especificidade analítica de um teste é a habilidade do método em detectar ou quantificar apenas a substância desejada, sem sofrer a interferência significativa de outros componentes presentes na amostra.

A sensibilidade e a especificidade de determinado teste podem ser avaliadas a partir da aplicação do conceito de que tanto o resultado do teste quanto o de estado de saúde de um indivíduo podem ser expressos apenas por uma de duas possibilidades. Assim sendo, o resultado do teste será apenas positivo ou negativo, e o indivíduo terá ou não determinada doença.

Dessa forma, é possível construir-se uma tabela 2×2 , também denominada tabela de contingência, como mostrado a seguir:

Doença

T E S T E		Presente	Ausente
	Positivo	Verdadeiro-positivo (VP)	Falso-positivo (FP)
Negativo	Falso-negativo (FN)	Verdadeiro-negativo (VN)	

A **sensibilidade** é calculada pela relação $\frac{VP}{VP + FN}$, ou seja, é o número de resultados verdadeiro-positivos em relação ao número total de indivíduos com a doença específica.

A **especificidade** é calculada pela relação $\frac{VN}{VN + FP}$, isto é, o número de resultados verdadeiro-negativos em relação ao número total de indivíduos sem a doença específica.

Os índices de resultados **falso-positivos** e **falso-negativos** correspondem às seguintes relações, respectivamente: $\frac{FP}{FP + VN}$ e $\frac{FN}{FN + VP}$, em que o índice de resultados falso-positivos indica a porcentagem na qual o teste forneceu resultados positivos na ausência da doença, e o índice de resultados falso-negativos indica a porcentagem na qual o teste deixou de indicar a presença da doença.

VALORES PREDITIVOS POSITIVO E NEGATIVO

O valor preditivo positivo é a probabilidade de que um resultado positivo (anormal) seja verdadeiro, isto é, corresponda à presença de doença, e o valor preditivo negativo é a probabilidade de que um resultado negativo (normal) também seja verdadeiro, ou seja, corresponda à ausência de doença relacionada com o teste em questão.

Esses valores são obtidos pela aplicação do teorema de Bayes, o qual relaciona a sensibilidade e a especificidade do teste (que são características próprias do ensaio) com a prevalência da doença na população estudada (que é uma característica da doença e da população).

As relações são definidas pelas seguintes equações:

$$\text{Valor preditivo positivo} = \frac{P \times \text{Sensibilidade}}{P \times \text{Sensibilidade} + (1 - P) \times (1 - \text{Especificidade})}$$

$$\text{Valor preditivo negativo} = \frac{(1 - P) \times \text{Especificidade}}{(1 - P) \times \text{Especificidade} + P (1 - \text{Sensibilidade})}$$

Nessas equações, P representa a prevalência da doença na população na qual o teste é aplicado.

O conhecimento prévio dessas características para cada um dos parâmetros a ser testados, aliado às informações obtidas na análise das informações por meio da história clínica do paciente, mais os dados provenientes do exame físico, permitem uma adequada orientação no que diz respeito à indicação e à interpretação do resultado.

ALGUNS CONCEITOS DE ESTATÍSTICA APLICADA AO LABORATÓRIO CLÍNICO

Para que o resultado de um exame laboratorial obtido em um caso particular possa ser corretamente interpretado e tenha utilidade prática, é necessário que ele seja comparado aos resultados observados em um grupo de indivíduos e referência considerados normais. Os resultados desse grupo de indivíduos definem o intervalo de referência, o qual apresenta características próprias, como forma de distribuição e frequência com que os dados ocorrem.

Como exercício, considere-se, por exemplo, a dosagem de glicose no plasma de 120 pessoas aparentemente normais. Os resultados estão apresentados na Tabela 1.

Frequências

A **frequência simples** é o número de vezes que cada resultado é observado.

A **frequência acumulada** é a soma do número de resultados iguais e inferiores a determinado valor.

A **frequência acumulada percentual** é a expressão de frequência acumulada em termos percentuais. Ela é obtida dividindo-se a frequência acumulada pelo número total de observações e multiplicando-se o resultado por 100.

TABELA 1 Valores simulados de glicemia, frequência simples, frequência acumulada e frequência acumulada percentual obtidas em um grupo de 120 pessoas aparentemente normais.

Glicemia (mg/dL)	Frequência simples	Frequência acumulada	Frequência acumulada (%)
64	1	1	0,83
65	1	2	1,67
66	1	3	2,50
68	1	4	3,33
69	1	5	4,20
70	1	6	5
71	1	7	5,80
72	1	8	6,67
73	2	10	8,33
74	2	12	10
75	2	14	11,67
76	3	17	14,17
78	3	20	16,67
80	3	23	19,17
82	4	27	22,50
84	4	31	25,83
85	4	35	29,17
86	5	40	33,33
87	5	45	37,50
89	5	50	41,67
90	6	56	46,67
92	6	62	51,67
93	8	70	58,33
94	9	79	65,83
95	10	89	74,17
96	10	99	82,50
98	11	110	91,67
100	5	115	95,83
102	3	118	98,33
104	2	120	100

Medidas de tendência central

Média aritmética é uma medida de tendência central obtida pela soma de todos os valores observados divididos pelo número de observações.

Mediana também é uma medida de tendência central e corresponde ao valor que, quando os dados estão ordenados, separa igual número de valores mais altos e mais baixos do que ele. Quando o número de observações é par, a mediana é definida pela média aritmética das duas observações centrais.

Medidas de dispersão

Variância é uma medida de dispersão definida como a somatória dos quadrados dos desvios dos resultados individuais em relação à média, dividida pelo número de observações menos 1. Portanto, quanto maior for a dispersão dos valores, maior será a variância.

Desvio-padrão também é uma medida de dispersão e corresponde à raiz quadrada positiva da variância.

Percentil é definido como o valor da variável abaixo do qual certa proporção de observações é encontrada. Por exemplo, o percentil 25 corresponde ao valor abaixo do qual 25% dos resultados são observados. O percentil 50, por definição, corresponde à mediana. O percentil é calculado pela aplicação da fórmula: $A = \frac{X(n-1)}{100}$, em que **A** é o número de observações incluídas ao

percentil desejado, **X** é o percentil desejado e **n** é o número total de observações. Na distribuição apresentada na Tabela 1, por exemplo, como X corresponde a 2,5 e $n = 120$, tem-se: $A = \frac{2,5(120-1)}{100} = 2,98$.

Na maioria das vezes, A não é um número inteiro, o que condiciona a se realizar uma interpolação. Assim, no exemplo, o percentil 2,5 é um valor que está entre o 2º e o 3º valores observados, 98% acima do segundo valor, que é 65. Deve-se calcular 98% da distância entre 65 (2º valor) e 66 (3º valor). Inicialmente, calcula-se a diferença entre os pontos: $66 - 65 = 1$. Dessa forma, 1 corresponde a 100%, logo, o valor 98% será igual a 0,98, calculado por uma regra de 3 simples.

Portanto, o percentil 2,5, na distribuição da Tabela 1, será $65 + 0,98$, ou seja, 65,98 mg/dL, que pode ser arredondado para 66 mg/dL.

Outras medidas descritivas

Moda é o valor que ocorre com maior frequência no grupo estudado.

Quando a distribuição de um determinado parâmetro é do tipo gaussiana, também denominada “normal”, existe coincidência entre média, moda, mediana e percentil 50.

A partir dos dados apresentados na Tabela 1, podem ser calculados os seguintes parâmetros:

1. **Frequência simples** para o valor 70 mg/dL, por exemplo, é 1 (porque ocorreu apenas uma vez).
2. **Frequência acumulada** para o valor 70 mg/dL, por exemplo, é 6 (porque há seis valores iguais ou abaixo de 70 mg/dL).
3. **Frequência acumulada percentual** para o valor 70 mg/dL, por exemplo, é 5% (porque 5% dos resultados são iguais ou abaixo de 70 mg/dL).
4. **Média aritmética**: 89,1 mg/dL.
5. **Mediana**: 92 mg/dL.
6. **Moda**: 98 mg/dL.
7. **Variância**: 85,3 mg/dL.
8. **Desvio-padrão**: 9,2 mg/dL.
9. **Percentil 50**: 91 mg/dL.

Observa-se que os valores na Tabela 1 foram expressos com números inteiros, mas a média, a variância e o desvio-padrão estão expressos com uma casa decimal. Isso se deve a uma regra matemática que determina que todos os números gerados por cálculo devem ser expressos com uma casa decimal a mais do que os números originais.

Todos os parâmetros observados e calculados mantêm a mesma unidade, a qual, no exemplo citado, corresponde a mg/dL.

BIBLIOGRAFIA

1. FONSECA JS, MARTINS GA. Curso de estatística. 3.ed. Rio de Janeiro: Atlas, 1982.
2. SACKETT DL, HAYNES RB. Tugwell – Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine. Boston: Little, Brown and Company, 1985.
3. SOARES JF, SIQUEIRA AL. Introdução à estatística médica. 2.ed. Belo Horizonte: Coopmed Editora Médica, 2008.

2. Biossegurança em Exames de Urina

DESDE A APROVAÇÃO da Lei n. 8.974, de 5 de janeiro de 1995, com posterior criação da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CNTBio), houve no Brasil uma evolução considerável no que diz respeito ao uso de normas e técnicas de segurança em laboratórios clínicos e demais serviços de saúde.

Em 16 de novembro de 2005, o Ministério do Trabalho publicou a Norma Reguladora (NR) n. 32, que cuida da saúde dos profissionais que desenvolvem atividades na área de saúde e tem, como finalidade, estabelecer as diretrizes básicas para a implantação de medidas de proteção à segurança e à saúde dos trabalhadores dos serviços de saúde, bem como daqueles que exercem atividades de promoção e assistência à saúde em geral.

Entende-se por biossegurança o conjunto de medidas voltadas para a prevenção, minimização ou eliminação de riscos para a saúde das pessoas e proteção do meio ambiente contra resíduos.

Os profissionais que trabalham nos laboratórios de patologia clínica manuseiam líquidos biológicos e sólidos que, quase sempre, se constituem em fontes potenciais de contaminação. Essa proximidade favorece a ocorrência de acidentes de trabalho e doenças profissionais que podem determinar lesões ou sequelas leves, moderadas ou graves.

Por essa razão, durante as suas atividades no laboratório, esses profissionais devem sempre se ater a práticas que minimizem as chances de que ocorram contaminações cruzadas de materiais, contaminação do pessoal de laboratório, da equipe de limpeza, dos equipamentos e até mesmo do meio ambiente.

Esses cuidados, somados ao descarte adequado dos resíduos, fazem parte das boas práticas em laboratório clínico, baseadas nas regras da biossegurança.

A biossegurança não depende só das tecnologias disponíveis para a minimização e a eliminação dos riscos, mas também, e principalmente, da atitude dos profissionais. A existência de um sistema moderno de esterilização do ar, de câmaras de desinfecção e de roupas de segurança pode ser inefetiva, caso os profissionais, por exemplo, não lavem as mãos com a frequência adequada ou se os resíduos forem descartados de maneira inadequada.

Por isso, a adoção de normas de biossegurança deve estar estreitamente vinculada com a formação e com o treinamento dos profissionais de todas as áreas de atuação nos laboratórios, com a finalidade de minimizar os riscos desnecessários.

O laboratório deve disponibilizar um manual de biossegurança que inclua todas as práticas de segurança e precauções, sendo este mantido atualizado, com informações adicionais úteis para os colaboradores, sempre que necessário.

COLETA SEGURA

Normas de biossegurança são designadas para proteger as pessoas que trabalham no laboratório e também os pacientes que estejam sendo atendidos. Assim sendo, é importante informar e orientar de forma oral e escrita o profissional que providenciará a coleta e o manuseio da urina, bem como o próprio indivíduo que está realizando o exame laboratorial.

O paciente deve ser orientado sempre a fazer a higienização das mãos antes do início da coleta. Para o exame de urina de rotina, a amostra deve ser coletada em um frasco de material inerte, limpo, seco e à prova de vazamentos, de preferência descartável, pois elimina a possibilidade de contaminação, com recipientes de boca e base largas, tampa rosqueável, mantido em ambiente seguro. Se a coleta for realizada no laboratório, o paciente deverá ser orientado em relação aos procedimentos que garantam uma coleta adequada. Para a coleta de urina de 24 horas, o laboratório deve fornecer frascos de plástico, opacos e de boca larga e adequados para conterem de 2,5 a 3 L de volume. Se houver necessidade do uso de conservantes, orientações devem ser repassadas oralmente e por escrito, enfatizando o cuidado com o uso dessas substâncias, que podem provocar problemas como queimaduras, corrosões e danos ao meio ambiente. As amostras deverão ser transportadas e preservadas em recipiente isotérmico, higienizável e impermeável, para assim garantir a segurança no

transporte e a estabilidade até o momento da análise. Esse recipiente deverá estar identificado com a simbologia de risco biológico.

USO DE EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL (EPI)

O colaborador deve usar EPI sempre que estiver potencialmente exposto a riscos biológicos. Considera-se EPI todo dispositivo de uso individual, destinado a proteger a saúde e a integridade física do trabalhador, sendo regulamentado pelo Ministério do Trabalho por meio da NR-6.

Os principais EPI que devem ser utilizados no setor técnico no laboratório clínico incluem:

1. Calçados: destinados à proteção dos pés contra umidade, respingos de urina, de substâncias químicas, solventes, entre outros. Devem ser confortáveis, laváveis e fechados.
2. Luvas: são de uso obrigatório, devem ter formato anatômico, nas medidas compatíveis com as mãos do profissional, ter boa resistência mecânica, mas fornecer conforto adequado.
3. Óculos de proteção: conferem proteção contra eventuais respingos de material infectante e substâncias químicas. Devem ser confortáveis, leves, resistentes e maleáveis.
4. Avental: de uso individual e obrigatório, deve ser de manga longa, devendo, também, cobrir o dorso, as costas e parte das pernas até, pelo menos, acima do joelho. Esse avental não deve ser utilizado fora do ambiente técnico.

BOAS PRÁTICAS EM EXAMES DE URINA

São aqui descritos normas e procedimentos que promovem a segurança nas atividades diárias, facilitando, assim, a rotina adequada de trabalho. É importante ressaltar que cada laboratório deve desenvolver seu próprio roteiro de boas práticas, acrescentando novas técnicas sempre que julgar necessário.

É obrigatório o uso de avental, calças compridas e sapatos fechados de material não poroso e resistente, bem como de luvas descartáveis e óculos de proteção.

Os cabelos devem ser sempre mantidos presos. Eventualmente, torna-se necessário o uso de toucas ou presilhas, especialmente no caso de pessoas com cabelos muito compridos. As unhas devem ser bem cortadas, de preferência

mantidas curtas e, se pintadas, com cor discreta de esmalte. O uso de joias e bijuterias deve ser evitado. Objetos de uso pessoal não devem ficar guardados no setor de trabalho.

Cuidado especial deve ser dado aos olhos. Se usar lentes de contato, não as manipular no ambiente de trabalho. Caso seja necessária alguma manipulação, sair da área técnica e tirar as luvas.

As mãos devem ser higienizadas ao chegar e ao sair do setor, antes e após cada procedimento. É importante estar em dia com o esquema de vacinação ocupacional e realizar exames sorológicos pertinentes.

Não se deve comer, beber, mascar chicletes e fumar no ambiente de trabalho. Plantas não devem ser cultivadas nas áreas técnicas, bem como evitar a colocação de objetos alheios à atividade laboratorial, como porta-retratos, enfeites, carregadores de celulares etc.

Tirar as luvas sempre que for abrir portas, atender ao telefone, ligar e desligar interruptores de luz ou ar-condicionado.

Nunca pipetar nenhum material diretamente com a boca. Manusear o material biológico e os reagentes com cuidado para evitar a formação de aerossóis.

Manter-se habilitado e capacitado para a utilização dos equipamentos do setor. Antes de começar qualquer procedimento, rever os procedimentos operacionais e tirar as dúvidas com colegas com maior experiência.

Guardar todos os materiais utilizados ao final do expediente, descartando adequadamente todos os resíduos. Manter todos os membros da equipe técnica treinados.

MANUSEIO DAS AMOSTRAS

As amostras de urina devem ser encaminhadas ao setor técnico o mais rápido possível, preferencialmente, em um tempo que não ultrapasse 2 horas após a coleta. Devem ser manuseadas seguindo as orientações escritas nos procedimentos operacionais, seguindo as normas de segurança.

CONDUTAS PÓS-ACIDENTE

Em caso de derramamento de material biológico em piso ou bancada, utilizar hipoclorito de sódio a 0,5%. Se houver derramamento de produtos químicos voláteis, limpar e ventilar o local imediatamente. Avisar os demais membros da equipe.

Havendo quebra de vidrarias com cortes, é necessário cuidar do ferimento, lavando com muita água e sabão, cobrir o ferimento e encaminhar para aten-

dimento médico. Em acidentes que atinjam a mucosa ocular, não friccionar os olhos, mas lavá-los imediatamente com água corrente, utilizando o lava-olhos. Em casos que atinjam o corpo, utilizar o chuveiro de emergência.

Havendo acidente com centrífugas, descontaminar toda a parte interna do equipamento com hipoclorito ou álcool a 70%. Descartar os fragmentos de vidro em caixas próprias para material perfurocortante.

Em todos os casos mencionados, a Comissão Interna de Prevenção de Acidentes (CIPA) deve ser notificada para as providências necessárias.

DESTINO ADEQUADO DOS RESÍDUOS

O laboratório deve ter um programa de destino adequado de resíduos, que obedeça às normas vigentes. O propósito de todos os programas de destino de resíduos é confinar ou isolar qualquer material potencialmente perigoso para o pessoal técnico de laboratório, pessoal da limpeza, para a população em geral ou para o meio ambiente.

Recipientes para resíduos laboratoriais devem sempre estar identificados e facilmente acessíveis, localizados estrategicamente em áreas onde sejam mais frequentemente necessários. Estes recipientes devem ser projetados de modo que não permitam que seu conteúdo derrame, caso sejam acidentalmente derubados, e construídos com material à prova de vazamentos. Devem ser mantidos limpos e em boas condições sanitárias e em dimensões adequadas ao volume de material a ser descartado.

Os resíduos devem ser separados de acordo com o tipo de risco potencial. Classicamente, são separados em resíduos domésticos ou de escritório, perfurocortantes (agulhas, vidros, lancetas), biológicos (material infectante ou potencialmente infectante) e químicos (reagentes e líquidos de drenagem de máquinas).

Papéis e resíduos domésticos devem ser acondicionados em sacos de lixo comum e captados pelo sistema comum de coleta. Os excedentes de fezes e urina coletados normalmente são dispensados pelos próprios pacientes e os excedentes da área técnica podem sê-lo pelo sistema usual de esgoto sanitário.

O descarte de materiais potencialmente infectantes, como os que entraram em contato com líquidos biológicos, deve ser feito em sacos plásticos especiais, de lixo hospitalar, de cor branca, e identificados com o símbolo internacional de resíduo infectante. Para o seu fechamento, é necessário retirar o excesso de ar, com o cuidado de evitar a inalação do conteúdo, torcer e amarrar sua aber-

tura com arame, nó ou barbante. O descarte deve ser realizado por empresas licenciadas, capazes de garantir que não ocorram danos ao meio ambiente e riscos para a comunidade.

BIBLIOGRAFIA

1. BRASIL. Decreto-Lei n. 1.752, de 20 de dezembro de 1995. Dispõe sobre a vinculação, competência e composição da Comissão Técnica nacional de Biossegurança – CTNBio, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 21 de dezembro 1995. Seção 1, p.21648-9.
2. BRASIL. Portaria MTE n. 485, de 11 de novembro de 2005 (DOU de 16.11.2005 – Seção 1). NR 32 – segurança e saúde no trabalho em serviços de saúde.
3. ISHAR R, LINHARES AC, ISHAR MOG. Biossegurança no laboratório. Rev Inst Med Trop São Paulo 1986;31(2):126-31.
4. PEDROSO MFM, PHILIPPI JR. A. Gerenciamento de resíduos. In: Mastroeni MF. Biossegurança aplicada a laboratórios e serviços de saúde. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2006. p.121-34.
5. RINGSRUD KM, LINNÉ JJ. Urinalysis and body fluids. A color text and atlas. St. Louis: Mosby, 1995. p.4-12.
6. SKRABA I, NICKEL R, WOTKOSKI SR. Barreira de contenção: EPIs e EPCs. In: Mastroeni MF. Biossegurança aplicada a laboratórios e serviços de saúde. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2006. p.9-49.
7. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL (SBPC/ML). Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial: coleta e preparo da amostra biológica. Barueri: Manole/Minha Editora, 2014.



Tira Combur-Test®

Mais de 50 anos de experiência em urinálise

Tiras Combur-Test
10 almofadas de testes



- Tecnologia única – resistência contra interferência do ácido ascórbico.



- Resultado do teste correto na primeira passagem.
- A malha de nylon garante o desenvolvimento de cor uniforme através da penetração uniforme de urina na área de teste.



- Eficiente em termos de tempo e custo



Utilize um leitor de QRcode e saiba mais sobre as tiras Combur-Test®

©2016 Roche – Maio/2016 – Código ARDL578
Registro ANVISA nº 10287410201
COBAS, COMBUR são marcas registradas da Roche.
Roche Diagnóstica Brasil Ltda
Av. Engenheiro Billings, 1729 – prédio 38
São Paulo, SP
05321-010 – Brasil – Tel: 0800 77 20 295

Tiras- teste de outros fabricantes
11 almofadas de testes, incluindo ácido ascórbico

Teste ácido ascórbico



Se elevado

Refazer o teste com outra amostra do paciente

Fonte: Nagel, D., Seiler, D., Hohenberger, E.F., Ziegler, M. (2006). Clin Lab 52:149-153. Walz, B., Printzen, G. (2013), Poster at IFCC-Euromedlab Milano.



cobas®

Life needs answers

3. Breve História do Exame de Urina e sua Importância

HISTORICAMENTE, ACREDITA-SE QUE a medicina laboratorial teve início com a realização de observações do aspecto da urina. Desde o Período Paleolítico, o ato de examinar a urina tem sido um método utilizado como tentativa de diagnosticar e estabelecer o tratamento das mais diversas doenças. Inscrições em paredes de cavernas das primeiras civilizações humanas associam certas doenças a alterações urinárias. A observação crítica da urina, para fins diagnósticos, por sumérios e babilônios está documentada em placas de argila que datam de 4.000 anos antes da Era Cristã. São descritos alguns aspectos da urina, como volume, cor, odor e sabor. Antes de Hipócrates (460-370 a.C.), babilônios, egípcios e as culturas asiáticas já se mostravam familiarizadas com os recursos diagnósticos que a urina podia fornecer. Os hindus, em particular, tinham conhecimento de que a urina de alguns pacientes apresentava a propriedade de atrair insetos por ter sabor adocicado. Descrições feitas por médicos gregos atestam que a observação criteriosa da urina fazia parte do sistema médico vigente 500 anos antes da Era Cristã, matéria descrita no tratado hipocrático “Os Prognósticos”.

Até a Idade Média, o exame visual da urina coletada em frascos em forma de bexiga, conhecido como uroscopia, e o “teste das formigas” foram largamente utilizados como importante ferramenta diagnóstica. Com a Renascença, os antigos escritos gregos e romanos sobre uroscopia foram revistos, passando a ser considerados de baixo retorno clínico, aproximando-se da adivinhação.

Entre os séculos XV e XVII, charlatões coletavam urina e, principalmente, dinheiro de clientes, não só para o pretensão diagnóstico de doenças, mas também para a previsão do futuro por meio da uroscopia. Esses “profetas da

urina”, enquanto maravilhavam e iludiam a plateia desatenta, prestaram um grande desserviço, fazendo a análise da urina passar a ser tratada de forma depreciativa.

Thomas Bryant (1828-1914), ao final do século XVII, publicou um livro ridicularizando tal prática, enfatizando que conclusões diagnósticas sobre a urina deveriam ser obtidas por profissionais treinados em universidades. A tese de Bryant é considerada a inspiração para as primeiras leis de licenciatura médica na Inglaterra. Ainda assim, a observação da urina passou um grande tempo fora do currículo médico, restabelecendo-se apenas após o Colégio Europeu de Médicos detalhar a utilidade clínica e as limitações do exame de urina.

Da Idade da Pedra à Idade Média, os avanços no exame de urina foram discretos. Foi necessário o nascimento da Química, a partir da alquimia, para que algum avanço ocorresse. Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, conhecido como Paracelso (1493-1541), adicionou vinagre a algumas amostras de urina, obtendo a formação de um precipitado. Esse experimento é considerado o ponto de partida de um longo desenvolvimento das análises químicas da urina. A descrição de métodos para a identificação e a quantificação de glicose, com base na redução do cobre (método de Fehling), e de proteínas com o ácido pícrico ou tungstato de sódio veio enriquecer o exame da urina.

O neurologista inglês Thomas Willis (1621-1675) utilizou a “doçura” da urina de pacientes poliúricos como uma evidência para diferenciar os indivíduos portadores de diabetes melito dos portadores de diabetes insípido. Vale lembrar que, entre outras descobertas notáveis, Willis descreveu diversas estruturas cerebrais, destacando-se os corpos estriados e mamilares, o tálamo e a anatomia das artérias da base do crânio, ainda hoje denominada polígono de Willis.

Entre 1760 e 1860, um dos aparelhos mais importantes com aplicação prática nos laboratórios de então era o polarímetro. Esse aparelho possibilita a medição do índice de refração da luz ao passar por uma solução. O índice de refração guarda certa relação com a presença e a quantidade de determinadas substâncias nessa solução. Em 1800, um polarímetro específico, denominado sacarímetro, passou a fazer parte do mobiliário laboratorial por possibilitar a quantificação de açúcar presente em líquidos biológicos, inclusive na urina.

Em meados de 1900, métodos enzimáticos para glicose em papel-filtro foram desenvolvidos, passando a ser amplamente utilizados para testes laboratoriais em urina e sangue. Essas tecnologias foram aplicadas a diferentes analitos e deram origem a muitas das metodologias ainda em uso atualmente. Em 1921,

Fritz Feigl (1891-1971), químico e pesquisador austríaco, naturalizado brasileiro, publicou a técnica de “spot analysis”, que possibilitou a criação de sistemas de reação, tecnologia aplicada mundialmente em diversas áreas, como exames laboratoriais, investigações forenses, análises geoquímicas e ambientais etc. Com as reações desenvolvidas por Feigl, outros pesquisadores foram capazes de lançar conjuntos diagnósticos que permitiram a realização dos testes com uma única gota de amostra. Em 1941, foi lançado o primeiro teste para glicose na urina que possibilitava a realização do exame na casa do paciente, portanto um teste laboratorial remoto. A companhia Miles revolucionou o mercado diagnóstico *in vitro* com o produto Clinitest, no formato de tabletes efervescentes para testar a presença de açúcar na urina. Atualmente, as tiras reagentes são impregnadas de indicadores químicos, e a reação ocorre em uma área específica e os métodos utilizados incluem reações por aglutinação, colorimetria, reação enzimática, eletroquímica, espectrofotométrica e ensaio imunológico.

Com relação aos elementos figurados da urina, a história começa com Galileu Galilei (1564-1642), físico, matemático, astrônomo e filósofo italiano que, entre outras contribuições, aprimorou o binóculo e a balança hidrostática. No entanto, talvez, sua maior contribuição tenha sido o aperfeiçoamento, em 1609, do telescópio, com o qual pôde observar o céu e estudar constelações, as montanhas lunares, as manchas solares, os anéis do planeta Saturno, entre outras descobertas. Paralelamente ao interesse em se construir equipamentos cada vez mais potentes para o estudo de corpos celestes, desenvolveram-se aparelhos que permitiam a análise de estruturas cada vez menores, denominados microscópios. Há divergências históricas em relação à época e aos prováveis responsáveis pela concepção do microscópio, mas parece ter sido entre os anos de 1550 e 1590, sendo que alguns autores afirmam ter sido de Giovanni Faber (1574-1629), em 1555, enquanto outros creditam ao holandês Zacharias Janssen (1580-1638), provavelmente com a ajuda do pai, Hans Janssen, o mérito de ter inovado, utilizando uma combinação de lentes, para aperfeiçoar o poder de amplificação, obtendo aumentos de até 10 vezes, com pouca distorção da imagem. O termo “microscópio” foi cunhado por Giovanni Farber, em 1625, em contraposição ao termo telescópio, criado por Galileu Galilei, de quem era amigo.

Marcello Malpighi (1628-1694), médico, anatomista, histologista e embriologista italiano, é considerado o fundador da anatomia microscópica e da histologia. Desenvolveu técnicas de preparo e coloração de tecidos para análise ao microscópio, descobriu o sistema capilar sanguíneo pulmonar e algumas das papilas gustativas, e descreveu os alvéolos pulmonares e os glomérulos renais.

Richard Bright, médico inglês (1789-1858), introduziu o conceito do exame de urina como parte integrante do exame médico de rotina em 1827. Trabalhando no Guy's Hospital de Londres, descreveu as lesões renais provocadas pela hipertensão arterial na entidade fisiopatológica ainda hoje denominada doença de Bright, em sua homenagem. Bright é considerado o pai da Nefrologia.

Em 1844, o médico Golding Bird (1814-1854), uma autoridade reconhecida em doenças renais, publicou um excelente artigo demonstrando a importância de observar também o sedimento urinário. Estudando diversos pacientes com a doença de Bright, pôde descrever alterações patológicas, como a cilindúria e a hematúria. Dr. Bird combinou os testes químicos com o exame do sedimento urinário tal como realizado no laboratório nos dias de hoje.

No século XX, entre os cientistas que mais contribuíram para a evolução do exame de urina estão Thomas Addis (1881-1949), que tentou sistematizar o exame do sedimento urinário, e o brasileiro Sylvio Soares de Almeida (1913-1976), que introduziu no país o sedimento urinário quantitativo, aprimorando o trabalho do Dr. Addis, e publicou o “Estudo sobre infecções urinárias não específicas” na *Revista do Hospital das Clínicas da USP*, em 1961.

Nos dias de hoje, além da forma convencional, o exame de urina pode ser realizado de forma totalmente automatizada em suas fases de análises físico-químicas e quanto à contagem de elementos figurados. Há diversos fabricantes que utilizam metodologias distintas para o mesmo objetivo.

Realizado adequadamente, utilizando métodos químicos modernos e sofisticadas técnicas de identificação de elementos figurados, com recursos adicionais, como microscopia com luz polarizada e contraste de fase, o exame da urina se mantém como fornecedor de uma gama de informações úteis a respeito do trato urinário e de doenças sistêmicas que produzem alterações quantitativas ou qualitativas dos constituintes da urina, sem dor, sem risco e com o mínimo de desconforto para o paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. ADDIS T. The number of formed elements in the urinary sediment of normal individuals. *J Clin Invest* 1926;2:409-15.
2. ALMEIDA SS. Estudo sobre infecções urinárias não específicas. *Revista do Hospital das Clínicas da USP* 1961.
3. ANDRIOLO A. Conheça um pouco da sua especialidade: medicina laboratorial. *J Bras Patol* 1998;34:172-4.

4. ENTRALGO L. Historia de la medicina moderna y contemporánea. Masson-Salvat, 1954.
5. ITO K, YAGI S, HIRATA M. Color atlas of urinary cytology. St. Louis: Ishyaku EuroAmerica Inc., 1992. p.22; 46-9.
6. MARGOTTA R. História ilustrada da Medicina. São Paulo: Manole, 1998.
7. PORTER R (ed.). The Cambridge illustred history of medicine. Cambridge University Press, 2001.
8. RINGSRUD KM, LINNÉ JJ. Urinalysis and body fluids. A color text and atlas. St. Louis: Mosby, 1995.
9. STRASINGER SK, DI LORENZO MS. Urinálise e fluidos corporais. 5.ed. São Paulo: LMP, 2009.

4. O Exame de Urina de Rotina

FORMAÇÃO DA URINA

Em um indivíduo adulto sadio, em condições habituais, a cada minuto, aproximadamente 1 L de sangue perfunde os dois rins, possibilitando a formação de um ultrafiltrado do plasma. Esse filtrado tem pH e osmolalidade semelhantes aos do plasma sanguíneo, ou seja, 7,4 e 285 mOsm/kg de água, respectivamente.

À medida que o ultrafiltrado flui através dos túbulos de cada um dos 2 milhões de néfrons e dos dutos coletores de cada rim, ocorrem modificações nas características físicas e na constituição química do ultrafiltrado que resultarão em determinado volume de urina com composição final extremamente diferente da inicial, seja pela reabsorção da maioria das substâncias, seja pela secreção de outras tantas.

A concentração da urina final dependerá do estado de hidratação do indivíduo e da quantidade de cada uma das substâncias excretadas. Ao entrar nos dutos coletores, o pH do líquido é aproximadamente 6 e a osmolalidade está entre 800 e 1.200 mOsm/kg de água. Os 180 L de filtrado glomerular formados a cada 24 horas são reduzidos a 1 ou 2 L de urina final.

INDICAÇÕES

O exame de urina de rotina é um dos procedimentos laboratoriais mais solicitados pelos médicos de praticamente todas as especialidades e para pacientes com as mais variadas queixas clínicas ou mesmo para indivíduos normais que apenas se submetem à avaliação periódica, portanto sem nenhuma queixa.

Essas características fazem do exame de urina de rotina um teste de triagem de ampla utilização. Mesmo assim interpretado, esse exame pode fornecer in-

formações extremamente úteis que auxiliam no diagnóstico de eventuais doenças que afetem os rins e as vias urinárias, como processos irritativos, inflamatórios, infecciosos, bem como alguns distúrbios extrarrenais, por exemplo, doença linfoproliferativa, diabetes melito e insípido e acidose metabólica.

NOMENCLATURA

Uma das grandes discussões das sociedades científicas é tentar padronizar uma nomenclatura adequada para o exame de urina, chamado por muitos de exame de urina de rotina, mas que recebe também as seguintes denominações, entre outras: rotina da urina, urina 1, urina tipo 1, sumário da urina, urina simples, SEA, urina, exame da urina, análise físico-química da urina e sedimento, EAS (elementos anormais e sedimentoscopia), EQU (exame químico da urina), ECU (exame comum da urina), urina parcial, PEAS (pesquisa de elementos anormais e sedimento), uroanálise, 3 A + S (açúcar, acetona e sedimento), urinálise.

A nomenclatura mais utilizada na prática diária parece ser “exame de urina de rotina”, a qual pode não ser a mais adequada considerando que os procedimentos de rotina entre os laboratórios são diferentes. Por exemplo, alguns laboratórios incluem, no exame físico, a cor, o aspecto, o odor, a densidade, a presença ou não de depósito; outros abrangem apenas a cor e o aspecto. No exame bioquímico, alguns pesquisam 10 analitos, outros 8, variando de acordo com o fornecedor das tiras reagentes. Em relação ao sedimento urinário, alguns laboratórios liberam leucócitos (ou piócitos) e hemácias por campo microscópico, outros utilizam câmaras de contagem e liberam por mm³. Alguns laboratórios realizam o exame manual, outros são automatizados, por diferentes processos de automação, variando a maneira de fornecer o resultado.

O entendimento atual é de que o nome do exame deva representar, com a maior fidelidade possível, o procedimento realizado e ter um entendimento também o mais universal possível. Dessa forma, siglas ou abreviaturas não devem ser utilizadas por representarem exclusivamente a cultura local. As palavras “sedimento” e “sedimentoscopia” também podem se tornar inadequadas, na medida em que algumas metodologias não incluem o exame da urina centrifugada. As denominações urina 1 e urina tipo 1 também não parecem ser adequadas por pressuporem a existência de exames chamados urina tipo 2, 3 ou mais. Sumário de urina, urina simples e urina parcial sugerem a existência de algum exame que não fosse sumário ou de uma urina complexa, ou, pior ainda, que o exame fosse incompleto. Exame de urina simplesmente

não parece suficientemente descritivo do procedimento, da mesma forma que EQU (exame químico da urina) e ECU (exame comum de urina). Os nomes urinálise e uroanálise apenas explicitam que a urina está sendo analisada, sem maiores considerações sobre quais exames estão sendo realizados.

Considerando que o esforço da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) na produção deste livro é no sentido de padronizar os conceitos e os procedimentos relativos à realização do exame de urina e minimizar as diferenças na rotina de cada laboratório, opta-se aqui pelo termo “exame de urina de rotina”.

CUIDADOS PRÉ-ANALÍTICOS

Coleta de amostras

A urina é um material biológico potencialmente contaminante e exige a observação de cuidados específicos de coleta, a fim de preservar, além da integridade da amostra, a segurança dos profissionais que a manuseiam. Em todos os momentos em que seja provável o contato físico com a amostra, as pessoas responsáveis pela coleta, pelo transporte e pelo manuseio devem utilizar equipamentos de proteção individual (EPI) adequados. As amostras devem ser etiquetadas com o nome do paciente e seu número de identificação, data e hora da coleta e o tipo do material coletado, bem como informações adicionais, se exigido pelo protocolo do laboratório. As etiquetas devem ser anexadas ao corpo do recipiente, e não à tampa, e não devem se soltar caso o recipiente seja mantido em refrigerador.

Idealmente, um formulário de requisição deve acompanhar as amostras enviadas ao laboratório, cujas informações precisam corresponder ao descrito na etiqueta da amostra, com informações adicionais como modo de coleta, tipo de amostra, possíveis medicações em uso e informações clínicas relevantes do paciente.

Como todos os demais exames de laboratório, a ocasião e as condições de coleta são fundamentais para a obtenção de informações úteis e confiáveis. Acrescente-se, como variáveis importantes, as condições de armazenamento da amostra e o tempo decorrido entre a coleta de material e a realização do exame.

Com a finalidade de minimizar as variações pré-analíticas, deve-se utilizar amostra recente, sem adição de conservante, coletada após o paciente permanecer por um período de, pelo menos, 2 horas sem urinar. Se possível, a amostra deve ser mantida à temperatura ambiente, mas, caso o exame não possa ser realizado em um prazo máximo de 2 horas após a coleta, a amostra deverá ser refrigerada e protegida da luz. Nessas condições, em geral, a amostra se

mantém adequada ao exame por um período de até 12 horas, mas este tempo deve ser definido pelo laboratório, considerando as características locais. A amostra nunca deve ser congelada, uma vez que esse procedimento propicia a destruição dos componentes celulares presentes.

Caso a urina tenha sido refrigerada, há necessidade de aguardar que ela atinja a temperatura ambiente antes do início da manipulação, quando deve ser bem homogeneizada. A presença de depósito deve ser cuidadosamente observada e referida.

Em determinadas circunstâncias, nas quais o tempo entre a coleta da urina e a realização do exame for maior do que 2 horas e a refrigeração não estiver disponível, está indicada a utilização de conservantes, que devem ser adicionados à amostra o mais rapidamente possível. Nestes casos, as recomendações do fabricante do conservante devem ser seguidas, especialmente no que se refere à concentração final e ao tempo de poder estabilizante, observando-se eventuais interferências.

Para este tipo de exame, a urina deve ser coletada após assepsia local, desprezando-se o primeiro jato. Em geral, não há necessidade de coletar a amostra em tempos ou condições específicas, mas deve-se ter em mente que algumas características da urina se modificam significativamente ao longo do dia, na dependência do jejum, da dieta, da atividade física e do uso de determinados medicamentos. A Tabela 2 apresenta algumas das alterações que podem ocorrer nas amostras de urina após a coleta, ao longo do tempo. Essas modificações e suas potenciais causas devem ser consideradas na interpretação dos resultados.

TABELA 2 Alterações observadas em amostra de urina mantida à temperatura ambiente após 2 horas.

Constituinte	Alteração	Mecanismo
pH	Elevação	Alcalinização por produção de amônia a partir de ureia, por bactérias contaminantes
Glicose	Redução	Pelo consumo pelo metabolismo celular
Nitrito	Elevação	Pela produção por bactérias eventualmente presentes
	Redução	Pela degradação a nitrogênio, seguida de evaporação
Cetonas	Negativação	Por conversão do ácido acetoacético à acetona e subsequente evaporação
Bilirrubina	Redução	Pela oxidação à biliverdina por exposição à luz
Urobilinogênio	Redução	Pela oxidação à urobilina por exposição à luz
Eritrócitos	Redução	Em consequência de lise celular
Leucócitos	Redução	Em decorrência da degeneração celular
Cilindros	Redução	Pela solubilização da matriz proteica

Tipos de amostras

Para que o exame de urina forneça resultados representativos e clinicamente significativos, é importante que a amostra seja coletada seguindo um protocolo bem estabelecido, o qual deve ser claramente explicado ao paciente e controlado pelo pessoal do laboratório. Os tipos de amostras mais frequentemente utilizados para o exame de urina de rotina incluem: amostra aleatória, primeira urina da manhã e segunda urina da manhã.

Amostra aleatória

Amostra mais comumente recebida em razão da facilidade de coleta e da comodidade para o paciente, a amostra aleatória pode ser coletada a qualquer momento, mas o horário da micção deve ser registrado no frasco. A amostra aleatória é útil para testes rotineiros para detectar anormalidades evidentes. Entretanto, resultados anormais decorrentes da ingestão de alimentos ou da atividade física antes da coleta podem ser observados, sendo necessária a coleta de nova amostra de urina em condições mais controladas. O paciente deve ser instruído a entregar a amostra no laboratório no prazo máximo de 2 horas.

Primeira amostra da manhã

Amostra ideal para o exame de urina de rotina, a primeira urina da manhã é uma amostra concentrada, garantindo, assim, a detecção de substâncias químicas e elementos formados que podem não ser observados em uma amostra aleatória mais diluída. O paciente deve ser instruído a coletar a amostra imediatamente após se levantar e entregá-la no laboratório no prazo máximo de 2 horas.

Segunda amostra da manhã

Consiste na coleta da segunda amostra de urina, com o paciente permanecendo em jejum após ter despedido a primeira micção. Essa coleta minimiza eventuais interferências dos metabólitos provenientes de alimentos ingeridos na noite anterior. O paciente deve ser instruído a entregar a amostra no laboratório no prazo máximo de 2 horas.

Tipos de coleta de amostras

Na maioria das vezes, a urina para o exame de rotina é emitida espontaneamente, mas existem situações particulares nas quais é necessário o recurso de cateterismo

vesical ou mesmo de punção suprapúbica. Mesmo no ambiente hospitalar, esses procedimentos devem ser considerados opções excepcionais, devendo o risco de lesão e/ou contaminação das vias urinárias ser avaliado. Outros tipos de coleta incluem jato médio com assepsia e coleta com saco coletor.

Jato médio com assepsia

É a amostra ideal para a realização do exame de urina de rotina e deve ser a recomendada, sempre que possível. Ela consiste em uma amostra correspondendo à porção intermediária do fluxo urinário coletado espontaneamente após assepsia genital. Devem ser desprezados uns poucos mililitros iniciais de urina, uma vez que eles podem conter secreções eventualmente presentes no terço distal da uretra e no meato uretral. No caso de o volume total coletado não ser muito grande, esta pequena contaminação, principalmente de leucócitos, pode levar à interpretação equivocada dos resultados.

Coleta com saco coletor

Sacos coletores são frequentemente empregados na obtenção de amostras de urina de pacientes pediátricos ou geriátricos, nos quais o controle esfínterico e, portanto, da micção esteja comprometido. Seu uso, aparentemente simples, deve ser realizado apenas por pessoal capacitado e bem treinado. Para a coleta com sacos coletores, ver a seção “Instruções de coleta aos pacientes”. Nos casos em que a coleta espontânea não seja possível e a amostra também for utilizada para o exame de cultura, procedimentos mais invasivos, como o cateterismo vesical e a punção suprapúbica, devem ser considerados.

Amostra cateterizada

Esta amostra é coletada sob condições estéreis, pela colocação de um cateter através da uretra até a bexiga. O teste mais comumente solicitado em amostra cateterizada é a cultura para bactérias. Um tipo de amostra encontrado com menos frequência é a urina cateterizada para a medida das funções em cada um dos rins. As amostras dos rins direito e esquerdo são coletadas separadamente pela passagem de cateteres através dos respectivos ureteres. Esse procedimento deve ser realizado apenas por profissionais capacitados e com competência legal para tal.

Punção suprapúbica

Ocasionalmente, podem ser coletadas amostras de urina pela introdução de uma agulha através do abdome na bexiga. Como a bexiga, em condições nor-

mais, é estéril, a punção suprapúbica fornece uma amostra de urina para a cultura bacteriana completamente livre de contaminação externa. Esse procedimento deve ser realizado apenas por profissionais capacitados e com competência legal para tal.

Coletas especiais

Amostras pediátrica e geriátrica

A coleta de amostras de urinas de pacientes que não têm controle esfinté-rico, crianças ou idosos, se apresenta como um desafio. Sacos plásticos transparentes, macios, com adesivo hipoalergênico para fixá-lo na área genital, estão disponíveis para a coleta de amostras de rotina. Para a coleta com sacos coletores, ver a seção “Instruções de coleta aos pacientes”. Eventualmente, as amostras destes pacientes precisam ser obtidas por cateterismo ou por punção suprapúbica.

Coleta de urina de paciente com sonda vesical de demora

Antes de coletar a urina, deve-se manter a sonda fechada por 1 hora e, no máximo, por 2 horas. Realizar assepsia no dispositivo da sonda com álcool 70% e coletar de 30 a 60 mL de urina, com uso de agulha e seringa estéril. Não utilizar a urina contida na bolsa coletora.

Instruções de coleta aos pacientes

Dadas as facilidades da coleta e da praticidade operacional, grande número de pacientes realiza a coleta de urina em domicílio e a encaminha para o laboratório.

A confiabilidade do resultado do exame depende muito dos cuidados durante a coleta da amostra, incluindo a realização de assepsia da região urogenital. Ainda que esse conceito esteja claro para os profissionais de saúde que trabalham no laboratório, para o paciente isso pode ser uma questão difícil de entender e, mais ainda, de realizar. Para que sejam observados os conceitos mínimos de padronização e segurança, recomenda-se fortemente que o laboratório forneça instruções claras, por escrito e com desenhos ilustrativos, para garantir que o procedimento seja realizado dentro de critérios adequados.

Por essa razão, todos os pacientes que coletarão a amostra de urina em domicílio devem ser orientados a lavar as mãos antes de iniciar a coleta e estar munidos com material de higiene adequado, um recipiente identificado com

seu nome, data e horário da coleta, e instruções para a higienização e coleta da urina. Ao receber a amostra, o atendente deve se certificar de que o paciente seguiu todos os procedimentos de higienização e de coleta prescritos e que o frasco está corretamente identificado e fechado.

É recomendada a indicação de uso de sabonetes neutros. O uso de antissépticos é bastante discutível. Existem relatos de que o uso de clorexidina possa levar a contagens bacterianas diminuídas e que o iodo polivinilpirrolidona pode ser responsável por um resultado falso-positivo na pesquisa da presença de hemoglobina.

Instruções para pacientes do sexo masculino

1. Identificar o frasco de coleta (fornecido pelo laboratório), colocando o nome do paciente, a data e o horário de coleta.
2. Lavar as mãos com água e sabão.
3. Retrair o prepúcio para expor o meato uretral.
4. Lavar a glândula com água e sabão, começando pelo meato uretral.
5. Enxugar, utilizando gaze (se fornecida pelo laboratório) ou toalha, a partir do meato uretral.
6. Com uma das mãos, manter o prepúcio retraído.
7. Com a outra mão, segurar o frasco de coleta de urina já destampado.
8. Iniciar a micção, desprezando o primeiro jato de urina no vaso sanitário.
9. Coletar urina do jato médio até, mais ou menos, um terço ou metade da capacidade do frasco.
10. Desprezar o restante de urina no vaso sanitário.
11. Fechar o frasco de coleta.
12. Encaminhar o frasco para o laboratório no prazo máximo de 2 horas, mantendo-o em local fresco e ao abrigo da luz.

Instruções para pacientes do sexo feminino

1. Identificar o frasco de coleta (fornecido pelo laboratório), colocando o nome da paciente, a data e o horário de coleta.
2. Lavar as mãos com água e sabão.
3. Fazer higiene da região genital com água e sabão, sempre no sentido de frente para trás. É importante que todo resíduo de pomadas, pós e cremes vaginais eventualmente utilizados seja totalmente removido.
4. Enxugar toda a região genital com gaze (se fornecida pelo laboratório) ou toalha sempre no sentido de frente para trás.

5. Separar os grandes lábios, limpar o meato urinário e a região ao redor da uretra.
6. Com uma das mãos, manter os grandes lábios separados.
7. Com a outra mão, segurar o frasco de coleta já destampado.
8. Iniciar a micção, desprezando o primeiro jato de urina no vaso sanitário.
9. Coletar urina do jato médio até, mais ou menos, um terço ou metade da capacidade do frasco.
10. Desprezar o restante de urina no vaso sanitário.
11. Fechar o frasco de coleta.
12. Encaminhar o frasco para o laboratório no prazo máximo de 2 horas, mantendo-o em local fresco e ao abrigo da luz.

Na medida do possível, deve-se evitar a coleta de urina durante o período menstrual. Se não for possível o adiamento da coleta, avaliar a conveniência da utilização de um tampão vaginal.

Instruções para pacientes sem controle da micção

Para a coleta de urina de pacientes que não têm controle da micção, pode ser utilizado o procedimento com saco coletor. Nesse caso, se a coleta for realizada em domicílio, as orientações para pacientes do sexo masculino são as seguintes:

1. Identificar o saco coletor com o nome do paciente e a data.
2. Proceder à higienização da região genital, como descrito anteriormente.
3. Certificar-se de que as regiões genital e perineal estejam secas.
4. Retirar o papel que cobre a área aderente do coletor.
5. Fixar o saco coletor na região genital de modo que o pênis permaneça no seu interior.
6. Aguardar que ocorra a micção espontânea. Se não ocorrer micção em um prazo de 60 minutos, retirar o saco coletor e repetir os procedimentos de 1 a 4.
7. Ocorrendo a micção, retirar o saco coletor, vedá-lo adequadamente, colocar o horário da coleta e encaminhar ao laboratório no prazo máximo de 2 horas, mantendo-o em local fresco e ao abrigo da luz.

Para pacientes do sexo feminino, as instruções são as seguintes:

1. Identificar o saco coletor com o nome da paciente e a data.
2. Proceder à higienização da região genital, como descrito anteriormente.

3. Certificar-se de que as regiões genital e perineal estejam secas.
4. Retirar o papel que cobre a área aderente do coletor.
5. Fixar o saco coletor na região genital, esticando a pele para remover as dobras, cuidando para que a região anal fique fora da área de coleta.
6. Aguardar que ocorra a micção espontânea. Se não ocorrer micção em um prazo de 60 minutos, retirar o saco coletor e repetir os procedimentos de 1 a 4.
7. Ocorrendo a micção, retirar o saco coletor, vedá-lo adequadamente, colocar o horário da coleta e encaminhar ao laboratório no prazo máximo de 2 horas, mantendo-o em local fresco e ao abrigo da luz.

Frascos de coleta

As amostras devem ser coletadas em frasco de material inerte, limpo, seco e à prova de vazamento, que permita a visualização da cor e do aspecto da urina. A capacidade recomendada do recipiente é de 50 mL, o que possibilita a coleta de volume adequado da amostra para as pesquisas químicas e exame dos elementos figurados, com boa representatividade e sobra de espaço para que a amostra seja homogeneizada no próprio frasco. Tampas de rosca, quando corretamente aplicadas, têm menor probabilidade de vazamento do que as tampas de encaixe. É recomendado o uso de recipientes descartáveis, por eliminarem a possibilidade de contaminação decorrente da lavagem inadequada e todos os inconvenientes e custos da manutenção de um sistema de higienização dos frascos. Os frascos devem ter boca e base largas com, pelo menos, 5 cm de diâmetro, para garantir facilidade na coleta e boa estabilidade, facilitar o uso, principalmente, por pacientes do sexo feminino e prevenir o tombamento.

Recipientes esterilizados, embalados individualmente, em geral são reservados para as amostras destinadas a exames microbiológicos, mas têm indicação se o exame de rotina for realizado mais de 2 horas após a coleta.

Manuseio e transporte da amostra

Pelo fato de a urina ser, na maioria das vezes, muito disponível e facilmente coletada, com frequência, o manuseio da amostra é descuidado. Mudanças na composição da urina ocorrem não só *in vivo*, mas também *in vitro*, exigindo a adoção de procedimentos de transporte e manuseio corretos.

Integridade da amostra

Após a coleta, as amostras devem ser entregues imediatamente ao laboratório e testadas dentro de 2 horas. Uma amostra que não possa ser analisada dentro

desse prazo deve ser refrigerada ou ter um conservante químico adequado adicionado. Em nenhuma eventualidade, a urina deve ser congelada, pois isso destrói os elementos figurados eventualmente presentes, inviabilizando o exame microscópico e falseando os dados bioquímicos da amostra. A Tabela 2, apresentada no Capítulo 1, descreve as alterações mais frequentes que podem ocorrer em uma amostra de urina que permanece em temperatura ambiente por mais de 2 horas, sem adição de conservantes.

Preservação da amostra

O procedimento de conservação da amostra mais utilizado é a refrigeração, entre 2 e 8°C, com a finalidade de reduzir o crescimento bacteriano e o metabolismo celular. Entretanto, é preciso notar que esse procedimento favorece a precipitação de fosfatos e uratos amorfos e que é importante permitir que a amostra atinja a temperatura ambiente antes das análises químicas, mesmo se realizadas por tiras reagentes, muitas das quais dependem de reações enzimáticas temperatura-dependentes e para a dissolução das formações amorfas.

Quando uma amostra precisar ser transportada para longas distâncias e a refrigeração não for alternativa viável, devem ser utilizados conservantes químicos específicos. Em algumas localidades, estão disponíveis frascos de transporte comercialmente preparados. O conservante ideal deve ter algumas características, como ser bactericida, inibir a atividade da enzima urease, preservar os elementos formados do sedimento e não interferir nos testes químicos. A Tabela 3 apresenta os conservantes de uso mais comum nos laboratórios clínicos, cabendo ao laboratório a escolha daquele que melhor atende às necessidades da sua rotina.

Crítérios de aceitabilidade

Amostras não identificadas ou incorretamente coletadas devem ser rejeitadas pelo laboratório, e o pessoal responsável pela coleta ou recepção deve ser notificado para providenciar nova amostra. Situações inaceitáveis incluem uso de recipientes inapropriados, dados discordantes na etiqueta, amostras contaminadas com fezes ou com papel higiênico, recipientes contaminados no lado de fora, amostras com volume insuficiente e amostras inadequadamente transportadas ou preservadas. Não devem ser aceitas urinas que tenham sido expostas a temperaturas elevadas ou congeladas, pois essas condições promovem a destruição dos componentes celulares habitualmente presentes. O laboratório deve ter uma política escrita detalhando as suas condições de rejeição de amostras.

TABELA 3 Conservantes utilizados para o exame de urina de rotina.

Conservantes	Vantagens	Desvantagens
Refrigeração	Não interfere em testes químicos	Eleva gravidade específica por hidrometria. Precipita fosfatos e uratos amorfos
Timol	Preserva bem glicose e elementos figurados	Interfere em testes de precipitação ácida para proteínas
Ácido bórico	Preserva bem proteínas e elementos figurados	Pode precipitar cristais quando em grande quantidade. Não interfere nas análises de rotina
Formaldeído	Excelente conservante dos elementos figurados	Age como agente redutor, podendo interferir em alguns testes químicos
Tolueno	Não interfere com os testes químicos de rotina	Flutua na superfície das amostras e adere na parede da vidraria
Fluoreto de sódio	Inibe a glicólise	Inibe os testes de glicose, hemoglobina e leucócitos nas tiras reagentes
Fenol	Não interfere nos testes químicos de rotina	

BIBLIOGRAFIA

1. ANDRIOLO A, BISMARCK ZF. Rins e vias urinárias. In: Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da Unifesp-EPM. 2.ed. Barueri: Manole, 2008. p.243-66.
2. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMA TÉCNICAS (ABNT). Requisitos e recomendações para o exame de urina. Projeto 36.000.02.003, 2005.
3. CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Approved Guideline GP16-A3: Urinalysis; Approved Guideline. 3.ed. Wayne: CLSI, 2009.
4. GILLESPIE T, FEWSTER J, MASTERTON RG. The effect of specimen processing delay on borate urine preservation. J Clin Pathol 1999;52(2):95-8.
5. SCHUMANN GB, SCHWEITZER SC. Examination of urine. In: Henry JB (ed.). Clinical diagnosis & management by laboratory methods. 18.ed. Philadelphia: Saunders, 1991. p.387.
6. SILVA CHPM, LINS AP, SOUZA DR, CRUZ CSO, BERGAMASCHI GC. Desenvolvimento e utilização de conservante químico em amostras de urina para análises microbiológicas (urocultura) e rotina (EAS). RBAC 2005;37(3):137-47.
7. STRASINGER SK, DI LORENZO MS. Introdução ao exame de urina. In: Urinálise e fluidos corporais. 5.ed. São Paulo: Livraria Médica Paulista, 2009. p.31-42.

5. Centrifugação

A CENTRIFUGAÇÃO É um processo físico de separação em que uma amostra fluida é submetida a uma força centrífuga a fim de promover a separação dos componentes por meio da sedimentação dos elementos de diferentes densidades.

Em relação ao exame de urina de rotina feito de forma clássica, ou seja, manual, a centrifugação é um procedimento pré-analítico que deve ser realizado em condições ideais que permitam a obtenção do sedimento dentro dos padrões necessários para a realização adequada da análise microscópica.

Quando uma suspensão é submetida a um número de rotações, a força centrífuga faz as partículas se afastarem radialmente do eixo da rotação. Essa força é denominada força centrífuga relativa (FCR). A velocidade de centrifugação é frequentemente expressa em número de rotações por minuto (RPM), no entanto o mais correto é expressá-la como FCR. A unidade de medida utilizada corresponde à força da gravidade terrestre e, por essa razão, o símbolo é a letra g. O número de RPM indicado no tacômetro da centrífuga pode ser convertido em g pelo uso da fórmula:

$$\text{FCR ou } g = 1,118 \times R \times (\text{RPM}/1.000)^2$$

sendo: 1,118 uma constante; R = raio do rotor da centrífuga medido em milímetros; RPM = número de rotações por minuto; FCR ou g = força centrífuga relativa ou gravidade.

Vale notar que a equação inclui a medida do raio do rotor em milímetros, o que significa que duas centrífugas com rotores de tamanhos diferentes, ainda que com o mesmo número de RPM, fornecerão forças centrífugas diferentes.

O raio do rotor é a medida obtida do centro do eixo da centrífuga até o fundo da caçapa, quando colocada na posição horizontal.

Alguns manuais de centrífugas são acompanhados de nomogramas ou tabelas que relacionam o raio do rotor com as diferentes RPM, dispensando o uso da fórmula.

A Tabela 4 apresenta a relação entre a força g e o raio do rotor da centrífuga (em mm) para definir o número de RPM.

Além da escolha do melhor tipo de centrífuga, devem ser levados em consideração os cuidados relativos à aferição e à manutenção do equipamento.

A calibração da centrífuga é um processo que visa a verificar se o resultado obtido é compatível com o esperado e se ele está adequado ao uso. Consiste em comparar os resultados obtidos pelos instrumentos com os encontrados por padrões rastreáveis a padrões de referência nacionais e/ou internacionais, sob condições preestabelecidas e controladas.

Por contribuir para a confiabilidade dos resultados e reduzir custos inerentes aos erros de ensaio, a calibração é, atualmente, requisito de processos de certificação e acreditação.

A Resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) n. 302, de 13 de outubro de 2005, que dispõe sobre regulamento técnico para funcionamento de laboratórios clínicos, obriga-os a disponibilizarem, permanentemente, os registros das manutenções preventivas e corretivas de equipamentos e instrumentos laboratoriais. Também recomenda calibrar os instrumentos a intervalos regulares, em conformidade com o uso, mantendo arquivados todos os registros. Além disso, os equipamentos e instrumentos utilizados, nacionais e importados, devem estar regularizados junto à Anvisa, de acordo com a legislação vigente.

ORIENTAÇÃO PARA USO DA TABELA

Para utilizar a Tabela 4, mede-se o raio da centrífuga em milímetros com uma régua comum. Essa medida é a distância entre o ponto central do rotor da centrífuga de ângulo móvel até o fundo da caçapa, quando em posição horizontal. O número de RPM é a intersecção entre linha correspondente à g e a coluna correspondente ao raio do rotor.

Todos os cuidados relativos à biossegurança devem ser observados para proteção dos profissionais, bem como para a preservação da amostra em condições ideais para a análise, evitando perdas, riscos biológicos e necessidade de solicitação de novas amostras.

TABELA 4 Relação entre a força g (FCR) e o raio da centrífuga (em mm) para a definição da velocidade de centrifugação em rotações por minuto.

FCR	Raio do rotor																					
	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260	270	280	290	300	
350	1.769	1.687	1.615	1.552	1.495	1.445	1.399	1.357	1.319	1.284	1.251	1.221	1.193	1.167	1.142	1.119	1.097	1.077	1.057	1.039	1.022	
360	1.794	1.711	1.638	1.574	1.517	1.465	1.419	1.376	1.338	1.302	1.269	1.238	1.210	1.183	1.158	1.135	1.113	1.092	1.072	1.054	1.036	
370	1.819	1.735	1.661	1.596	1.538	1.485	1.438	1.395	1.356	1.320	1.286	1.255	1.227	1.200	1.174	1.151	1.128	1.107	1.087	1.068	1.050	
380	1.844	1.758	1.683	1.617	1.558	1.505	1.458	1.414	1.374	1.338	1.304	1.272	1.243	1.216	1.190	1.166	1.143	1.122	1.102	1.083	1.064	
390	1.868	1.781	1.705	1.638	1.579	1.525	1.477	1.432	1.392	1.355	1.321	1.289	1.259	1.232	1.206	1.181	1.158	1.137	1.116	1.097	1.078	
400	1.892	1.803	1.727	1.659	1.599	1.544	1.495	1.451	1.410	1.372	1.338	1.305	1.275	1.247	1.221	1.196	1.173	1.151	1.130	1.111	1.092	
410	1.915	1.826	1.748	1.680	1.618	1.564	1.514	1.469	1.427	1.389	1.354	1.321	1.291	1.263	1.236	1.211	1.188	1.165	1.144	1.125	1.106	
420	1.938	1.848	1.769	1.700	1.638	1.583	1.532	1.487	1.445	1.406	1.371	1.338	1.307	1.278	1.251	1.226	1.202	1.180	1.158	1.138	1.119	
430	1.961	1.870	1.790	1.720	1.657	1.601	1.550	1.504	1.462	1.423	1.387	1.353	1.322	1.293	1.266	1.240	1.216	1.194	1.172	1.152	1.132	
440	1.984	1.892	1.811	1.740	1.677	1.620	1.568	1.522	1.479	1.439	1.403	1.369	1.338	1.308	1.281	1.255	1.230	1.207	1.186	1.165	1.145	
450	2.006	1.913	1.831	1.760	1.696	1.638	1.586	1.539	1.495	1.455	1.419	1.384	1.353	1.323	1.295	1.269	1.244	1.221	1.199	1.178	1.158	

Exemplo: para obter uma centrifugação com 400 g em uma centrífuga cujo raio do rotor tem a dimensão de 220 mm, é preciso que ela desenvolva 1.275 RPM.

SELEÇÃO DA CENTRÍFUGA

Na escolha da centrífuga, deve-se levar em consideração: desempenho, capacidade necessária, força centrífuga requerida, tempo de *startup*, facilidade de uso, segurança (mecânica, elétrica, risco de explosão ao trabalhar com materiais inflamáveis), ruídos, riscos biológicos, material que constitui a centrífuga interna e externamente, assistência técnica e reposição de peças, economia e equipamentos que cumpram os requisitos e sejam certificados pela International Electrotechnical Commission (IEC) e com registros na Anvisa.

VOLUME DE URINA RECOMENDADO

Considera-se que 10 mL de urina seja o volume adequado para ser processado. Entretanto, volumes menores não inviabilizam a realização do exame, visto que, em determinadas situações, isso pode ocorrer, como na neonatologia, na pediatria e em outros casos.

TEMPO E VELOCIDADE DE CENTRIFUGAÇÃO

O tempo de centrifugação mantém estreita relação com a FCR. Para o exame de urina de rotina, a recomendação é que a amostra seja centrifugada pelo tempo de 10 minutos, a 400 g, o que corresponde a uma velocidade de 1.500 a 2.000 RPM, sempre na dependência do tamanho do rotor da centrífuga.

É importante lembrar que o sedimento obtido é fortemente influenciado pela velocidade e pelo tempo de centrifugação, bem como pelo volume inicial de urina utilizado. Dessa forma, esses itens devem ser sempre padronizados para obtenção de resultados reprodutíveis.

BIOSSEGURANÇA

Todas as amostras devem ser centrifugadas em tubos cônicos, graduados e com tampa, preferencialmente de polipropileno, à prova de vazamento e com a tampa da centrífuga sempre fechada. Desse modo, procura-se evitar acidentes biológicos provocados por aerossóis da amostra, os quais podem se formar caso haja algum problema com a centrifugação. Não deve ser utilizado o mecanismo de frenagem da centrífuga para finalizar o processo de centrifugação, pois esse procedimento provoca ressuspensão do sedimento

urinário. O sistema de freio da centrífuga só deve ser utilizado em situações de emergência.

RESSUSPENSÃO

Embora, em muitos laboratórios, esse procedimento ainda seja feito por inversão, o ideal é não ressuspender o sedimento agitando o tubo ou batendo nele com o dedo, mas sim fazendo uma aspiração para que, efetivamente, se obtenha um volume de sedimento razoavelmente padronizado.

Recomenda-se que, com o auxílio de uma pipeta ou com um sistema simples, a vácuo, seja feita a remoção de um volume fixo de 9,5 mL da urina sobrenadante. O restante que ficar no tubo será utilizado na análise do sedimento urinário. Isso ajuda a padronizar o procedimento e aumenta a sua reprodutibilidade.

O sistema a vácuo recomendado para aspirar líquidos é extremamente simples e consiste em conectar um dispositivo em “T”, com duas mangueiras, à torneira da pia do setor que realiza o exame de urina. Ao passar por uma das mangueiras, a água gera uma pressão negativa no outro ramo do “T”, no qual estará conectada a outra mangueira flexível ligada a uma ponteira de vidro, que é introduzida no tubo contendo a urina centrifugada, a fim de aspirar o sobrenadante dos tubos até restar 0,5 mL de urina no fundo do tubo. Um modelo de sistema a vácuo para essa finalidade é mostrado na Figura 1.

MANUTENÇÃO DA CENTRÍFUGA

A tendência nos laboratórios modernos é utilizar a manutenção preventiva total (MPT) visando a melhorias de pessoal (acidente zero), otimização da qualidade (defeito zero) e eficiência do equipamento (quebra zero), para obtenção de eficiência global e eliminação de perdas.

A MPT se baseia em oito pilares:

1. Melhoria individual para elevar a eficiência.
2. Estrutura de manutenção autônoma do operador.
3. Manutenção planejada.
4. Treinamentos para melhorar as habilidades dos operadores.
5. Controle inicial do equipamento desde a sua aquisição.
6. Manutenção visando a melhorar a qualidade.
7. Gerenciamento, segurança e higiene.
8. Meio ambiente.

Basicamente, a MPT envolve três tipos de ações: preventiva, corretiva e preditiva.

Manutenção preventiva

Ações destinadas a prevenir a ocorrência de falhas imprevistas para evitar futuras quebras, provocadas pelo desgaste natural de peças, proporcionando um maior rendimento e durabilidade da centrífuga, contribuindo para o prolongamento da vida útil do equipamento.

Esse procedimento tem as seguintes vantagens: aumenta a confiabilidade do equipamento; pode ser programado; reduz a chance de paradas inesperadas; e proporciona redução no estoque de peças sobressalentes.

Manutenção corretiva

A Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) define manutenção corretiva como aquela efetuada após a ocorrência de uma pane, destinada a recolocar um item em condições de executar uma função referida. É realizada quando a quebra já ocorreu e a centrífuga já está fora de uso. Consiste no trabalho de restauração do equipamento para um padrão aceitável, por meio da correção de falhas decorrentes dos desgastes ou da deterioração. É considerada uma centrífuga não conforme aquela que:

- Apresenta resultados de calibração inadequados.
- Foi manuseada incorretamente.
- Produz resultados suspeitos.
- Mostra ter defeitos.
- Está fora dos limites especificados.
- Ficou muito tempo sem ser utilizada.

Manutenção preditiva

É a determinação do ponto ótimo para executar a manutenção preventiva em um equipamento, ou seja, o ponto a partir do qual a probabilidade de o equipamento falhar assume níveis indesejáveis. Baseia-se no conhecimento do estado/condição do equipamento por meio de medições periódicas ou contínuas de um ou mais parâmetros significativos e representa a detecção precoce dos sinais que precedem uma avaria. Por exemplo, as centrífugas de um laboratório têm as manutenções preventivas planejadas para serem realizadas quatro vezes/ano. Pela análise de vibrações, pelo monitoramen-

to de parâmetros do processo e pela inspeção visual, é possível determinar, antecipadamente, a necessidade de manutenção preventiva do motor de determinada centrífuga, reduzindo, assim, os custos dos materiais substituídos, antes de sua ruptura ou da ocorrência de um acidente.

Esse processo gera maior aproveitamento dos componentes e impede o aumento de danos. Dessa abordagem decorrem a ampliação do prazo entre as manutenções (de quatro para duas vezes/ano), o aumento da disponibilidade e a redução do trabalho de emergência não planejado.

Recomenda-se que as centrífugas do laboratório sejam submetidas periodicamente à manutenção preventiva, com calibração e verificação das condições metrológicas para garantir seu correto funcionamento, obedecendo às normas técnicas do Instituto Nacional de Metrologia (Inmetro) e da Rede Brasileira de Calibração (RBC); esta rede é o conjunto de laboratórios acreditados pela Coordenação Geral de Acreditação/Inmetro para realizar serviços de calibração de padrões e/ou instrumentos de medição.

PERIODICIDADE DE CALIBRAÇÃO

Deve ser definida pelo usuário da centrífuga, observando sempre a orientação do fabricante e as normas dos organismos de reconhecimento ou de acreditação. O estabelecimento da frequência e/ou periodicidade da calibração pode ser por diferentes critérios, como tempo-calendário, número de vezes em que a centrífuga é utilizada ou número real de horas utilizadas.

Os fatores que influenciam a frequência de calibração incluem o tipo de centrífuga, a recomendação do fabricante, a tendência dos dados de calibrações anteriores, o histórico registrado de manutenção e serviço, a extensão e a gravidade do uso, a tendência ao desgaste e à instabilidade. Outros fatores que devem ser considerados são a frequência de verificação cruzada contra outros equipamentos ou padrões, a frequência e a formalidade da verificação interna das calibrações, as condições físicas e ambientais, a exatidão requerida ou pretendida para medida e o risco em caso de aceitação de medidas decorrentes de falhas na calibração da centrífuga.

UTILIZAÇÃO DA CENTRÍFUGA

Deve-se utilizar sempre caçambas ou cubetas apropriadas, do tamanho específico para os tubos usados. Cubetas muito grandes ou muito pequenas podem causar a quebra ou o deslocamento dos tubos, levando a má separação da amostra e acidentes.

É importante certificar-se de que os tubos estejam corretamente encaixados na caçamba da centrífuga. Um encaixe incompleto pode fazer a tampa de proteção do tubo se desprender ou a parte superior do tubo ficar fora da caçamba. Tubos de vidro ou plástico acima da caçamba podem chocar-se com a cabeça da centrífuga e quebrar.

Os tubos devem ser balanceados para minimizar o risco de instabilidade da centrífuga e, ao final das atividades, as caçambas e a área de contato da centrífuga devem ser desinfetadas com hipoclorito de sódio a 1%, contribuindo, assim, com a segurança do próximo usuário.

BIBLIOGRAFIA

1. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). Laboratório Clínico – Requisitos e recomendações para o exame de urina. ABNT Projeto 36:000.02-003. ABNT, 2005.
2. ANDRIOLO A, BISMARCK ZF. Rins e vias urinárias. In: Andriolo A (org.). Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da Unifesp/EPM – Medicina Laboratorial. 2.ed. Barueri: Manole, 2008. p.243-66.
3. BOWEN RA, CHAN Y, COHEN J, REHAK NN, HORTIN GL, CSAKO G ET AL. Effect of blood collection tubes on total triiodothyronine and other laboratory assays. *Clin Chem* 2005;51:424-3.
4. BOYD JC, FELDER RA, SAVORY J. Robotics and the changing face of the clinical laboratory. *Clin Chem* 1996;42:1901-10.
5. CONTROLLAB. Boletim qualifique. 28.ed. jan/fev/mar, 2010.
6. FOGAZZI GB, VERDESCA S, GARIGALI G. Urinalysis: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis* 2008;51(6):1052-67.
7. FOSTER K, DATTA P, ORSWELL M, TASAKO K, ALPERT A, BLUESTEIN B. Evaluation of a centrifuge with rapid turnaround time for the preparation of plasma samples for measurement of common STAT markers on the ACS: 180 system 1. *Clin Lab* 2000;46:157-60.
8. GODOLPHIN W, BODTKER K, UYENO D, GOH LO. Automated blood sample handling in the clinical laboratory. *Clin Chem* 1999;36(9):1551-5.
9. GREEN S. Improving the preanalytical process: the focus on specimen quality. *JMB* 2008;27(3):343-7.
10. HOLMAN JW, MIFFLIN TE, FELDER, RA, DEMERS LM. Evaluation of an automated preanalytical robotic workstation at two academic health centers. *Clin Chem* 2002;48:540-8.
11. LAM CW, JACOB E. Implementing a laboratory automation system: experience of a large clinical laboratory. *J Lab Autom* 2012;17(1):16-23.
12. LIPPI G, GUIDI GC. Risk management in the preanalytic phase of laboratory testing. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:720-7.

13. LIPPI G, SALVAGNO GL, MONTAGNANA M, GUIDI GC. Preparation of a quality sample: effect of centrifugation time on stat clinical chemistry testing. *Labmed* 2007;38:172-6.
14. LLOPIS MA, ALVAREZ V, MARTÍNEZ-BRÚ C, GÓMEZ R, BARBA N, IBARZ M ET AL. Quality assurance in the preanalytical phase. The Spanish Society of Clinical Chemistry Committee for the extra-analytical quality assessment 2012:185-204.
15. MELANSON SEF, LINDELMAN NL, JAROLIM P. How laboratory automation can help laboratories, clinicians and patients. *Lab Medicine* 2008;39(3):137-42.
16. MINDER EI, SCHIBLI A, MAHER D, NESIC P, PLUER K. Effects of different centrifugation conditions on clinical chemistry and immunology test results. *BMC Clin Pathol* 2011;11(1):6.
17. RIN G. Preanalytical workstations: a tool for reducing laboratory errors. *Clin Chim Acta* 2009;404:68-74.
18. SCHIMKE I. Quality and timeliness in medical laboratory testing. *Anal Bional Chem* 2009; 393:1499-504.
19. ULDALL A, DAMGAARD PT, DRACHMANN O, JØRGENSEN F, KENNEDY D, LAURITZEN M ET AL. IFCC guideline (1990) for selection of safe laboratory centrifuges and their safe use with general purpose appendices concerning centrifuge nomenclature, quantities and units, and calculation of centrifugal acceleration. *J Aut Chem* 1991;13:221-9.
20. WISSER H, BERTSCH T, WISSER D. Preanalytical prerequisites for the quality of samples. *J Lab Med* 2002;26(5/6):284-90.

6. Microscopia

PARA UM BOM entendimento da explanação sobre a realização do exame do sedimento urinário, é pertinente uma breve apresentação de alguns dos tipos de microscopia habitualmente disponíveis no laboratório clínico.

MICROSCOPIA DE CAMPO CLARO

Mais frequentemente encontrada no laboratório clínico, consiste na utilização do microscópio óptico básico, com uma fonte que emite luz de comprimento de onda na faixa visível, e os objetos são observados em tons escuros contra um fundo claro.

Esse tipo de microscopia para o exame do sedimento de urina pode apresentar algumas dificuldades se a intensidade de luz não for controlada adequadamente. Alguns componentes do sedimento com um baixo índice de refração podem não ser observados se forem expostos à alta intensidade de luz. Por essa razão, o sedimento deve ser examinado com iluminação de baixa intensidade, o que pode ser obtido ajustando-se o reostato da fonte de luz, e não pela redução do condensador.¹⁻³

MICROSCOPIA DE CONTRASTE DE FASE

Os raios luminosos, ao passarem por um objeto, são retardados em relação aos raios luminosos que passam pelo ar, o que reduz a intensidade da luz que atinge a ocular e produz maior contraste. Esse fenômeno é chamado de diferença de fase e é afetado pela espessura do objeto, pelo índice de refração, pela absorção de luz, entre outras propriedades.

A microscopia de contraste de fase é realizada pela adaptação de um microscópio óptico de campo claro com objetivas com lentes de contraste de fase e um condensador próprio. Anéis de fase concêntricos são colocados no condensador e na objetiva. O anel colocado no condensador, ou abaixo dele, permite a passagem da luz apenas pela área central. Um segundo anel é colocado na objetiva e retarda a luz de $1/4$ de comprimento de onda. Os anéis de fase devem ser correspondentes, por isso é importante verificar se os módulos da objetiva e do condensador são compatíveis. O diâmetro dos anéis varia com a amplificação.

Para ajustar o microscópio de contraste de fase, devem ser seguidas as seguintes etapas:

- Focalizar uma amostra no microscópio de campo claro.
- Escolher um anel de condensador de pequeno aumento.
- Selecionar a objetiva com o anel correspondente.
- Remover uma ocular e inserir a ocular de ajuste.
- Observar os anéis iluminados e os escuros.
- Centralizar o anel de luz do condensador sobre o anel escuro da objetiva, com os parafusos de ajuste.
- Recolocar as oculares.

A utilização da microscopia de contraste de fase é de grande utilidade por permitir melhor avaliação da superfície dos elementos figurados, especialmente aqueles com índice de refração próximo ao meio em que se encontram. Podem ser referidos, nessa categoria, os cilindros hialinos e céreos. Adicionalmente, o estudo do dismorfismo eritrocitário é mais bem realizado nessas condições.^{1,4}

MICROSCOPIA COM LUZ POLARIZADA

A luz não polarizada se irradia em igual intensidade em todas as direções, enquanto a luz polarizada vibra apenas no mesmo plano ou direção. Quando a luz atravessa uma substância birrefringente, ela se divide em dois raios, com rotação de 90° entre si. O uso de luz polarizada auxilia na identificação de cristais e lipídios, uma vez que essas substâncias têm, caracteristicamente, a capacidade de promover a rotação do feixe de luz polarizada unidirecional, produzindo um padrão de cores típicas nos cristais e formando “cruz de Malta” em lipídios. Estruturas denominadas isotrópicas, como as células do sangue, não têm essa propriedade. O raio luminoso passa por elas sem sofrer alteração.

A microscopia polarizada é obtida pelo uso de dois filtros de polarização. A luz emergente de um filtro vibra em um plano, e um segundo filtro colocado em um ângulo de 90° bloqueia toda a luz incidente, exceto a que sofrer rotação pela estrutura birrefringente, objeto de análise.

O microscópio de campo claro pode ser adaptado para microscopia polarizada pela instalação de dois filtros. Um primeiro filtro (polarizador) é colocado sobre o condensador, e o segundo filtro (analisador), no corpo do microscópio, entre a objetiva e as oculares. O filtro polarizador é girado para permitir que a luz vibrando em uma única direção atinja o objeto. Se o objeto não tiver propriedades birrefringentes, a luz não atingirá o filtro analisador e não será visualizado. Os raios luminosos refratados por um objeto birrefringente atingirão o filtro analisador e o objeto será visto branco ou colorido, contra o fundo negro.

A microscopia polarizada é utilizada no exame do sedimento urinário para confirmar a identificação de gotículas de gordura, de corpos ovais gordurosos e de cilindros lipídicos, os quais produzem um padrão de “cruz de Malta” característico. Os cristais, em geral, apresentam birrefringência, o que permite que os de ácido úrico sejam distinguidos dos de cistina, os de oxalato de cálcio monoidratado dos eritrócitos e os de fosfato de cálcio das bactérias.^{1,5}

BIBLIOGRAFIA

1. ESTRIDGE BH, REYNOLDS AP. Equipamentos gerais do laboratório. In: Estridge BH, Reynolds AP (eds.). Técnicas básicas de laboratório clínico. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. p.111-19.
2. SCHUMANN GB, SCHWEITZER SC. Examination of urine. In: Henry JB (ed.). Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 18.ed. Philadelphia: Saunders, 1991. p.387-444.
3. MCPHERSON RA, BEN-EZRA J, ZHAO S. Basic examination of urine. In: McPherson RA, Pincus MR (ed.). Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 21.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. p.391-425.
4. BRODY L, WEBSTER MC, KARK RM. Identification of elements of urinary sediment with phase-contrast microscopy: a simple method. JAMA 1968;206(8):1777-81.
5. SPENCER M. Fundamentals of light microscopy. Cambridge, UK/New York: Cambridge University Press, 1982.
6. DE SANTO NG, NUZZI F, CAPODICASA G, LAMA G, CAPUTO G, ROSATI P ET AL. Phase contrast microscopy of the urine sediment for the diagnosis of glomerular and nonglomerular bleeding-data in children and adults with normal creatinine clearance. Nephron 1987;45:35-9.

7. Fases do Exame de Urina de Rotina:

Análise Físico-química

O EXAME DE urina de rotina é constituído por três fases distintas: análises física, química e dos elementos figurados. A análise física compreende a observação do aspecto, da cor, da densidade e, ocasionalmente, do odor da urina. A análise química pode ser realizada de forma clássica, com reativos preparados pelo próprio laboratório ou com o recurso de química seca, pelo uso de tiras reagentes. A análise dos elementos figurados pode ser feita por microscopia ou por metodologias automatizadas, as quais utilizam citometria de fluxo ou análise de imagens.

ANÁLISE FÍSICA

Como mencionado, a análise física compreende a observação do aspecto, da cor, da densidade e, ocasionalmente, do odor.

Aspecto

A urina normal apresenta um aspecto claro, transparente. Turvações podem aparecer quando ocorrerem formações de uratos amorfos em urinas ácidas ou fosfatos amorfos em urinas alcalinas. Essas formações são observadas com maior frequência quando a temperatura ambiente é baixa. A urina pode se apresentar mais escura, refletindo maior concentração, ou mais clara, nas amostras mais diluídas.

Cor

A cor da urina normal varia do amarelo ao âmbar e resulta da presença de um pigmento chamado urocromo. Cor rosada, vermelha ou castanha pode ser cau-

sada pela presença de hemácias, hemoglobina livre, mioglobina ou porfirinas. Essa coloração pode estar associada à ingestão de beterraba, amora ou corantes presentes em alimentos ou à presença de uratos urinários. Em crianças, pode ser a manifestação da síndrome da fralda vermelha, resultante da presença de *S. marcescens*, não patogênica. A administração de alguns medicamentos, como adriamicina, fenolftaleína, *pyridium* e fenitoína, pode levar à formação de urinas de coloração vermelha ou avermelhada. Cor âmbar-escuro sugere níveis elevados de urobilina ou bilirrubina, enquanto urina com cores amarelo-vivo, verde ou mesmo azul podem ser resultado do uso de alguns medicamentos, como antissépticos urinários e vitaminas. A urina pode tornar-se alaranjada por conta da ingestão de fenazopiridinas, rifampicina e varfarina. A presença de bilirrubinas e de caroteno e a administração de antimaláricos como primaquina e quinacrina, vitaminas do complexo B, nitrofurantoína, metronidazol, sulfonamidas ou cáscara podem provocar a formação de urina acastanhada. Coloração azul-esverdeada pode estar associada à administração de adriamicina, amitriptilina e indometacina. Urinas marrom-escuras são vistas quando algumas substâncias do tipo das porfirinas, da melanina ou do ácido homogentísico estão presentes em concentrações elevadas. A urina ainda pode assumir diferentes colorações dependendo da ingestão de alimentos, corantes e drogas. A Tabela 5 apresenta diferentes cores de urina e suas possíveis causas.

TABELA 5 Algumas cores de urina e suas possíveis causas.

Laranja	Fenazopiridinas (<i>pyridium</i>), rifampicina, varfarina
Rosa/avermelhada	Porfirinas, mioglobina, hemoglobina, difenilidantoína, metildopa, fenolftaleína, fenotiazina
Vermelha	Eritrócitos, hemoglobina
Verde	Bilirrubina oxidada, azul de metileno
Azul	Azul de metileno
Marrom	Bilirrubina, hemoglobina, meta-hemoglobina
Cinza	Furazolidona, nitrofurantoína
Preta	Melanina, ácido homogentísico

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. Assim

sendo, os valores da densidade urinária no indivíduo normal dependem, basicamente, do equilíbrio entre a ingestão hídrica e as perdas. A administração de grandes volumes propicia densidades tão baixas quanto 1,003, enquanto a restrição ou as perdas extrarrenais acentuadas podem proporcionar densidades de 1,030 a 1,040. Em condições habituais, considera-se normal o intervalo entre 1,018 +/- 0,003.

A presença de proteínas e de glicose interfere na determinação da densidade na seguinte proporção: 10 g/L de proteína eleva a densidade em cerca de 0,003 e 10 g/L de glicose, em cerca de 0,004.

Em amostras isoladas, sem controle hídrico prévio, a determinação da densidade urinária tem valor extremamente limitado. Urina muito diluída pode dificultar a detecção de proteínas ou de glicose, por exemplo, sendo essa a razão de se recomendar a coleta da primeira urina da manhã, pois é mais concentrada em virtude da não ingestão de líquidos durante a noite. A densidade também pode informar sobre possível desidratação ou anormalidades na liberação do hormônio antidiurético.

A densidade pode ser medida por densímetro, refratômetro ou por tira reagente. Excepcionalmente, pode ser necessária a determinação da osmolalidade urinária, o que pode ser realizado por crioscopia.

Odor

O odor não é um parâmetro habitualmente incluído no exame de urina de rotina, mas existem situações especiais nas quais deve ser considerada a utilidade de se referir isso no laudo. A urina normal tem odor característico pela presença de ácidos voláteis. Com o passar do tempo, após a coleta ou pela existência de processo infeccioso urinário, a urina pode apresentar odor amoniacal, pela transformação da ureia em amônia, como resultado do metabolismo bacteriano. A esse respeito, vale recordar a história de Ivar Asbjørn Følling, médico e bioquímico norueguês que, em 1934, descobriu a fenilcetonúria a partir do relato de uma senhora, mãe de duas crianças com atraso mental profundo. A senhora contou-lhe que a urina das filhas tinha um odor estranho. Interessado no assunto, o Dr. Følling adicionou cloreto de ferro à urina de uma das meninas e viu formar-se uma solução azulada em vez de acastanhada, como ele esperava. Após 7 semanas de trabalho, Følling identificou o ácido fenilpirúvico. Passou a procurar em algumas centenas de amostras de urina de doentes com diversos tipos de atraso mental e encontrou novos casos, dos quais quatro eram da mesma família, o que sugeria que a doença fosse de

origem genética. Cinco meses após a visita daquela mãe, o Dr. Følling publicou um trabalho em que declarava ter descoberto, pelo exame de urina, uma doença hereditária do metabolismo da fenilalanina, que podia ser causa de atraso mental, que passou a se chamar doença de Følling ou fenilcetonúria. Vinte anos após essa descoberta, foi possível prevenir a instalação do atraso mental nos pacientes pela instituição de uma dieta específica.

ANÁLISE QUÍMICA

A análise química da urina inclui a determinação do pH, a pesquisa e, ocasionalmente, a dosagem de proteínas, hemoglobina, glicose, bilirrubinas, urobilogeno, corpos cetônicos, nitrito e esterase leucocitária.

pH

Os rins são importantes órgãos reguladores do equilíbrio acidobásico do organismo. A regulação se dá pela secreção de hidrogênio e de ácidos orgânicos fracos e pela reabsorção de bicarbonato do ultrafiltrado pelos túbulos contornados. O conhecimento do pH urinário pode auxiliar no diagnóstico e no acompanhamento de alguns distúrbios eletrolíticos sistêmicos de origem metabólica ou respiratória e na monitoração de tratamentos que exijam que o pH urinário se mantenha dentro de determinado intervalo. A interpretação desse parâmetro, no entanto, só tem relevância clínica quando sua determinação tiver sido realizada em amostra de urina recentemente coletada.

Urinas ácidas são produzidas por pessoas mantidas em dietas ricas em proteínas de origem animal, em pacientes fazendo uso de acidificantes urinários e no diabetes melito mal controlado (acidose). Urinas alcalinas são encontradas no período pós-prandial, em pessoas mantidas em dietas vegetarianas, nas que estão fazendo uso de medicamentos alcalinizantes e em pacientes com infecção do trato urinário.

No exame de urina de rotina, a determinação do pH pode ser substituída pela referência apenas da reação (ácida, alcalina ou ligeiramente ácida) com uso de indicadores apropriados. Caso seja necessária a determinação mais exata do pH, podem ser utilizadas tiras reagentes ou pHmetro.

Proteínas

Proteinúria é a excreção elevada de proteínas na urina, sendo um indicador importante de lesão renal. Em termos de intensidade, a proteinúria pode ser assim classificada:

1. Proteinúria elevada: caracterizada pela excreção de mais de 3,5 g de proteína em 24 horas. É típica de síndrome nefrótica, mas pode ocorrer em casos de glomerulonefrite, nefrosclerose, amiloidose, lúpus eritematoso sistêmico, trombose da veia renal, insuficiência cardíaca congestiva ou pericardite.
2. Proteinúria moderada: caracteriza-se por excreção entre 0,5 e 3,5 g de proteínas em 24 horas. É detectada em doenças renais, como glomerulonefrite crônica, nefropatia diabética, mieloma múltiplo, nefropatia tóxica, pré-eclâmpsia e nas alterações inflamatórias malignas, degenerativas e irritativas do trato urinário, incluindo a presença de cálculo urinário.
3. Proteinúria mínima: caracterizada por excreção de menos de 0,5 g de proteína em 24 horas. Está associada a glomerulonefrite crônica, enfermidade policística renal, afecção tubulorrenal, fase de convalescença de glomerulonefrite aguda e vários distúrbios do trato urinário inferior.

Em relação à etiologia, as proteinúrias podem ser assim classificadas:

1. Proteinúria postural: ocorre apenas quando o indivíduo permanece em posição ereta por longo período. A excreção diária pode atingir até 1 g.
2. Proteinúria funcional: é a excreção de proteínas associada a estados febris, exposição ao calor ou ao frio intensos, exercícios físicos extenuantes.
3. Proteinúria por extravasamento: anteriormente denominada proteinúria de Bence-Jones, corresponde à excreção de uma proteína específica, de baixo peso molecular, excretada em urina de pacientes com mieloma múltiplo. Essa proteína é a cadeia leve livre de imunoglobulinas, podendo ser kappa ou lambda. O termo proteinúria de Bence-Jones deve ser abandonado.
4. Proteinúria pós-renal: resulta do extravasamento de proteínas em decorrência de processos inflamatórios, infecciosos ou neoplásicos em vias urinárias.
5. Microalbuminúria: excreção de pequena quantidade de albumina. Os intervalos de referência podem ser expressos em relação ao volume de 24 horas, por minuto, em amostras coletadas em períodos curtos ou em relação à concentração de creatinina, como mostrado na Tabela 6. Microalbuminúria é um indicador precoce de disfunção renal, mas está associada ao aumento da mortalidade cardiovascular, especialmente no diabetes melito tipo 2.

As proteínas podem ser pesquisadas com ácido tricloroacético (TCA) a quente e dosadas por precipitação com TCA-Ponceau, por exemplo, ou com o uso de tiras reagentes. O princípio das tiras reagentes é o do erro proteico do

indicador e limitado à detecção de albumina, sendo praticamente insensível às globulinas e a proteínas pequenas, como as cadeias leves das imunoglobulinas. Para algumas situações específicas, é preciso ter método alternativo de pesquisa e dosagem das proteínas urinárias.

TABELA 6 Intervalos de referência para microalbuminúria.

	mg/24 horas	mcg/minuto	mg/g de creatinina
Normal	Inferior a 30	Inferior a 20	30
Microalbuminúria	Entre 30 e 300	Entre 20 e 200	Entre 30 e 300
Albuminúria	Acima de 300	Acima de 200	Acima de 300

Glicose

Em circunstâncias normais, praticamente toda a glicose filtrada pelos glomérulos é reabsorvida no túbulo contornado proximal, e a pesquisa de glicose na urina, pelos métodos habituais, é negativa. A reabsorção é feita por transporte ativo e contribui para a poupança de grande quantidade de glicose. O nível sanguíneo no qual a capacidade de reabsorção tubular é superada é chamado de limiar renal e, para a glicose, está entre 160 e 180 mg/dL. Esse conceito deve ser considerado nas situações em que a glicose aparece na urina.

São algumas causas de glicosúria:

- Diabete melito.
- Reabsorção tubular rebaixada:
 - Síndrome de Fanconi.
 - Doença renal avançada.
- Lesões do sistema nervoso central (SNC).
- Gravidez.
- Período pós-prandial, após ingestão de grandes quantidades de carboidratos.
- Administração de certos medicamentos (tiazídicos, corticosteroides).
- Estresse emocional.
- Distúrbios endócrinos de pituitária e da suprarrenal.

A glicose pode ser pesquisada na urina com o reativo de Benedict e dosada por métodos enzimáticos com hexoquinase ou glicose oxidase. Os métodos enzimáticos oferecem elevadas sensibilidade e especificidade, fazendo a pre-

sença de alguns outros açúcares não ser detectada. Por essa razão, na rotina de exames de urina de crianças com menos de 1 ano de idade, é importante a detecção de outros açúcares além da glicose, como a galactose e a frutose, portanto métodos menos específicos, como os baseados na propriedade de redução de sais de cobre, devem ser utilizados de forma complementar.

A pesquisa de glicose pelas tiras reagentes é baseada na reação com glicose oxidase, o que lhes confere elevadas sensibilidade e especificidade. A sensibilidade é da ordem de 0,6 g/L.

Corpos cetônicos

A principal fonte de energia do corpo humano é o metabolismo dos carboidratos, principalmente glicose, resultando em CO_2 e água. Sempre que a quantidade de carboidratos disponíveis for inferior às necessidades energéticas do indivíduo, ocorre o catabolismo dos ácidos graxos como fonte alternativa de energia. A metabolização destes, porém, é incompleta, gerando, como subprodutos, quantidades elevadas dos denominados corpos cetônicos.

A cetonúria ocorre no jejum prolongado, em dietas para redução de peso, em estados febris, após exercícios físicos intensos, no frio intenso, e principalmente no diabetes melito, que é uma doença em que há alteração do metabolismo dos carboidratos. Os três corpos cetônicos presentes são: ácido acetoacético (20%), acetona (2%) e ácido beta-hidroxi-butírico (78%).

Os corpos cetônicos podem ser pesquisados pelo reativo do nitroprussiato, em tubo ou nas fitas reagentes. Essa reação não detecta o ácido beta-hidroxi-butírico e esta área da fita reagente, em particular, é extremamente sensível à umidade ambiente, tornando-se não reativa se exposta ao ar ambiente por algumas horas.

Bilirrubina e urobilinogênio

A meia-vida dos eritrócitos é de 120 dias, período depois do qual ocorre sua destruição no sistema reticuloendotelial, principalmente no baço e na medula óssea, liberando hemoglobina. Esta, por sua vez, é decomposta em três componentes: ferro, protoporfirina e globina. O ferro será armazenado e pode ser quase completamente reutilizado. As cadeias polipeptídicas de globina são degradadas e voltam ao reservatório de aminoácidos. A protoporfirina é convertida em bilirrubina indireta, insolúvel em água, e se liga às proteínas transportadoras, principalmente à albumina. A bilirrubina indireta chega ao fígado, sendo captada e conjugada com ácido glicurônico, transformando-se em bilir-

rubina direta, solúvel em água. Em condições normais, depois da conjugação, a bilirrubina direta é excretada pelas vias biliares, chegando ao intestino. Por ação bacteriana do trato gastrointestinal, a bilirrubina é metabolizada em três produtos: mesobilirrubina, estercobilinogênio e urobilinogênio. O estercobilinogênio e o urobilinogênio são incolores e sofrem oxidação, resultando em estercobilina e urobilina, respectivamente, que são pigmentos corados. Estima-se que 50% do urobilinogênio formado no intestino seja reabsorvido pela circulação êntero-hepática e reexcretados pelo fígado. Pequenas quantidades são excretadas pelo rim e a maior parte nas fezes. Qualquer alteração nesse mecanismo, seja pela maior quantidade de bilirrubina formada, seja por lesão hepática que impeça a excreção do urobilinogênio reabsorvido, acarreta aumento do urobilinogênio no sangue e posterior excreção elevada pela urina.

Há dois grupos de doenças particularmente significantes que podem acarretar alterações nos níveis de excreção urinária de bilirrubina e de urobilinogênio:

1. Doença hepática: a bilirrubina direta que não é excretada por obstrução biliar, por exemplo, reflui para o sangue. Como essa bilirrubina é solúvel no plasma e, portanto, filtrada pelos glomérulos renais, à medida que sua concentração aumenta no sangue, aumenta a sua excreção renal. Ocorrendo obstrução biliar, a quantidade de bilirrubina que chega ao intestino é reduzida, causando diminuição na produção de urobilinogênio, podendo negativar sua pesquisa na urina.
2. Doença hemolítica: nessas doenças, há um aumento acentuado na produção da bilirrubina indireta. Como o fígado está normal, grande quantidade de bilirrubina direta é produzida e lançada no intestino, com consequente conversão em urobilinogênio. Há um aumento da reabsorção de urobilinogênio em nível intestinal, elevando o nível sanguíneo e aumentando sua excreção no nível renal. Não ocorre excreção de bilirrubina pela urina, uma vez que a fração que está aumentada é a indireta, não solúvel e que circula ligada às proteínas, não sendo filtrada.

A bilirrubina é pesquisada com o reativo de Fouchet ou com tiras reagentes, e a presença de urobilinogênio pode ser avaliada semiquantitativamente com o reativo de Ehrlich. Essa técnica não é adequada para detectar redução ou ausência na excreção de urobilinogênio, e a amostra de urina, para essas duas pesquisas, deve ser recente.

Hemoglobina

As fitas reagentes apresentam áreas que permitem o reconhecimento da presença de hemoglobina na urina, seja nas hemácias íntegras, chamado de hematúria, seja na hemoglobina livre, denominado hemoglobinúria. Esse dado é importante e deve ser relacionado com a observação do exame microscópico do sedimento urinário. É possível a ocorrência de hemoglobinúria sem grande número de hemácias no sedimento, em decorrência, por exemplo, de hemólise intravascular. Contudo, a área não é específica para hemoglobina, dando resultados positivos na presença de mioglobina.

Esterase leucocitária

Os leucócitos granulócitos têm enzimas que catalisam a hidrólise dos ésteres, denominadas esterases. Estas são liberadas quando ocorre degeneração celular e sua pesquisa na urina pode ser utilizada como auxiliar para a avaliação de leucocitúria. Outras células eventualmente presentes na urina também podem conter esterases e, por essa razão, a pesquisa não substitui inteiramente a necessidade do exame microscópico do sedimento urinário.

O princípio dessa pesquisa se baseia na capacidade de as esterases hidrolisarem um éster derivado do ácido aminado do pirazol, liberando derivados do hidroxipirazol, os quais reagem com um sal de diazônio produzindo um complexo de cor violeta. O limite de detecção varia de 5.000 a 15.000 leucócitos granulócitos por mL de urina. Os leucócitos não granulócitos, como os linfócitos, não produzem esterase, portanto, nas linfocitúrias, a pesquisa será negativa. Ainda que a pesquisa seja relativamente específica, reações falso-positivas podem ser observadas em amostras contaminadas por agentes oxidantes, como hipoclorito de sódio e formaldeído, ou que contenham elevadas concentrações de antibióticos à base de imipenem, meropenem ou ácido clavulânico. Resultados falso-negativos podem ocorrer em amostras com densidade alta, com concentrações de glicose acima de 2 g/dL, de albumina acima de 0,5 g/dL e de ácido ascórbico acima de 25 mg/dL, ou que contenham concentrações elevadas de cefalexina, cefalotina, tetraciclina ou ácido oxálico.

Nitritos

A pesquisa de nitritos para diagnóstico de bacteriúria apresentam a grande limitação de que alguns patógenos urinários não reduzem nitrato a nitrito. As amostras ideais para essa pesquisa são a primeira urina da manhã ou a urina

coletada de 2 a 4 horas após a última micção. Esse tempo garante que, existindo bactérias, elas estarão em número suficiente para positivar a pesquisa.

CUIDADOS COM A ANÁLISE QUÍMICA COM TIRAS REAGENTES

A análise química com tiras reagentes possibilita a avaliação mais rápida e automatizada de algumas das características físicas e químicas da urina, como a determinação do pH e as pesquisas de proteínas, glicose, corpos cetônicos, bilirrubinas, urobilinogênio, esterase leucocitária e nitritos. A leitura das tiras reagentes pode ser realizada de forma direta pelo analista ou, preferencialmente, por equipamentos com algum grau de automação, o que minimiza a interferência da luz ambiente e da acuidade visual do analista.

É importante lembrar que podem ocorrer diferenças significativas na sensibilidade e na especificidade das tiras reagentes de diferentes procedências, bem como modificações no procedimento, em especial, no tempo de leitura de cada uma das áreas reagentes. Dessa forma, são indispensáveis a leitura atenta das instruções fornecidas pelo fabricante e a adesão às recomendações estabelecidas.

Cada uma das fitas disponíveis no mercado, assim como cada uma das substâncias pesquisadas na urina, tem características e limitações que devem ser perfeitamente conhecidas pelos responsáveis pela rotina do exame. Entre essas limitações, destaca-se, pela frequência, a presença de substâncias interferentes, as quais podem fornecer tanto resultado falso-positivo quanto falso-negativo. Algumas tiras reagentes incluem a determinação de densidade e a pesquisa de ácido ascórbico, esta com a finalidade de validar a pesquisa de glicose.

BIBLIOGRAFIA

1. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). NBR 15.268:2005 – Laboratório clínico – Requisitos e recomendações para exame de urina. Disponível em: www.abnt.org.br.
2. FOGAZZI GB. Urinalysis and microscopy. In: Cameron JS, Davison AM, Grünfeld JP, Ker D, Ritz E (eds.). Oxford text book of clinical nephrology. vol. 1. Oxford: Oxford University Press, 1992. p.16-20.
3. LAMB E, NEWMAN DJ, PRICE CP. Kidney function tests. In: Burtis CA, Ashwood ER, Brun DE. Tietz Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006. p.797-835.

4. MCPHERSON RA, BEN-EZRA J, ZHAO S. Basic examination of urine. In: McPherson RA, Pincus MR (eds.) Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 21.ed. Saunders Elsevier, 2007. p.394-425.
5. STRASINGER SK, DI LORENZO MS. Análise química da urina. In: Strasinger SK, Di Lorenzo MS (eds.). Urinálise e fluidos corporais. 5.ed. São Paulo: Livraria Médica Paulista, 2009. p.57-87.
6. YASUI Y, TATSUMI N, KOEZUKA T, OKAMURA M, YAMAGAMI S. Comparison of three methods for analysis of urinary sediments. Osaka City Med J 1996;42(2):77-92.



Analizador de urina cobas u 601

Automatização na análise físico-química de urina

Características do equipamento



- Rendimento de até 240 amostras / hora
- Tempo de incubação: 60 segundos
- Tempo de ciclo: 15 segundos
- Carregamento contínuo de 75 amostras em bandeja com 15 racks.

Nova geração de sistema de tira de teste



- Nova tecnologia de fotômetro para leitura de tiras: um sensor de imagem realiza medições fotométricas por reflectância em cada campo da tira de teste, com 4 comprimentos de onda. Esta nova tecnologia permite a diferenciação de eritrócitos intactos e lisados até 50 E/ μ l, evitando falhas de medição causadas por poeira, baixo volume de amostra ou posicionamento errado da tira de teste etc. para assegurar resultados confiáveis.
- Tiras com resistência ao ácido ascórbico
- A malha de nylon garante o desenvolvimento de cor uniforme através da penetração uniforme de urina na área de teste

Facilidade de uso



- Conceito conveniente de cassete de 400 tiras, com embalagem protegida da umidade com tecnologia RFID e pronto para uso
- Minimizando a intervenção do operador com aumento da produtividade.
- Tela touch screen 19"
- Interface intuitiva, melhorando gestão do Controle de Qualidade

©2016 Roche - Maio/2016 - Código ARDL576

Registro ANVISA nº 10207411073
COBAS, COBAS U são marcas registradas da Roche.
Roche Diagnóstica Brasil Ltda - Av. Engenheiro Billings,
1729 - prédio 38 - São Paulo, SP
05321-010 - Brasil - Tel: 0800 77 20 295



cobas[®]

Life needs answers

8. Fases do Exame de Urina de Rotina: Sedimentoscopia

CONFORME A NATUREZA e a quantidade dos elementos presentes no sedimento, é possível obter informações sobre a existência de processos patológicos envolvendo os rins e as vias urinárias, bem como de alguns distúrbios metabólicos sistêmicos.

O exame microscópico do sedimento urinário tem as finalidades de detectar e, eventualmente, quantificar alguns elementos figurados presentes na urina, entre os quais se destacam as células epiteliais, os leucócitos, as hemácias, os cilindros, os cristais, as bactérias e os fungos. As vias pelas quais esses elementos atingem a urina examinada são variadas, e é importante que se tenha em mente a facilidade com que artefatos e contaminação podem ocorrer nas diferentes fases do procedimento.

A microscopia do sedimento urinário é um aspecto muito importante na avaliação de pacientes com doença renal conhecida ou suspeitada, bem como na avaliação de doenças urológicas e do trato urogenital. O sedimento urinário deve ser reportado qualitativamente (tipos de células, cilindros, cristais, organismos) e quantitativamente (número de cilindros por campo de pequeno aumento e/ou células por campo de grande aumento).

É importante reconhecer que indivíduos normais sem doença renal também podem apresentar quantidades pequenas de elementos anormais (eritrócitos, leucócitos, cilindros e cristais) na urina. Por exemplo, um paciente sem doença renal pode ter de zero a quatro leucócitos ou zero a dois eritrócitos em um campo microscópico de grande aumento e um cilindro (hialino) em 10 a 20 campos de pequeno aumento. Adicionalmente, poucos cristais (ácido úrico, oxalato de cálcio ou fosfato de cálcio) podem ocasionalmente ser observados.

Um número elevado desses elementos na urina é, entretanto, muito sugestivo de estados patológicos sistêmicos ou renais.

O USO DO MICROSCÓPIO

Para a realização do exame microscópico da urina, é importante que o operador se sente corretamente com as costas apoiadas no encosto da cadeira e os pés tocando o chão. Para tanto, as cadeiras devem ser dotadas de rodízios e ter altura regulável. A altura das oculares deve estar ajustada à altura dos olhos e a distância pupilar precisa ser ajustada corretamente, uma vez que ela varia de acordo com cada observador.

A amostra é preparada para ser lida a fresco, com lamínula, e deve ser fino o suficiente para comportar apenas um plano focal.

Para iniciar a operação, liga-se o microscópio girando o botão até atingir luminosidade adequada. Trabalhando com contraste de fase, é permitido e desejável operar com o máximo de luminosidade confortável à visão. O condensador deve estar sempre elevado, próximo da preparação (lâmina). A prática de abaixar o condensador para aumentar o contraste não se aplica nesse tipo de microscopia.

Inicialmente, deve-se utilizar as objetivas de pequeno aumento para localizar e examinar, de maneira geral, a preparação. O microscópio deve ser equipado com condensador de fase para que a rotina de microscopia seja feita com a óptica de fase. Existe um número em cada anel de fase no condensador e em cada objetiva. Os números dos anéis do condensador e das objetivas devem coincidir (ph1, ph2, ph3 etc.).

A preparação deve ser fina o suficiente para conter apenas um plano focal durante a observação. Isto, na prática, corresponde ao fato de, ao se movimentar o micrométrico, ser vista somente uma camada de elementos, por exemplo, células. A observação de elementos em planos superiores ou inferiores indica que a amostra está muito espessa. A homogeneização da espessura do esfregaço pode ser obtida pela colocação de uma lamínula sobre o sedimento.

Um erro comum na contagem do sedimento qualitativo é o observador valorizar e escolher mais os campos que contêm elementos, desconsiderando os campos desprovidos ou pobres em elementos. Os técnicos devem ser alertados para essa tendência e procurar avaliar a lâmina como um todo.

Alguns dos elementos figurados presentes na urina são mais bem visualizados sob luz de baixa intensidade. Eventualmente, pode-se utilizar recursos como contraste de fase e luz polarizada. O estudo da lâmina deve ser realizado em, pelo menos, dois aumentos diferentes, 100× e 400×, por exemplo.

A utilização da microscopia de contraste de fase é de grande utilidade por permitir melhor avaliação da superfície dos elementos figurados com índice de refração próximo ao meio em que se encontram. Pode-se referir, nessa categoria, os cilindros hialinos e céreos. Adicionalmente, a avaliação do dimorfismo eritrocitário, que passou a ser informação útil, é mais bem realizada nessas condições. A microscopia com luz polarizada auxilia na caracterização de alguns cristais e corpúsculos lipídicos.

A seguir, apresentam-se uma descrição dos procedimentos de análise da amostra de urina bem como os elementos figurados que podem ser vistos na microscopia do sedimento urinário.¹

SEDIMENTO QUALITATIVO

Métodos rápidos de microscopia: sedimento urinário não padronizado sob lamínula

O sedimento urinário é investigado em muitos laboratórios descartando-se o sobrenadante depois da centrifugação, colocando-se uma gota do sedimento sob uma lamínula e observando um volume desconhecido nos campos microscópicos. Sem o recurso de coloração e utilizando microscopia de campo claro, alguns elementos podem não ser vistos e algumas partículas não ser corretamente classificadas. Na repetição dos processos de rotina, esse procedimento fornece resultados associados às condições patológicas de maneira arbitrária em escala ordinal. Em razão da grande incerteza dos resultados e da baixa sensibilidade em detectar partículas essenciais, métodos não padronizados de análise do sedimento urinário não são recomendados.²

O método de análise deve seguir tais etapas (procedimento elaborado a partir de adaptações das metodologias previamente descritas por Graff,³ Strasinger e Di Lorenzo,⁴ e Fogazzi et al.⁶ a fim de uniformizar os procedimentos recomendados neste livro):^{3,4}

- Transferir aproximadamente 10 mL de urina previamente homogeneizada para um tubo cônico.
- Realizar análise da tira reativa.
- Centrifugar a amostra por 10 minutos a 400 g.
- Descartar o sobrenadante.
- Ressuspender o sedimento batendo gentilmente na base do tubo cônico ou utilizando uma pipeta Pasteur: colocar uma gota do sedimento (aproximadamente 50 mcL) em uma lâmina e cobrir com uma lamínula de 32 × 24 mm.

- Avaliar 20 campos microscópicos de grande aumento (400×) (para células epiteliais, leucócitos e eritrócitos) e 20 campos microscópicos de pequeno aumento (100× ou 160×) (para cilindros) e reportar a média de elementos por campo.
- Os resultados obtidos por este procedimento são sempre qualitativos. As quantificações representam o que está contido na gota que foi colocada entre a lâmina e a lamínula e não representam com exatidão os elementos presentes na amostra, uma vez que o volume utilizado é desconhecido.

SEDIMENTO QUANTITATIVO

O exame quantitativo, no qual os resultados são expressos em mL de urina, teve origem nos trabalhos de T. Addis, sendo identificado como contagem de Addis, descrito em 1926 e que ainda encontra algumas poucas aplicações nos dias atuais, em especial no seguimento de pacientes com doenças glomerulares.⁵ Entretanto, deve-se ter em mente que, na contagem de Addis, é medido o número de elementos figurados excretados na urina em determinado período, geralmente 12 horas, e em condições bastante padronizadas de ingestão hídrica; o resultado é expresso em relação ao volume urinário total do período.

O método de análise quantitativa deve seguir a padronização publicada por Fogazzi et al.^{6,7} que consiste nas seguintes etapas:^{6,7}

- Homogeneizar a amostra de urina e transferir para um tubo cônico um volume de 10 mL.
- Realizar a análise da tira reativa.
- Centrifugar a 400 g por 10 minutos.
- Retirar 9,5 mL do sobrenadante, com cuidado para não ressuspender o sedimento, deixando um volume de 0,50 mL no tubo utilizando um sistema a vácuo para aspirar líquidos (vide centrifugação).
- Ressuspender o sedimento utilizando uma pipeta Pasteur.
- Transferir 50 mL (utilizando pipeta calibrada) dessa suspensão do sedimento para uma lâmina de microscopia.
- Colocar sobre o sedimento uma lamínula de 32 × 24 mm.
- Realizar avaliação no mínimo em 20 campos microscópicos, calcular a média e expressar os resultados de acordo com os procedimentos implantados (por campo).

EXPRESSÃO DOS RESULTADOS

Cilindros (identificados os tipos) observados com aumento de 100× devem ser expressos como média do número de cilindros por campo de pequeno aumento.

Células epiteliais, leucócitos e hemácias observados com aumento de 400× devem ser expressos conforme segue:

1. Resultado por campo microscópico: observar no mínimo 20 campos microscópicos, calcular a média e expressar o número de elementos por campo. Quando o campo microscópico estiver tomado por células epiteliais, leucócitos e hemácias, e não sendo possível visualizar outros elementos, relatar como presença maciça do(s) elemento(s) observado(s).
2. Se, durante a análise microscópica do sedimento urinário, forem observados eritrócitos dismórficos e/ou acantócitos e a contagem for superior a 10 por campo de grande aumento ou 10.000 por mL, deve-se reportar no laudo do exame a presença desses elementos, uma vez que são indicativos importantes de possível hematuria de origem glomerular. Sugere-se a seguinte frase para constar no laudo: “Presença de dismorfismo eritrocitário”. Pode ser conveniente avaliar qualitativamente, indicando ser o dismorfismo discreto, moderado ou evidente, dependendo do número de células dismórficas em relação ao número total de eritrócitos presentes.

ELEMENTOS IDENTIFICÁVEIS À MICROSCOPIA

Células

A urina pode conter diferentes tipos de células, algumas delas derivadas do sangue e outras do epitélio de revestimento do sistema urinário. Muitas células incluem subtipos variados, alguns dos quais podem ser identificados somente utilizando colorações específicas. Células como podócitos, leucócitos basofílicos, plaquetas e monócitos também já foram descritas na urina, entretanto foram identificadas com técnicas sofisticadas, muitas vezes por um único grupo de pesquisadores e/ou seu significado clínico não está totalmente compreendido. Esses elementos celulares não estão descritos neste trabalho.

Os tipos celulares mais comuns observados na urina são eritrócitos, leucócitos e células epiteliais. A urina pode também conter células da bexiga e, quando contaminada durante a coleta, células escamosas vaginais podem ser observadas. Mais raramente, células tumorais do uroepitélio (epitélio vesical e ureteral), linfoma ou células de leucemia que infiltraram o parênquima renal e

células *decoy* associadas ao poliomavírus BK (mudanças induzidas nas células tubulares renais ou uroepiteliais) são identificadas no sedimento urinário. Os vários tipos de elementos celulares estão descritos a seguir.¹

Células epiteliais

No sedimento urinário, podem ser observados três tipos principais de células epiteliais: células epiteliais escamosas, células epiteliais transicionais e células epiteliais tubulares renais.

Células epiteliais escamosas

As células epiteliais escamosas encontradas na urina geralmente derivam das camadas superficiais do epitélio vaginal. Elas são as maiores células no sedimento urinário, com diâmetro variando de 17 até 118 µm. Essas células são quadrangulares ou poligonais em formato e têm um citoplasma amplo contendo poucos grânulos e um pequeno e central núcleo. Frequentemente, células escamosas estão agregadas em grupos. Ocasionalmente, bactérias estão presas à membrana celular, refletindo colonização por bactérias. Se a urina contiver grandes quantidades de células escamosas, núcleos livres dessas células são frequentemente vistos, o que representa citólise em geral causada por bacilos de Döderlein.

As células epiteliais escamosas são constantemente eliminadas e procedem da uretra e vagina, e pequenos números são quase invariavelmente presentes no sedimento urinário de pacientes do sexo feminino. Se a urina não for coletada adequadamente (sem afastar os lábios vaginais e sem descartar o primeiro jato de urina), ou se houver um corrimento vaginal, as células escamosas podem ser tão abundantes que a análise adequada do sedimento urinário se torna difícil ou até mesmo impossível. Em mulheres com vaginites, grande número de células epiteliais escamosas frequentemente está associado a *Candida*, *Trichomonas vaginalis* e/ou bactérias e leucócitos polimorfonucleares.⁷ Alguns aspectos dessas células são mostrados nas Figuras 2 a 5.

Células epiteliais transicionais

As células epiteliais transicionais derivam do uroepitélio e podem ser encontradas no trato urinário desde os cálices renais até a bexiga, nas mulheres, e a uretra proximal, nos homens. O epitélio tem múltiplas camadas, consistindo de diversos tipos de células que formam um tecido contínuo desde as camadas profundas até as camadas superficiais. As células de todas as camadas podem

ser encontradas na urina, mas as células das camadas profundas e das superficiais são mais facilmente identificáveis.

A morfologia das células transicionais das camadas profundas do uroepitélio pode ser bastante variada, mas, em geral, elas têm formato ovoide ou cuboide, apresentando um núcleo central ou periférico com um ou dois nucléolos e um citoplasma fino. O diâmetro longitudinal varia de 10,7 a 38 mcm.

Células ovoides podem ser difíceis de distinguir das células epiteliais tubulares renais ovoides ou redondas. Entretanto, as células transicionais profundas ovoides têm uma borda citoplasmática mais fina que a das células epiteliais tubulares renais e não estão associadas a outras partículas sugestivas de dano renal, como cilindros ou eritrócitos dismórficos.

As células transicionais profundas são vistas em grandes quantidades (p. ex., uma ou mais por campo de grande aumento) em condições caracterizadas por dano das camadas profundas do uroepitélio, como urolitíase, câncer de bexiga ou hidronefrose. Elas também são frequentemente encontradas na urina de pacientes com *stents* uretéricos ou cateteres na bexiga por períodos prolongados.

As células das camadas superficiais do uroepitélio são maiores que aquelas das camadas profundas. O tamanho varia de aproximadamente 17 a 43 mcm. Elas são arredondadas a ovais, com núcleo arredondado ou oval localizado em uma posição central ou levemente excêntrica. Ocasionalmente, podem ser vistas binucleadas. Os grânulos citoplasmáticos são geralmente escassos em volta do núcleo, mas abundantes na periferia, resultando em um halo perinuclear.

Essas células são facilmente identificáveis e muito mais frequentes que as células das camadas profundas, pois mesmo lesões leves do uroepitélio causam sua esfoliação. Elas são mais frequentemente observadas em pacientes com cistite.

Células transicionais com atipias morfológicas como as causadas por câncer do sistema excretório (pelve renal, ureteres e bexiga) podem ser encontradas na urina⁷ (Figuras 6 e 7).

Células epiteliais tubulares renais

Embora células epiteliais possam ser liberadas na urina provenientes de qualquer parte do sistema geniturinário, somente as células epiteliais tubulares renais têm significado clínico. Geralmente, as células epiteliais tubulares renais são maiores que os leucócitos, entretanto seu tamanho varia bastante. Também seu núcleo é redondo e localizado central ou excêntrica no citoplas-

ma. Às vezes, é difícil distinguir essas células das células uroepiteliais do trato urinário baixo (epitélio transicional), que torna diagnosticamente importante a presença de cilindros contendo células epiteliais tubulares renais. Células epiteliais tubulares renais e cilindros são essencialmente diagnósticos tanto de necrose tubular aguda isquêmica como nefrotóxica, mas, ocasionalmente, são vistos em doenças glomerulares.¹

Os diferentes segmentos dos túbulos renais são cobertos por diferentes tipos de células epiteliais. Elas diferem em relação a: forma (plana, cuboide ou colunar); contorno (com ou sem uma borda em escova; com poucos ou com muitos microvilos); organelas citoplasmáticas (escassas ou abundantes); e localização do núcleo (basal, central ou apical). Seu tamanho varia de 9 até 25 mcm. Com técnicas convencionais de microscopia, uma categorização dessas células é difícil e pode ser apenas aproximada.

As células epiteliais tubulares renais que mais frequentemente são observadas no sedimento urinário provavelmente derivam dos segmentos proximais. Elas são redondas, ovais e até mesmo retangulares, têm um núcleo grande central ou excêntrico contendo um ou dois nucléolos, citoplasma granular mostrando organelas abundantes e diâmetro médio de, aproximadamente, 14 mcm. Outras células epiteliais tubulares renais derivam provavelmente dos túbulos distais, são poligonais com um núcleo central e são menores. Células epiteliais tubulares renais derivadas, provavelmente, de dutos coletores têm formato colunar, com um núcleo na posição basal e contendo nucléolos proeminentes.

Às vezes, as células epiteliais tubulares renais apresentam alterações degenerativas ou aparecem em agregados que indicam um dano tubular particularmente grave. Células epiteliais tubulares renais também podem estar incorporadas em cilindros, que são então definidos como cilindros contendo células epiteliais tubulares renais ou cilindros epiteliais. Esses cilindros oferecem uma boa oportunidade ao microscopista de urina inexperiente para aprender sobre a morfologia das células epiteliais tubulares renais.

Eventualmente, pode ser difícil diferenciar as células epiteliais tubulares renais redondas ou ovoides das células uroepiteliais das camadas profundas de tamanho pequeno e ovoides. Sabe-se que células epiteliais uroepiteliais profundas são geralmente maiores que as células epiteliais tubulares renais, costumam ter formato cuboide ou ovoide e apresentam uma maior razão núcleo/citoplasma, com uma borda citoplasmática fina. Entretanto, a pista mais útil para diferenciar os dois tipos de células é o contexto de achados no sedimen-

to urinário em que elas estiverem contidas. Células epiteliais tubulares renais estão em geral acompanhadas por elementos indicativos de doenças do parênquima renal, como cilindros, eritrócitos dismórficos ou lipídios. As células transicionais profundas, ao contrário, são comumente associadas a eritrócitos isomórficos, leucócitos e células epiteliais transicionais superficiais.

Células epiteliais tubulares renais são encontradas em condições que, primariamente, envolvem os túbulos, como a necrose tubular aguda, a nefrite intersticial aguda ou a rejeição aguda de um enxerto renal. Entretanto, elas podem ser vistas na urina de pacientes com doenças glomerulares, como uma consequência de dano tubular causado por inflamação e/ou proteinúria.⁷ Alguns aspectos das células tubulares renais podem ser observados nas Figuras 8 a 11.

Células anômalas (neoplásicas, com inclusões)

Células em formato de fibra e de girino e células uroteliais atípicas/malignas

Carcinoma queratinizante de células epiteliais escamosas pode promover a descamação de células epiteliais com formatos bizarros (formas de girino e de fibra). Utilizando coloração de Papanicolaou, é possível observar uma tonalidade orangiofílica característica das células queratinizadas que são encontradas neste tipo de patologia. Independentemente da utilização de colorações, células com formatos que fogem ao padrão dos tipos celulares geralmente conhecidos como parte dos elementos celulares passíveis de ser encontrados no sedimento urinário devem ser encaminhados para análise citológica do sedimento urinário utilizando colorações específicas, como a coloração de Papanicolaou, pois esse procedimento é útil para identificar as características morfológicas de células neoplásicas ou atípicas.^{8,9}

Células decoy

A análise do sedimento urinário de pacientes transplantados renais tratados com tacrolimo ou micofenolato mofetil pode confirmar a presença de infecção pelo poliomavírus BK (BKV) se forem observadas células *decoy*. Essas células são células epiteliais tubulares renais e outras células uroteliais que manifestam mudanças associadas com a infecção viral.¹

As células *decoy* têm papel importante no reconhecimento da reativação do BKV e no diagnóstico da nefropatia causada pelo BKV (BKVN). Essas duas condições são caracterizadas pela eliminação, na urina, de células infectadas BKV, as chamadas células *decoy*.

Essas células geralmente são identificadas por coloração de Papanicolaou em amostra de urina citocentrifugada e mostram uma série de alterações em nível nuclear que podem ser assim descritas:

- Aumento nuclear, o que confere aparência de campo vítreo e deslocamento do núcleo para a periferia da célula como se o núcleo estivesse escapando da célula; é a alteração mais comum.
- Marginação da cromatina, caracterizada pela aglutinação da cromatina ao longo da membrana nuclear; é uma alteração comum.
- Padrões anormais de cromatina, com grânulos grosseiros de tamanho e forma variáveis, com arranjo irregular; é uma alteração comum.
- Inclusão de um único corpo nuclear rodeado por um halo periférico, o que confere aspecto de “olho de pássaro” para a célula; é uma alteração rara.
- Ocorrência de vesículas citoplasmáticas; é uma alteração comum.

Por todas essas alterações, as células *decoy* podem mimetizar células uroepiteliais atípicas como as que podem ser observadas em doenças inflamatórias e, especialmente, em neoplasias malignas do trato urinário. As células *decoy* também podem mimetizar células infectadas por citomegalovírus, especialmente quando apresentam a aparência de “olho de pássaro”. O cenário clínico e a mensuração de biomarcadores apropriados são fundamentais para o diagnóstico diferencial nesses casos.

A presença de células *decoy* na urina é um indicador confiável da reativação do BKV, enquanto a BKVN pode ser suspeitada somente se, além das células *decoy*, forem encontrados níveis aumentados de BKV-DNA e de creatinina sérica. Apenas a biópsia renal pode demonstrar, com certeza, a presença de BKVN.⁷

As células *decoy* podem ser identificadas no sedimento urinário tanto por microscopia de contraste de fase quanto por microscopia de campo claro, principalmente em amostras de pacientes transplantados renais, mas também em amostras provenientes de pacientes imunocomprometidos/imunossuprimidos, como os pacientes com nefrite lúpica em tratamento com corticosteroides¹⁰ e raramente em amostras de pacientes imunocompetentes sem a necessidade de qualquer procedimento de coloração, conforme demonstrado por Fogazzi et al.¹¹ e Poloni et al.^{12,13}

As células *decoy* estão apresentadas nas Figuras 12 a 16.

Células sanguíneas

As células do sangue periférico estão normalmente presentes em pequeno número na urina. As mais frequentes são os leucócitos polimorfonucleares e os eritrócitos, ainda que linfócitos, monócitos e eosinófilos possam ocorrer em urinas de indivíduos normais.

Leucócitos

A presença de leucócitos em número elevado na urina é uma situação denominada piúria. Os leucócitos são maiores que os eritrócitos e têm o citoplasma granular com núcleos multilobulados. Os neutrófilos são o tipo mais comum de leucócitos na urina, mas também podem ser observados eosinófilos e linfócitos.¹ As Figuras 17 a 23 mostram diferentes aspectos com que os leucócitos podem se apresentar.

Neutrófilos

Tipicamente, eles aparecem como células redondas granulares, com os grânulos representando organelas citoplasmáticas. O diâmetro varia aproximadamente de 7 a 15 mcm. Entretanto, diferenças substanciais em diâmetro e morfologia podem ser causadas por diferenças da densidade ou osmolalidade da urina. Em urinas diluídas, a célula é maior e inchada, e ambos, núcleo e organelas citoplasmáticas, são facilmente identificáveis, as organelas às vezes apresentando movimentos brownianos. Em contraste, em urinas concentradas, as organelas citoplasmáticas ficam compactadas e a identificação dos núcleos lobulados pode ser difícil. Ocasionalmente, por razões ainda não conhecidas, os neutrófilos podem apresentar protruções em formato de bolhas ou ter um formato alongado. Pode até mesmo acontecer que, durante o exame microscópico da amostra, neutrófilos com aparência comum se transformem em células maiores com formato irregular e uma membrana citoplasmática transparente finamente granular, difícil de distinguir do fundo da lâmina. No passado, essas células eram consideradas histiócitos, entretanto hoje são tidas como neutrófilos que sofreram processos degenerativos, provavelmente favorecidos por algumas características físico-químicas da urina.

Os neutrófilos também podem aparecer agrupados, o que é visto especialmente em infecções do trato urinário. Infecção do trato urinário causada por bactérias é a causa mais frequente de neutrofilúria. Entretanto, não se deve esquecer que os neutrófilos podem ser encontrados em um variado espectro de

doenças renais não infecciosas, incluindo glomerulonefrite, nefrite intersticial aguda e crônica, doença de rins policísticos ou distúrbios urológicos.

É importante lembrar que, especialmente em mulheres, neutrófilos podem ser encontrados na urina em decorrência de contaminação por secreções genitais. Essa condição é sugerida pela presença, na urina, de grandes quantidades de células epiteliais escamosas provenientes da vagina, com ou sem bactérias, *Candida* ou *Trichomonas vaginalis*.⁷

Eosinófilos

Os eosinófilos também podem estar presentes na urina. Eles podem ser identificados apenas utilizando as colorações de May-Grünwald-Giemsa, Wright ou Hansel, esta última sendo considerada a de melhor sensibilidade.

Os eosinófilos têm um núcleo bilobar e grânulos bem definidos, que ocupam todo o citoplasma. Com a coloração de May-Grünwald-Giemsa, os grânulos têm cor roxa; com a de Wright, os grânulos variam de azul-escuro a rosa-claro; e, com a de Hansel, eles são cor-de-rosa.

O achado de eosinofilúria foi considerado no passado um marcador específico de nefrite intersticial aguda causada por metilina. Entretanto, estudos subsequentes demonstraram que eosinofilúria pode ser encontrada em um variado espectro de distúrbios, incluindo infecção do trato urinário, prostatite, glomerulonefrite extracapilar, nefrite por púrpura de Henoch-Schönlein, rejeição aguda de enxerto, esquistossomose urinária ou embolia renal por colesterol.

Deve-se atentar para o fato de que, na nefrite intersticial aguda, a eosinofilúria pode ser leve ou até mesmo ausente, o que decorre parcialmente da natureza heterogênea dessa condição. Portanto, atualmente, a eosinofilúria é considerada um achado inespecífico com muito menos importância diagnóstica do que no passado.^{7,14}

Linfócitos

Linfócitos podem ser identificados com segurança apenas utilizando colorações, por exemplo, a de Papanicolaou. Eles aparecem como células pequenas e redondas com um núcleo grande e um citoplasma com borda fina e pálida.

A linfocitúria é considerada um marcador precoce e sensível de rejeição celular aguda em receptores de transplante renal. Também é comum na quilúria, uma condição caracterizada por urina com aspecto leitoso. A linfocitúria em outras condições, como a nefrite intersticial aguda ou infecção viral, tem sido menos estudada e documentada.⁷

Macrófagos

Macrófagos urinários são células redondas com diâmetro muito variável (de aproximadamente 13 até 95 μm) e aspecto variável. Eles apresentam um ou mais núcleos (até > 10), que podem estar em localização central ou periférica. Muito frequentemente, entretanto, o núcleo não é visível, o que pode ser causado pelo efeito de mascaramento produzido pelos grânulos, pelos vacúolos ou por outras partículas contidas no citoplasma.⁷

Os macrófagos podem ser classificados morfológicamente em quatro tipos diferentes em urinas não coradas e em urinas coradas por Sternheimer-Malbin:^{7,14}

- Macrófagos granulares, cujo citoplasma contém quantidades variáveis de grânulos.
- Macrófagos formadores de vacúolos, cujo citoplasma contém números variáveis de vacúolos.
- Macrófagos com atividade fagocítica, cujo citoplasma contém restos de bactérias, fragmentos celulares, eritrócitos,¹⁵ blastoconídeos de leveduras¹⁶ etc.
- Macrófagos com uma aparência homogênea ou nebulosa, cujo citoplasma não contém grânulos ou outras partículas.

A esses quatro tipos podem ser incluídos os macrófagos gordurosos, cujo citoplasma é repleto de pequenas gotículas de lipídios e corresponde à partícula do sedimento urinário conhecida como “corpo graxo oval”. Esses macrófagos gordurosos aparecem em grande número na urina de pacientes com proteinúria intensa não seletiva. Além disso, eles se correlacionam com o declínio da função renal ao longo do tempo.

Macrófagos são frequentemente observados em infecções pelo poliomavírus BK observadas em receptores de transplante renal cuja marca registrada no sedimento urinário é representada pelas células *decoy*.

São necessários mais estudos para esclarecer o real papel dos macrófagos no sedimento urinário. Os macrófagos estão mostrados nas Figuras 24 a 26.

Eritrócitos

A presença de um número aumentado de eritrócitos na urina é denominada hematúria, que pode ser microscópica ou macroscópica, na dependência de sua intensidade. As hematúrias podem ser transitórias e benignas ou um sinal de doença dos rins ou do trato urogenital. A morfologia dos eritrócitos é útil

para ajudar a localizar a origem da lesão ou a doença nos rins ou em qualquer outro lugar no sistema urinário. Eritrócitos com morfologia normal, que aparecem com formato redondo e uniforme como os vistos nas análises hematólogicas de sangue periférico, tipicamente sugerem hematúria extrarrenal. Ao contrário, eritrócitos dismórficos em geral indicam uma lesão renal, particularmente uma lesão glomerular. As Figuras 27 a 29 apresentam eritrócitos com morfologia normal.

A morfologia dos eritrócitos dismórficos é caracterizada por bolhas, brotamentos e perda parcial da membrana celular. Acantócitos são uma forma de eritrócito dismórfico que tem um formato de anel com protruções em forma de vesícula. Este processo resulta em alterações na morfologia e no tamanho (menor). Eritrócitos normais e dismórficos podem ser difíceis de distinguir na microscopia urinária de rotina. Microscopia do sedimento urinário com filtro de contraste de fase identifica com maior acurácia a morfologia dos eritrócitos, mas não está disponível rotineiramente em muitos laboratórios de análises clínicas.^{17,18} As Figuras 30 e 31 apresentam eritrócitos dismórficos.

Hematúria persistente indica, em geral, sinais de nefrolitíase, doença glomerular ou malignidades nos rins ou no trato urinário.¹

Eritrócitos são um achado frequente na urina, na qual eles são muitas vezes presentes como contaminantes de secreções genitais, especialmente nas mulheres. O diâmetro, o índice de refração e a morfologia podem variar por conta de várias condições.

O diâmetro dos eritrócitos varia de 4 até aproximadamente 10 mcm, mas isso é influenciado por mudanças na densidade (ou osmolaridade), aumentando com a diminuição da densidade e vice-versa. É importante lembrar que, com uma densidade de aproximadamente $< 1,010$, os eritrócitos tendem a sofrer lise, um fato que pode causar um resultado falso-negativo e discrepância entre a microscopia e a tira reativa para a hemoglobina.

O índice de refração dos eritrócitos varia de acordo com a concentração do conteúdo de hemoglobina. Quando este está muito baixo, dificulta-se a identificação dos eritrócitos, especialmente por microscopia de campo claro. Nesses casos, uma membrana celular muito fina é a única estrutura possível de identificar e as hemácias recebem a denominação “hemácias fantasma”.

A morfologia dos eritrócitos na urina varia de células perfeitamente redondas até partículas com formato muito modificado. Isso foi notado já na segunda metade do século XIX, quando existia um conhecimento antigo de que eritrócitos com morfologia alterada eram típicos de pacientes com a doença de Bright

(p. ex., glomerulonefrite), o que foi confirmado em 1982 por Fairley e Birch.¹⁹ Estes investigadores foram os primeiros a reportar na atualidade que, na hematúria de origem glomerular, os eritrócitos apresentam morfologia anormal, os chamados eritrócitos dismórficos, enquanto, na hematúria de origem não glomerular, os eritrócitos têm uma aparência normal, similar à dos eritrócitos vistos nos esfregaços de sangue periférico, os chamados eritrócitos isomórficos.

Depois do trabalho publicado por Fairley e Birch,¹⁹ vários outros estudos foram publicados por diferentes pesquisadores sobre o mesmo assunto durante a década de 1980, e todos eles, com muito poucas exceções, confirmaram a utilidade de examinar a morfologia dos eritrócitos.^{7,17,18,20} Entretanto, com o passar dos anos, tornou-se claro que a avaliação da morfologia dos eritrócitos está associada a três tipos de limitação:²¹

1. Não há um critério definitivo para determinar uma hematúria como glomerular ou não glomerular.
2. Existe uma baixa reprodutibilidade interobservadores, um fato que pode ser explicado pelo variado espectro morfológico que os eritrócitos podem ter na urina, tanto os isomórficos quanto os dismórficos.
3. Hematúria não glomerular pode ser encontrada em pacientes com doença glomerular em virtude de hematúria intensa, insuficiência renal, diurese aumentada após a utilização de furosemida ou glomerulonefrite necrotizante.

O mecanismo causa do dismorfismo eritrocitário não está totalmente elucidada. Experimentos *in vitro* demonstraram que nem a osmolalidade nem mudanças no pH das soluções nas quais os eritrócitos estavam em suspensão foram suficientes para causar dismorfismo em sua morfologia. Ao contrário, isso pode ser produzido se a osmolalidade ou as mudanças de pH forem acompanhadas pela passagem dos eritrócitos por membranas com poros tendo diâmetros de 3 nm. Além disso, os eritrócitos desenvolvem características dismórficas se forem incubados seriadamente com diferentes soluções correspondendo àquelas encontradas nos diferentes segmentos tubulares e, finalmente, com uma solução contendo substâncias hemolíticas, derivadas de lisado de eritrócitos. Estas informações levaram à hipótese de que os eritrócitos *in vivo* se transformam em dismórficos como uma consequência de uma dupla agressão. A primeira agressão resulta da passagem dos eritrócitos por fendas na membrana basal glomerular, enquanto a segunda agressão ocorre durante

a passagem dos eritrócitos pelo sistema tubular, na qual as mudanças de pH/osmolaridade ou substâncias não identificadas interferem na habilidade das células de recuperar sua forma original.

Pesquisa de dismorfismo eritrocitário: descrição do método de análise^{7,21}

A amostra deve ser, preferencialmente, a segunda urina da manhã (2 horas depois de ter sido realizada a primeira micção da manhã).

1. Homogeneizar a amostra de urina e transferi-la para um tubo cônico um volume de 10 mL.
2. Realizar a análise da tira reativa (para obter as informações de densidade, pH, hemoglobina e albumina).
3. Centrifugar a 400 g por 10 minutos.
4. Retirar 9,5 mL do sobrenadante, com cuidado para não ressuspender o sedimento, deixando um volume de 0,50 mL no tubo utilizando um sistema a vácuo para aspirar líquidos.
5. Ressuspender o sedimento utilizando uma pipeta Pasteur.
6. Transferir 50 mL (utilizando pipeta calibrada) dessa suspensão do sedimento para uma lâmina de microscopia.
7. Colocar sobre o sedimento uma lamínula de 32 × 24 mm.
8. Realizar avaliação em 20 campos microscópicos para verificar se existe no mínimo 1 eritrócito/campo de grande aumento; caso contrário, não é possível fazer a análise morfológica dos 100 eritrócitos.
9. Realizar pesquisa de cilindros eritrocitários contando 50 campos de pequeno aumento.
10. Avaliar 100 eritrócitos, classificando-os como dismórficos ou isomórficos.
11. Na subpopulação de eritrócitos dismórficos, contar o número de acantócitos ou células G1.
12. Para classificar a hematúria como glomerular ou não glomerular, utilizar os seguintes critérios, com base no que existe disponível na literatura médica:
 - Presença de ≥ 40% de eritrócitos dismórficos.^{7,20,22}
 - Presença de ≥ 5% de acantócitos/células G1.^{7,23-27}
 - Presença de cilindros eritrocitários.^{7,28}

Reporte dos resultados:

- Informar o número médio de eritrócitos que foi observado por campo microscópico de grande aumento.

- Informar o percentual de eritrócitos normais.
- Informar o percentual total de eritrócitos dismórficos.
- Informar o percentual de eritrócitos dismórficos que são acantócitos ou células G1.
- Informar o número de cilindros eritrocitários contados em 50 campos microscópicos de pequeno aumento.

Como em alguns pacientes se observa variabilidade no padrão dos eritrócitos urinários (de hematúria glomerular para não glomerular e vice-versa), é recomendado que a análise seja realizada em três amostras dentro de um período de poucas semanas. Quando ao menos duas das três amostras apresentarem eritrócitos dismórficos e/ou acantócitos e/ou cilindros eritrocitários, pode-se considerar que o paciente tem hematúria glomerular.

Raramente, eritrócitos urinários podem ter alterações de morfologia por causas não relacionadas com doenças glomerulares. Isso pode ocorrer em pacientes com hematúria causada por anemia falciforme, cuja urina pode apresentar eritrócitos falcizados, e em pacientes com hematúria urológica e concomitante anemia por deficiência de ferro, cuja urina pode apresentar anisócitos e poiquilócitos. Além disso, pacientes com eliptocitose hereditária e dacriocitose também podem apresentar episódios de hematúria em que se observam eliptócitos e dacriócitos, respectivamente, nas amostras de urina. Os achados de eritrócitos com morfologia alterada (falcizados, anisócitos e poiquilócitos, eliptócitos e dacriócitos) podem ser úteis para auxiliar no diagnóstico de distúrbios hematológicos.^{7,29} As Figuras 32 a 34 apresentam eritrócitos com morfologia alterada, e a Figura 35 mostra o fenômeno de Rouleaux, que é o empilhamento de eritrócitos em razão da elevada concentração de proteínas, observado, especialmente, nas gamopatias monoclonais.

Existem situações nas quais o número de um dos elementos é tão elevado que dificulta ou mesmo inviabiliza a visualização e a contagem dos demais. Nesses casos, no laudo, deve ser colocada uma observação, como “Análise microscópica prejudicada pela presença maciça de ... (colocar o nome do elemento que está presente em grande quantidade). Prejuízo na quantificação dos demais elementos figurados da amostra”.

Cilindros

São elementos cilíndricos de diâmetro e comprimento variáveis que se formam nos túbulos distais dos rins. Eles podem também se formar nos dutos coletores.^{1,7}

A matriz dos cilindros é formada pela glicoproteína de Tamm-Horsfall (GTH), que é sintetizada e secretada pelas células da alça ascendente de Henle (com exceção dos cilindros céreos, cuja matriz ainda tem origem desconhecida).³⁰ A GTH é a principal proteína nas urinas normais, mas seu papel biológico ainda não é claro. Tem estrutura fibrilar com fibrilas não ramificadas de comprimentos variáveis (9 a 15 nm de diâmetro).^{1,7}

Em várias condições fisiológicas e patológicas, as fibrilas da GTH tendem a se agregar e se entrelaçar dentro dos lumens tubulares, formando uma estrutura cilíndrica. A formação dessa estrutura é favorecida por pH intratubular ácido, osmolaridade alta (o que explica o fato de eles serem incomuns em urinas alcalinas e/ou diluídas³¹ e concentração elevada de sódio) ou pela interação com mioglobina, hemoglobina, cadeias leves de imunoglobulinas (proteína de Bence-Jones) e outras substâncias. Inicialmente, o cilindro formado permanece ancorado nas células tubulares por fibrilas finas, mas, subsequentemente, ele é levado pelo fluxo urinário nos túbulos, alcançando, finalmente, a bexiga como um cilindro.^{1,7}

Os cilindros podem ser hialinos, se consistirem somente de GTH, ou complexos, se contiverem outros elementos. De fato, quaisquer partículas que estiverem passando pelos lumens tubulares durante a formação dos cilindros (p. ex., células, lipídios, grânulos, cristais, microrganismos) podem se aderir a sua matriz. Isso explica a grande variabilidade de cilindros que diferem em morfologia, composição e significado diagnóstico. A morfologia final dos cilindros também depende do diâmetro dos túbulos onde eles se formaram. Quando os túbulos estão dilatados, assim como na atrofia tubular ou na obstrução renal, cilindros grandes são vistos na urina, um achado que é indicativo de falência renal.^{1,7}

Como os cilindros são formados nos túbulos renais, todas as partículas que estiverem contidas em seu interior são provenientes dos rins. Infelizmente, diversos tipos de cilindros de importância diagnóstica em geral são não identificados em grande parte dos laboratórios.^{1,7}

É importante informar os pacientes que exercícios físicos intensos, realizados nas horas precedentes da coleta da amostra, podem causar mudanças urinária, incluindo hematúria e cilindrúria intensa.³¹

Formação dos cilindros

Os fatores que contribuem para a formação dos cilindros incluem: estase urinária, redução do pH urinário, elevação da concentração de solutos e presença

de constituintes anormais iônicos ou proteicos. Desse modo, eles serão formados no ramo ascendente da alça de Henle e, principalmente, nos túbulos distais e coletores, nos quais a urina alcança a sua concentração e acidificação máximas.³

Os cilindros refletem o conteúdo dos túbulos renais no momento de sua formação, se constituindo em verdadeiras “biópsias” da luz tubular, daí poderem ser utilizados, principalmente quando em conjunto com outros achados do sedimento urinário e do exame bioquímico da urina, como biomarcadores de local da lesão renal (glomerular, tubular ou intersticial), de natureza da lesão (funcional ou estrutural) e até mesmo de prognóstico.³²

A presença de cilindúria se acompanha frequentemente por proteinúria, porém ela pode ser observada em urinas sem proteinúria significativa.

Identificação e morfologia

Os cilindros são estruturas cilíndricas, com extremidades arredondadas, de comprimento variável, mas com diâmetro relativamente uniforme. Esse formato ideal, no entanto, pode não ser encontrado, uma vez que assumem o formato do lúmen tubular no qual foram formados, podendo se apresentar como estruturas curvas e, às vezes, serpiginosas. As terminações podem também ser pontiagudas ou em forma de calda.^{3,32} A morfologia final dos cilindros também depende do diâmetro dos túbulos nos quais eles se formaram. Quando os túbulos estão dilatados, assim como na atrofia tubular ou na obstrução renal, cilindros grandes são vistos na urina, um achado que é indicativo de falência renal.

Alguns cilindros podem ser de difícil visualização, especialmente com a microscopia de campo claro, uma vez que o índice refrativo da matriz proteica é semelhante ao do vidro, de modo que o ajuste adequado da luz é importante para a avaliação desses cilindros. Eles devem ser procurados e quantificados com objetiva de pequeno aumento, mas precisam ser identificados com objetiva de grande aumento. A observação e a identificação dos cilindros no sedimento podem ser potencializadas pelo uso de microscopia de contraste de fase.

Alguns fatores pré-analíticos influenciam a formação e a identificação de cilindros urinários. O paciente deve ser orientado a evitar exercícios físicos extenuantes no dia anterior da coleta, o que poderia determinar a ocorrência de hematúria, proteinúria e cilindúria.

Para uma acurada identificação e posterior classificação dos cilindros, é necessária uma amostra urinária de alta qualidade. Geralmente, a mais adequada

é a segunda amostra da manhã, uma vez que preserva melhor a integridade dos cilindros, reduzindo as chances de degeneração e lise decorrente de uma permanência prolongada da urina na bexiga.³¹ A utilização de uma amostra de jato médio é importante, pois evita a presença de muco e outros contaminantes provenientes da uretra e de áreas externas do trato urinário.

O transporte e o armazenamento das amostras são igualmente importantes, tendo em vista que a alcalinização e o armazenamento por tempo superior a 3 horas podem causar lise e degeneração dos cilindros e outros elementos celulares.³¹

Classificação

Normalmente, a classificação dos cilindros é baseada na sua morfologia e quanto ao tipo de partículas que eles contêm. Assim, podem ser classificados como hialinos, celulares (leucocitários, hemáticos, epiteliais), granulosos, gordurosos, bacterianos e céreos. Uma amostra pode conter mais de um tipo de cilindro, e um mesmo cilindro pode ter mais de um padrão, sendo hialino em um polo e celular em outro, por exemplo.

O diâmetro ou a largura dos cilindros também podem ter importância clínica. Por refletirem os túbulos em que são formados, os cilindros observados em urina de crianças pequenas (lactentes e pré-escolares) geralmente são mais estreitos do que os dos adultos. Cilindros estreitos também podem ser observados em túbulos que têm edema e o lúmen encontra-se estreitado por causa do processo inflamatório. Cilindros largos, com diâmetros duas a seis vezes maiores que o normal, geralmente indicam patologias mais sérias. Com frequência, são formados em túbulos dilatados e deformados ou em túbulos coletores que servem vários néfrons. Então, geralmente indicam doença renal crônica ou obstrução (estase).

Cilindros hialinos

De menor importância clínica no sedimento urinário, são compostos principalmente por proteína de Tamm-Horsfall, sem inclusões. São incolores, homogêneos, não refrativos e semitransparentes, com índice de refração próximo ao da água, tornando difícil sua visualização com microscopia óptica comum, de luz direta. São mais facilmente avaliados na microscopia de contraste de fase. Apresentam comprimento variável, lados paralelos, extremidades arredondadas e forma cilíndrica típica. Poucos cilindros hialinos (< 2 por campo de 100×) podem ser vistos em urina de indivíduos normais, sem proteinúria significativa. Eles podem estar presentes em condições para fisiológicas,

como após exercício extenuante ou em estados febris, em doenças não renais como desidratação, insuficiência cardíaca congestiva ou em pacientes utilizando diuréticos de alça.³⁰ Numerosos cilindros hialinos (20 a 30 por campo de 100×) podem ser vistos em doenças renais moderadas ou graves em 100% das glomerulonefrites e em 86% das nefrites intersticiais.⁷ Eles são mais facilmente encontrados em urinas concentradas e ácidas. Em virtude disso, não são muito vistos em pacientes com insuficiência renal avançada que perderam a capacidade de concentração e de acidificação da urina. Importante frisar que, em casos de indivíduos normais ou com enfermidades não renais, eles costumam ser o único tipo de cilindro encontrado, enquanto nas doenças renais, em geral, estão associados a outros tipos de cilindros ou de número anormal de células no sedimento urinário.³¹

Clinicamente, têm pouco significado, entretanto podem estar associados à proteinúria e ser observados em praticamente todas as situações em que ela ocorre. Grandes quantidades de cilindros hialinos aparecem na pielonefrite aguda, na hipertensão arterial maligna, na doença renal crônica, na insuficiência cardíaca congestiva e na nefropatia diabética. As Figuras 36 e 37 mostram cilindros hialinos.

Cilindros celulares (epiteliais, leucocitários e eritrocitários)

Os cilindros podem conter diferentes tipos de células, eritrócitos, leucócitos ou células epiteliais tubulares renais. Assim sendo, os cilindros contendo células são classificados como eritrocitários, leucocitários e epiteliais.^{1,7}

Cilindros celulares epiteliais

Os cilindros epiteliais, embora relativamente infrequentes, resultam da descamação de células que pavimentam os túbulos renais e sua inclusão na matriz proteica. A quantidade de células pode variar de umas poucas até a completa saturação e podem também ser vistas células de diferentes tamanhos e formatos e arranjadas ao acaso em uma matriz proteica hialina ou granular. Eles podem representar descamação de diferentes porções dos túbulos. Com o tempo, eles podem sofrer alterações em sua estrutura, passando de epiteliais para granulosos (grosso e fino) e, posteriormente, céreos.

A identificação do cilindro epitelial é mais bem definida com o auxílio de coloração supravital para diferenciar dos cilindros leucocitários. A presença de cilindros epiteliais renais é indicativa de doença tubular e varia de acordo com a natureza do processo lesivo.

Os cilindros epiteliais podem ser encontrados em todas as condições associadas a dano tubular grave, como necrose tubular aguda, nefrite intersticial aguda de qualquer causa e doenças glomerulares. Estão relacionados com injúria tubular, tóxica ou isquêmica, podendo ser observados após exposição a substâncias nefrotóxicas como etileno glicol e mercúrio, ou em infecções por alguns vírus, como citomegalovírus ou vírus da hepatite, que causam degeneração e necrose tubular. Estes cilindros também podem aparecer na doença renal crônica grave, em que o dano tubular acompanha o dano glomerular, e na rejeição aos transplantes halogênicos.^{1,3,7} As Figuras 38 e 39 apresentam cilindros epiteliais.

Cilindros celulares leucocitários

Os leucócitos entram na luz tubular a partir do interstício renal; dessa forma, a sua presença é também sempre indicativa de anormalidade. São observados nas infecções renais e em processos inflamatórios de causa não infecciosa, como nas nefrites intersticiais e nas glomerulonefrites. Em pacientes com infecção do trato urinário, quando detectado em conjunto com o aumento no número de leucócitos no sedimento, sugere infecção urinária alta (pielonefrite). Os cilindros leucocitários contêm quantidades variáveis de leucócitos, a maioria dos quais neutrófilos polimorfonucleares. Se as células se encontram ainda intactas, podem ser observados os núcleos; caso já estejam em processo de degeneração, com desaparecimento das membranas celulares, os cilindros assumem um aspecto granular. Esses cilindros podem conter quantidades variadas de leucócitos, de poucos até tantos que a matriz fica completamente mascarada. Os leucócitos podem estar bem preservados ou degenerados; nestes casos, são extremamente difíceis de distinguir das células epiteliais tubulares renais.

Os cilindros leucocitários eram considerados patognomônicos de infecção bacteriana aguda envolvendo os rins, entretanto hoje é sabido que eles podem ser encontrados em pacientes com glomerulonefrite lúpica aguda intersticial, outras doenças glomerulares ou nefrite intersticial aguda.^{1,7} As Figuras 40 e 41 mostram cilindros leucocitários.

Cilindros celulares eritrocitários

A presença de cilindros eritrocitários no sedimento urinário é sempre significativa de doença glomerular e se constitui em um marcador de hematúria glomerular, especialmente quando associado à presença de dismorfismo eritrocitário. Para alguns autores, o encontro de apenas um cilindro eritrocitário ou hemático é suficiente para indicar a origem glomerular da hematúria.³³ A lesão

glomerular permite que as hemácias passem pela membrana basal e atinjam o túbulo renal. Existindo proteinúria concomitante e condições para formação do cilindro, este se formará na porção distal do néfron. Os eritrócitos dentro dos cilindros podem estar tão comprimidos que a matriz do cilindro fica muito difícil de ser visualizada e eritrócitos individualmente também ficam muito difíceis de ser identificados. Como alternativa, pode ocorrer o contrário, observando-se apenas uns poucos eritrócitos presos à matriz hialina.

Os cilindros eritrocitários são encontrados na maioria das doenças glomerulares, principalmente nas glomerulonefrites proliferativas. Podem ser encontrados na síndrome de Goodpasture, na endocardite bacteriana, no traumatismo renal, no infarto renal, na pielonefrite grave e na trombose da veia renal. A presença desses cilindros também foi observada em cerca de 28% dos pacientes com nefrite intersticial aguda.⁷

Os cilindros eritrocitários podem ter coloração castanha ou ser quase incolores. Podem ser formados por poucas hemácias em uma matriz proteica ou por um aglomerado de células sem matriz visível. Se as hemácias se encontram ainda intactas e sua forma pode ser detectada, denomina-se cilindro eritrocitário. Ocasionalmente, podem ser observados eritrócitos dismórficos dentro dos cilindros. Se, em virtude da degradação dos eritrócitos, passou a ser um cilindro granuloso de cor castanho-avermelhada, pode ser denominado cilindro hemático ou hemoglobínico. Na ausência de bilirrubinúria ou outras substâncias que corem o cilindro, a presença de cilindros pigmentados e com grânulos grosseiros deve levantar suspeita de cilindro hemático.

Cilindros eritrocitários são um marcador de hematúria glomerular. Por essa razão, sua busca de forma sistemática deve ser feita em todos os pacientes com hematúria microscópica isolada de origem indeterminada. Em pacientes com glomerulonefrite evidente, cilindros eritrocitários são encontrados em 22 a 85% dos casos, dependendo do tipo de doença glomerular investigada e da metodologia utilizada na pesquisa. Estes cilindros são encontrados com maior prevalência nos distúrbios proliferativos do que nos não proliferativos. Com os eritrócitos dismórficos, os cilindros eritrocitários são um achado característico do sedimento nefrítico, sem esquecer que, muito raramente, eles podem ser encontrados em pacientes com hematúria causada por nefrite intersticial aguda.

A degradação dos eritrócitos dentro dos cilindros leva à formação dos chamados cilindros hemoglobínicos, cujo significado clínico é o mesmo que os dos cilindros eritrocitários.^{1,7} Nas Figuras 42 e 43, podem ser vistos os cilindros eritrocitários.

Cilindros granulosos

Tipicamente, a superfície dos cilindros granulosos é coberta de grânulos que variam em número e tamanho. Os grânulos podem ser finos ou grosseiros, e claros, escuros ou pigmentados. Os grânulos dos cilindros são lisossomos contendo proteínas ultrafiltradas que, em virtude da expulsão ativa das células tubulares ou dos danos das células tubulares, caem dentro do lúmen tubular, no qual eles se prendem na matriz do cilindro em formação. Entretanto, como os cilindros granulosos também são observados em doenças renais sem proteinúria, como a necrose tubular aguda, é aceito que os grânulos podem ser também derivados de degeneração celular. Os cilindros granulosos podem se formar a partir da degeneração de cilindros celulares ou por agregação direta de proteínas séricas a uma matriz de mucoproteína de Tamm-Horsfall. Inicialmente, os grânulos são de tamanho grande e de aspecto grosseiro, mas, se a urina permanecer em repouso durante um tempo prolongado, eles sofrem degeneração formando grânulos de aspecto mais delicado.^{3,34} Esses cilindros, em geral, não têm largura uniforme, sendo possível encontrar cilindros com uma extremidade fina e a outra, engrossada. A identificação das células que originaram os grânulos nem sempre é possível, porém poderia ter uma utilidade clínica, uma vez que hemácias dentro dos cilindros geralmente indicam lesão glomerular, células epiteliais mostram dano tubular renal e leucócitos são geralmente associados a infecção ou inflamação intersticial.³⁴ Eles são observados em doenças glomerulares e tubulares e na rejeição de transplante renal.³⁴

Ainda que os cilindros granulosos quase sempre indiquem doença renal, podem ser observados na urina de indivíduos normais após exercício vigoroso³ ou durante dieta rica em carboidratos. Cilindros granulosos, associados a cilindros de células epiteliais tubulares renais, são um achado peculiar de pacientes com necrose tubular aguda. Entretanto, eles são também frequentes em pacientes com glomerulonefrites.^{1,7} A Figura 44 apresenta um cilindro granuloso.

Cilindros gordurosos

Também chamados de cilindros lipóideos ou graxos, apresentam, em seu interior, gotículas de gordura, corpos ovais gordurosos ou cristais de colesterol e estão associados à presença desses elementos nas suas formas livres na urina. As gotículas de lipídios dentro dos cilindros podem ser poucas, pequenas e dispersas ou tão abundantes e compactadas que mascam completamente a

matriz do cilindro. Os cilindros graxos estão geralmente associados a outras partículas lipídicas no sedimento urinário. Os cristais de colesterol dentro dos cilindros são um achado raro, e as placas de colesterol podem ultrapassar os limites do cilindro. Em razão da sua composição, esse tipo de cilindro é mais bem identificado pelo uso do microscópico com luz polarizada, graças à formação característica da “cruz de Malta”.

Os cilindros gordurosos são típicos de pacientes com proteinúria em nível nefrótico, mas podem ser observados em pacientes sem proteinúria elevada.^{1,7} Eles podem também ser observados na glomeruloesclerose diabética, na nefrose lipóidica e nas nefroses tóxicas, como as decorrentes de etilenoglicol ou intoxicação por mercúrio.^{3,34} As Figuras 45 a 48 mostram cilindros contendo gotículas de gordura, corpos graxos ovais e cristais de colesterol.

Cilindros céreos

A nomenclatura desses cilindros deriva da sua aparência, que lembra cera derretida. Eles têm um alto índice de refração, o que lhes dá aparência vítrea, cor escura, diâmetro largo e, frequentemente, bordas recortadas e rachadas. Ocasionalmente, sua superfície não é lisa, mas algo como irregular.^{1,7} Apresentam-se homogêneos, como os hialinos, porém são de mais fácil visualização por serem mais refringentes e com bordos mais finos, com extremidades retas ou quebradas.

Durante muito tempo, acreditou-se que os cilindros céreos poderiam ser derivados dos cilindros hialinos que tivessem sido alterados por produtos urinários. Entretanto, Spinelli et al., em um estudo baseado em microscopia com imunofluorescência, não encontraram proteína de Tamm-Horsfall na superfície dos cilindros céreos, enquanto esta proteína estava presente na superfície de todos os outros tipos de cilindros. Assim, a origem e a composição dos cilindros céreos permanecem desconhecidas.³⁰ De forma geral, os cilindros céreos estão associados à doença renal crônica e à amiloidose renal,^{3,34} sendo apenas raramente descritos na doença renal aguda. No entanto, em um estudo prospectivo recente, foram observados em 44,5% dos pacientes com glomerulonefrite pós-infecciosa, uma doença inflamatória aguda.³⁰ As Figuras 49 e 50 apresentam cilindros céreos.

Cilindros contendo microrganismos

Tanto bactérias quanto leveduras podem ser observadas nos cilindros. A presença de bactérias na matriz proteica de cilindros está claramente associada

à pielonefrite. As bactérias podem estar distribuídas ao longo do cilindro ou concentradas em uma área, como também misturadas com leucócitos. Pela sua aparência, podem ser facilmente confundidos com cilindros finamente granulados e identificados mais facilmente com microscopia de contraste de fase. Cilindros contendo fungos foram observados em urinas de pacientes com candidíase visceral, e sua presença sugere fortemente o envolvimento do parênquima renal.⁷ Cilindros contendo *Cryptococcus* sp. foram observados em pacientes imunocomprometidos pela síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids).³⁵ A Figura 51 evidencia um cilindro contendo *Cryptococcus* sp.

Cilindros contendo cristais e sais amorfos

Cristais isolados ou agregados e sais amorfos são ocasionalmente vistos nos cilindros. Todos os tipos de cristais podem estar presos aos cilindros, mas os cilindros contendo cristais de oxalato de cálcio são os mais frequentes. Às vezes, também podem ser vistos cilindros contendo fosfatos amorfos. A presença desses cilindros indica que os cristais ou sais precipitaram dentro dos túbulos renais nos quais os cilindros se formaram.^{1,7} A Figura 52 mostra um cilindro contendo cristais de oxalato de cálcio.

Cilindros pigmentados

Essa categoria de cilindros inclui os cilindros pigmentados por hemoglobina, mioglobina ou bilirrubina.

Cilindros pigmentados por hemoglobina

Em muitas instâncias, esses cilindros derivam de eritrócitos que sofreram degeneração. Cilindros pigmentados por hemoglobina têm coloração marrom a marrom-avermelhada e aparência granular. Sua identificação é facilitada quando se utiliza o foco do microscópio com bastante cuidado, o que pode revelar as membranas eritrocitárias remanescentes. Em casos típicos, os cilindros pigmentados por hemoglobina derivam de hemólise intravascular, na qual, nessas situações, não são observados hematúria nem restos de eritrócitos dentro dos cilindros.⁷ A Figura 53 apresenta um cilindro pigmentado por hemoglobina.

Cilindros pigmentados por mioglobina

Têm coloração marrom a marrom-avermelhada, similar àquela dos cilindros pigmentados por hemoglobina. A superfície pode ser tanto lisa quanto granular, mas, mesmo focalizando cuidadosamente, não se conseguem observar

restos de eritrócitos. O conhecimento do contexto clínico é indispensável para distinguir cilindros pigmentados por mioglobina dos pigmentados por hemoglobina.

Os cilindros pigmentados por mioglobina são observados na urina dos pacientes com insuficiência renal aguda associada à rabdomiólise, que ocorre na síndrome do esmagamento.⁷

Cilindros pigmentados por bilirrubina

Cilindros de qualquer tipo (hialino, granuloso, céreo ou celular) podem ser corados pela típica coloração amarela da bilirrubina. Cilindros pigmentados por bilirrubina são observados na urina de pacientes com icterícia associada à elevação da bilirrubina direta (conjugada).⁷ As Figuras 54 e 55 apresentam cilindros corados por bilirrubina.

Cilindros pigmentados por fenazopiridina

A fenazopiridina é o princípio ativo de uma medicação comumente utilizada por pacientes com sintomas de infecção do trato urinário. Esse medicamento, quando ingerido e metabolizado, produz uma coloração laranja na urina. Doses elevadas dessa medicação podem causar insuficiência renal aguda.^{36,37} Cilindros granuloso pigmentados pela fenazopiridina podem ser observados nesses casos. Cilindros corados por fenazopiridina podem ser vistos nas Figuras 56 e 57.

Cilindros mistos

Diferentes componentes podem estar presentes simultaneamente no mesmo cilindro, originando cilindros mistos, como cilindros hialino-granulosos, cilindros céreo-granulosos, cilindros granuloso-celulares, cilindros granuloso-graxos etc. Os cilindros hialino-granulosos estão entre os mais comuns encontrados na urina.

O significado clínico destes cilindros é o mesmo que o dos cilindros que contêm um único componente. Por exemplo, um cilindro granuloso-graxo tem o mesmo significado clínico de se observar, em uma amostra, um cilindro granuloso e um cilindro graxo.⁷

Cilindros largos (amplos)

Como o nome sugere, os cilindros largos (amplos) são mais amplos que os outros cilindros e acredita-se que eles se formem nos túbulos grandes (dila-

tados) dos néfrons com fluxo urinário lento. Eles geralmente são granuloso ou céreos, e, como os cilindros céreos, são um indicativo de doença renal em estágio avançado.¹ A Figura 58 apresenta um cilindro largo.

Cilindros contendo proteínas de cadeia leve cristalizadas

O mieloma múltiplo (MM) é um distúrbio das células plasmáticas que geralmente causa doença no parênquima renal. Nefropatia por cilindros contendo proteínas de cadeia leve representa a causa mais comum de lesão renal. Em alguns casos, cristais de proteínas de cadeia leve precipitam dentro dos lumens dos túbulos renais e dentro do citoplasma de células epiteliais tubulares renais. De maneira importante, a microscopia urinária nesses pacientes pode fornecer pistas sobre a lesão renal relacionada com as proteínas de cadeia leve. O achado desse tipo de cilindro sugere que o sedimento urinário pode ser uma via não invasiva de diagnosticar lesão renal aguda induzida pela precipitação de proteínas de cadeia leve cristalizada em pacientes com MM.^{38,39}

Cilindros contendo células decoy

Qualquer elemento que esteja preso à matriz proteica do cilindro é uma evidência importante da presença renal deste elemento. Cilindros contendo células *decoy* são evidência da presença do BKV no epitélio renal. Dessa forma, esse elemento pode ser uma importante pista para o diagnóstico de pacientes com nefropatia pelo BKV.⁴⁰ A Figura 59 mostra um cilindro contendo células *decoy*.

Cilindroides

Não há consenso sobre a definição e a natureza dos cilindroides. De acordo com Schreiner⁴¹ e Graff,³ os cilindroides são elementos alongados com uma extremidade arredondada que lembra o aspecto de um cilindro, e a outra extremidade que lembra um filamento de muco.

Fogazzi, em um estudo prospectivo de 600 sedimentos durante um período de 4 meses, observaram cilindroides em 90 amostras de 79 pacientes. Os cilindroides foram considerados uma variante morfológica dos cilindros pelas seguintes características:

- Estão quase sempre associados a cilindros (85 em 90 amostras – 94,4%).
- Podem apresentar o mesmo pleomorfismo na aparência que os cilindros (p. ex., hialinos, granuloso, celulares, graxos).
- Contêm proteína de Tamm-Horsfall na sua superfície.⁷

Pseudocilindros

São partículas que morfologicamente se assemelham a cilindros sem terem sido formados nos túbulos renais. Muitas partículas na urina podem se assemelhar a cilindros. Entre estas, cristais (especialmente quando em aglomerados ou agregados), células, muco e, mais frequentemente, contaminantes como fibras de tecido ou sintéticas.

Comparados aos cilindros, os pseudocilindros podem apresentar:

- Contornos mais irregulares.
- Tamanhos mais variáveis.
- Cores não usuais, diferindo das cores mais comuns pela presença de hemoglobina, mioglobina ou bilirrubina.

Observação cuidadosa e experiência são necessárias para evitar identificações errôneas. Para facilitar a evidenciação dos cilindros, observa-se primeiro a presença deles em aumento menor (100×) e identifica-se qual o tipo em aumento maior (400×), caso necessário.

Cristais

A presença de cristais no sedimento urinário é denominada cristalúria e é um achado frequente. De acordo com Verdesca et al.,⁴² são observados em aproximadamente 8% das amostras.

Muitos deles são formados em decorrência de alterações posteriores à coleta, como rebaixamento da temperatura ou variações do pH, não apresentando, portanto, maior importância diagnóstica, sendo considerados artefatuais. Outros refletem características da composição da dieta habitual do indivíduo ou situações metabólicas particulares, mas não patológicas, sendo identificados como cristais habituais ou comuns. Há cristais, porém, cuja presença na urina pode estar associada a algumas doenças metabólicas ou infecciosas, sendo, portanto, considerados cristais patológicos. Ainda que essa classificação seja útil na prática diária, é importante ter em mente que um mesmo cristal, na dependência da quantidade, da forma de apresentação e das condições do meio ambiente urinário, pode ter diferentes significados clínicos.

Entre os cristais artefatuais, podem ser referidas as formações de fosfato de cálcio e uratos, bem como cristais de oxalato de cálcio e de ácido úrico, os quais se formam após a coleta da urina, seja pelo rebaixamento da temperatura, seja por alterações do pH urinário. A formação desses cristais reforça os cui-

dados pré-analíticos que devem ser considerados, especialmente em relação ao tempo entre a coleta da amostra e a realização do exame. Com frequência, o tempo decorrido entre a coleta da urina e a realização do exame ultrapassa várias horas e, não raro, a amostra é refrigerada, com a finalidade de serem preservados os elementos celulares e a composição bioquímica original. Dessa forma, para a valorização adequada de cristalúria, é necessário que o exame seja realizado em amostra de urina recém-emitida ou que tenha retornado à temperatura ambiente (18 a 22°C) antes da análise laboratorial.

Os cristais habituais, ou comuns, são aqueles formados em decorrência de um estado de supersaturação urinária transitória dos seus elementos constitutivos, associado às condições facilitadoras do meio ambiente urinário, mais especificamente do pH. Pertencem a esse grupo os cristais de oxalato de cálcio, fosfato de cálcio, ácido úrico, biurato de amônio e carbonato de cálcio. São cristais constituídos por substâncias endógenas geradas pelo metabolismo normal e eliminadas pela via urinária.

São considerados cristais patológicos aqueles com algum significado diagnóstico específico ou, pelo menos, que sugiram a existência de algum distúrbio que condicione ao surgimento de alterações físico-químicas urinárias que ensejem sua formação. A correta identificação desses cristais, como os de bilirrubina, cistina, colesterol, fosfato-amoníaco-magnésiano, leucina e tirosina, contribui para a definição diagnóstica e orienta a instituição de medidas terapêuticas específicas.

Não há evidências suficientemente fortes que justifiquem a associação direta entre a presença de cristais na urina e a ocorrência de calculose urinária, sendo que indivíduos portadores de um mesmo distúrbio metabólico podem apresentar cristalúria de diferentes graus de intensidade, e mesmo cristalúrias intensas podem não estar relacionadas com a formação de cálculos urinários.

Formação dos cristais

A urina de indivíduos normais contém sais minerais, geralmente em concentração muito próxima ou mesmo acima do produto de solubilidade, o que torna frequente a formação de cristais. Adicionalmente, a urina tem algumas substâncias com propriedades inibidoras e outras com propriedades facilitadoras de cristalização. Dessa forma, o evento final, ou seja, a formação de um cristal, dependerá do equilíbrio, ou desequilíbrio, de diferentes componentes urinários.

De forma geral, pode-se assumir que cristais são formados pela precipitação de solutos na urina, incluindo sais inorgânicos, compostos orgânicos e substâncias exógenas, como alguns medicamentos. A concentração do soluto e suas propriedades organolépticas, associadas às condições do meio urinário, como a temperatura e o pH da urina, e a presença e a concentração de substâncias facilitadoras e inibidoras da cristalização determinarão ou não a formação de cristais.

Cristais não patológicos

Como já referido, alguns cristais refletem unicamente a composição da dieta habitual do indivíduo ou situações metabólicas particulares. Na grande maioria das vezes, a presença desses cristais não está associada a nenhuma anormalidade fisiológica ou mesmo metabólica, mas em alguns poucos casos, nos quais a cristalúria é persistente e intensa, ela pode ser indicativa de alteração metabólica, como hiperoxalúria, hipercalcúria ou hiperuricosúria.

Em geral, mesmo cristalúrias intensas não oferecem risco à integridade funcional dos rins e das vias urinárias, existindo praticamente apenas duas exceções: intoxicação por etilenoglicol, situação extremamente rara no Brasil, na qual ocorre precipitação intratubular de cristais de oxalato de cálcio; e precipitação intratubular de cristais de ácido úrico, resultando em nefropatia úrica aguda. Estas duas situações são desencadeadas pela concomitância de desidratação, baixo fluxo urinário e elevada concentração de oxalato de cálcio ou de ácido úrico, respectivamente. A Tabela 7 apresenta algumas das características dos cristais urinários considerados habituais.

TABELA 7 Principais características dos cristais urinários considerados habituais.

Cristal	pH da urina	Cor do cristal	Solubilidade do cristal
Ácido úrico	Ácido	Amarelo-castanho	Solução alcalina
Urato amorfo	Ácido	Amarelo-castanho	Solução alcalina e calor
Oxalato de cálcio	Qualquer	Incolor	HCl diluído
Fosfato amorfo	Alcalino/neutro	Branco-incolor	Ácido acético diluído
Fosfato de cálcio	Alcalino/neutro	Incolor	Ácido acético diluído
Fosfato triplo	Alcalino	Incolor	Ácido acético diluído
Biurato de amônio	Alcalino	Amarelo-castanho	Ácido acético e calor
Carbonato de cálcio	Alcalino	Incolor	Ácido acético

Oxalato de cálcio

Cristais de oxalato de cálcio podem ser encontrados em urinas com valores de pH em geral abaixo de 5,8, mas toleram bem pH mais elevados. Existem dois tipos principais de cristais de oxalato de cálcio: monohidratado ou di-hidratado.

Os cristais monohidratados são incolores e pleomórficos. Mais frequentemente, eles aparecem como estruturas ovóides, discos bicôncavos, halteres, haste etc., e são sempre fortemente birrefringentes. Quando ovóides ou arredondados, eles podem ser confundidos com eritrócitos isomórficos. Estes últimos, entretanto, não são birrefringentes na luz polarizada.

Já os cristais di-hidratados aparecem como estruturas bipiramidais sem cor com grande variação de tamanho, que, em muitos casos, não polariza luz. Entretanto, quando grandes ou em agregados, alguns cristais podem mostrar alguma birrefringência. Menos frequentemente, esses cristais têm um formato com aparência de estrela.

Em geral, apenas um tipo de cristal de oxalato de cálcio é encontrado na mesma amostra de urina, mas, às vezes, ambos os tipos podem ser vistos. Quando presentes, sem as formas di-hidratadas, são altamente sugestivos de elevada concentração de oxalato, como na hiperossalúria primária.⁴³

Cristais de oxalato de cálcio podem ser encontrados na urina de indivíduos normais, de pessoas submetidas a dietas ricas em alimentos contendo ácido oxálico ou seus precursores, como aspargos, maçã, laranja, tomate, chocolate, beterraba, amendoim, espinafre ou carambola e após a ingestão de bebidas carbonatadas, e em indivíduos tratados com grandes doses intravenosas de ácido ascórbico (uma vez que o ácido oxálico é um dos principais metabólitos finais da vitamina C) ou de orlistat (um inibidor da lipase gastrointestinal).

Cristais de oxalato de cálcio também podem ser observados em pacientes com litíase renal e hiperossalúria primária ou secundária. Outra causa importante de cristalúria por oxalato de cálcio é a ingestão acidental ou deliberada de etilenoglicol. Este é um dos componentes de agentes anticongelantes que, após a ingestão, é transformado no fígado em glicolato, glioxilato e, então, oxalato. Esses metabólitos causam uma doença multissistêmica pela precipitação de cristais de oxalato de cálcio no cérebro, nos pulmões e no coração. Nos rins, os cristais precipitam nos túbulos, tanto nas células quanto nos lumens dos túbulos renais, causando lesão renal aguda. Os achados laboratoriais típicos são: elevação da creatinina sérica, acidose metabólica, ânion *gap* elevado, elevado *gap* osmolal e cristalúria. A cristalúria é caracterizada por quantidades massivas de cristais de oxalato de cálcio monohidratado, birrefringente, com

formato não usual, como prismas curtos, agulhas, fusos ou hexágonos alongados. Entretanto, também cristais bipiramidais di-hidratados podem ser encontrados, especialmente nas fases iniciais. A cristalúria pode ser prevenida por tratamento precoce da intoxicação e desaparece quando o etilenoglicol for removido do sangue por diálise.⁷ As Figuras 60 e 61 mostram cristais de oxalato de cálcio.

Fosfatos amorfos

Os sais de fosfato, com frequência, estão presentes na urina alcalina, na forma não cristalina, como substâncias amorfas. São morfologicamente idênticos aos uratos, mas não são birrefringentes quando vistos com luz polarizada, apresentam aparência granulosa e, quando presentes em grande quantidade, provocam o aparecimento de precipitado branco que não se dissolve com o aquecimento da urina. Ocasionalmente, podem se assemelhar a cilindros finamente granulados. São solúveis em ácido acético e insolúveis com o aquecimento a 60°, o que não ocorre com os uratos amorfos. Os fosfatos amorfos não têm significado clínico. Podem ser diferenciados de urato amorfo pela cor do sedimento, pelo pH urinário, pela solubilidade em meio ácido e pela ausência de birrefringência. A Figura 62 apresenta grânulos de fosfatos amorfos.

Fosfato de cálcio

Cristais de fosfato de cálcio são frequentemente observados como placas planas retangulares, incolores ou prismas finos ou em formação de rosetas, em urinas alcalinas. As formas de roseta podem ser confundidas com cristais de sulfonamida quando o pH urinário é neutro. Uma característica diferencial é que cristais de fosfato de cálcio dissolvem em ácido acético diluído, e os de sulfonamidas não. Eles não têm qualquer significado clínico, apesar de o fosfato de cálcio ser um constituinte comum de cálculos renais. A Figura 63 apresenta cristais de fosfato de cálcio.

Carbonato de cálcio

É encontrado em urinas alcalinas e aparece geralmente com o aspecto de “halteres” ou formações esféricas, isolados ou em aglomerados amorfos. Podem ser diferenciados de formações amorfas pela adição de ácido acético, que os dissolve e leva à produção de gás carbônico.

É um achado raro em humanos, mas encontrado frequentemente em urinas de herbívoros, especialmente de cavalos. Seu significado clínico em humanos não é conhecido, ainda que ele possa estar associado à ingestão de grandes quantidades de vegetais.⁷ A Figura 64 mostra cristais de carbonato de cálcio.

Ácido úrico

Os cristais de ácido úrico, com os de uratos amorfos, são os mais encontrados em urinas normais, com o pH ácido, variando de 5,4 até 5,8. Esses cristais se apresentam em uma grande variedade de tamanhos e formas (romboide, barras, rosetas, agulhas, placas de seis lados etc.), têm uma típica coloração âmbar e, utilizando luz polarizada, sempre dispõem de uma forte birrefringência, a qual, muito frequentemente, é policromática.

Ocasionalmente, os cristais de ácido úrico podem apresentar morfologia semelhante à dos cristais de cistina. Nesses casos, o uso da luz polarizada é útil para distinguir os dois tipos de cristais, pois o ácido úrico é policromático, enquanto a cistina não o é. Outras partículas que podem confundir o analista são lascas de vidro, que podem ser reconhecidas, pois não são birrefringentes quando observadas com luz polarizada.

Em relação à solubilidade, são solúveis quando aquecidos a 60°C e em hidróxido de sódio a 10% e insolúveis em álcool, ácido clorídrico e ácido acético glacial.^{3,34}

Embora o achado desse cristal seja de pouco significado clínico, ele pode estar associado a condições fisiológicas, como em crianças durante períodos de crescimento rápido, quando o metabolismo celular é intenso e há grande produção e catabolismo de nucleoproteínas, precursoras desta substância. Além disso, a presença de cristais de ácido úrico na urina, associada a níveis elevados de ácido úrico no soro, pode ser um indicativo de gota. Cristalúria maciça por ácido úrico com ou sem cilindros contendo cristais de ácido úrico pode ser encontrada em pacientes com nefropatia aguda por ácido úrico. Esta é uma condição observada em pacientes com distúrbios linfoproliferativos agressivos ou tumores sólidos, nos quais hiperuricemia grave pode se desenvolver como consequência de intensa lise tumoral, tanto espontânea quanto induzida por quimioterapia. Nessa condição, insuficiência renal aguda pode ser causada pela precipitação de cristais de ácido úrico no lúmen dos túbulos distais e dutos coletores e nos capilares peritubulares. Na urina desses pacientes, além dos cristais de ácido úrico, uratos amorfos e xantina cristalizada podem ser observados.

É importante lembrar que, na nefropatia aguda por ácido úrico, a cristalúria não está invariavelmente presente e, reciprocamente, isto pode acontecer em pacientes com lise tumoral, mas sem insuficiência renal aguda.

A presença de numerosos cristais de ácido úrico e uratos associados a marcadores de lesão epitelial tubular renal, como cilindros epiteliais, pode indicar a formação de cálculos e nefropatia gotosa. Uma vez que a maioria das amostras de urina pode apresentar precipitação de cristais de ácido úrico se refrigeradas ou deixadas em temperatura ambiente por tempo suficiente,⁷ o achado só costuma ter significado clínico quando ocorre em amostra de urina fresca, examinada pouco tempo após a micção. Outras condições clínicas em que é possível encontrar cristais de ácido úrico com maior frequência são doenças febris agudas, pacientes com leucemias ou linfomas recebendo quimioterapia, nefrites crônicas e síndrome de Lesch-Nyhan.³ A Figura 65 apresenta cristais de ácido úrico.

Uratos amorfos

São formações de sais de ácido úrico (sódio, potássio, magnésio e cálcio) em forma não cristalina, amorfa, encontrados principalmente em urinas ácidas concentradas e que foram refrigeradas. Apresentam aspecto granular e coloração que varia de amarelo-avermelhada para o âmbar, podendo, inclusive, mimetizar a forma de cilindros finamente granulados. Caracteristicamente, assumem coloração rósea ou mesmo avermelhada, em decorrência da presença do pigmento uroeritrina em sua superfície. Quando a urina contém quantidades massivas de uratos amorfos, o sedimento do tubo após a centrifugação mostra um depósito macroscópico de cor rosa a avermelhada. Pela aparência, são praticamente indistinguíveis dos depósitos de fosfatos amorfos, os quais são encontrados em urinas neutras ou alcalinas, mas diferem destes por serem observados em urinas ácidas, pelas diferentes características de solubilidade e pela birrefringência que apresentam quando vistos com luz polarizada. Como os cristais de ácido úrico, são solúveis quando aquecidos a 60°C e com o hidróxido de sódio a 10%. Normalmente, não têm significado clínico, podendo ser encontradas em urinas concentradas de pacientes com desidratação e febre. A presença de grande quantidade destas formações pode estar associada à gota. A Figura 66 apresenta grânulos de uratos amorfos.

Biurato de amônio

Cristais de biurato de amônio, também denominados urato ácido de amônio, apresentam a cor amarelo-castanha característica dos cristais de urato vistos

na urina ácida. São descritos como maçãs espinhosas por causa de sua aparência de esferas cobertas de espículas. Sob luz polarizada, o biurato de amônio apresenta uma forte birrefringência.

Exceto pelo fato de ocorrer em urinas alcalinas, os cristais de biurato de amônio apresentam as mesmas características dos demais uratos, os quais se dissolvem a 60°C e se convertem em cristais de ácido úrico quando ácido acético glacial é adicionado à amostra. Quase sempre, esse tipo de cristal é observado em amostra de urina não recente e pode estar associado à presença da amônia produzida pelas bactérias produtoras de urease, as quais metabolizam a ureia, elevando a concentração de amônia na urina. A Figura 67 mostra cristais de biurato de amônio.

Fosfato-amoniaco-magnésiano

Cristais de estruvita, fosfato-amoniaco-magnésiano ou fosfatos triplos, assim denominados pela presença de fosfato, amônio e magnésio, são observados na urina muito alcalina. Na sua forma habitual, são facilmente identificados pela forma de prisma que, muitas vezes, lembra a tampa de caixão, mas podem assumir a forma de trapezoides, de prismas alongados, de pena ou outras. Sob luz polarizada, mostram birrefringência fraca a forte e são solúveis em ácido acético. Embora relativamente comuns, são de importância clínica limitada. Acredita-se que de 10 a 20% dos cálculos urinários contenham fosfato triplo, provenientes de infecções por bactérias produtoras de urease, de modo que esses cálculos são também denominados cálculos de infecção.³⁴ Embora possam ser encontrados em urinas de indivíduos normais, estão associados à infecção urinária causada por microrganismos produtores de urease, como *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Ureaplasma urealyticum*, *Staphylococcus epidermidis* e *Corynebacterium urealyticum*.^{3,7} As Figuras 68 e 69 apresentam cristais de fosfato triplo amoniaco-magnésianos.

Cristais anormais

A maioria dos cristais constituídos por substâncias endógenas com algum significado clínico apresenta morfologia e características químicas suficientemente típicas que permitem sua identificação correta. Cristais denominados iatrogênicos, causados pela administração de uma variedade de compostos, especialmente quando utilizados em altas concentrações em pacientes desidratados, podem ser identificados, além das suas características físico-químicas, pelo histórico do paciente. A Tabela 8 apresenta algumas características típicas dos cristais anormais mais comumente encontrados.

TABELA 8 Principais características dos cristais urinários considerados anormais.

Cristal	pH da urina	Cor do cristal	Solubilidade do cristal
Cistina	Ácido	Incolor	Amônia, HCl diluído
Colesterol	Ácido	Incolor	Clorofórmio
Leucina	Ácido/neutro	Amarela	Solução alcalina quente ou álcool
Tirosina	Ácido/neutro	Incolor/amarela	Solução alcalina ou calor
Bilirrubina	Ácido	Amarela	Ácido acético, HCl, NaOH, éter, clorofórmio
Contraste radiográfico	Ácido	Incolor	NaOH a 10%
Sulfonamidas	Ácido/neutro	Variável	Acetona
Ampicilina	Ácido/neutro	Incolor	Precipita se a amostra for refrigerada

Cistina

Cristais de cistina são tipicamente incolores, com o formato de placas hexagonais, de espessura variável, pouco refringentes. Algumas vezes, pode ser difícil a discriminação entre cristais de cistina, de ácido úrico e de primidona, que podem se apresentar também como placas hexagonais, mas incolores. Em geral, os cristais de ácido úrico são muito birrefringentes à luz polarizada, enquanto apenas cristais de cistina espessos apresentam esta propriedade. Os cristais de primidona não são birrefringentes. São solúveis em ácido clorídrico e amônia e insolúveis em ácido acético, álcool, éter, acetona e água fervente.

Esses cristais podem ser observados em urinas de pacientes portadores de cistinúria, um defeito metabólico que compromete o transporte transmembrana dos aminoácidos, da cistina, da ornitina, da lisina e da arginina. Esses indivíduos excretam quantidades elevadas desses quatro aminoácidos, mas, sendo a cistina o de menor solubilidade, ocorrem supersaturação, cristalização e, com frequência, formação de cálculos urinários. A presença de cristais de cistina sempre tem importância clínica, ocorrendo em pacientes com cistinose e com cistinúria, por estar associada à formação de cálculos de cistina, que representam cerca de 1% de todos os cálculos renais.³ A confirmação da presença de cristais de cistina e a comprovação de concentração urinária de cistina elevada devem ser realizadas por meio do teste de cianeto-nitroprussiato. Pacientes com cistinúria tendem a formar cálculos renais puros ou associados ao oxalato de cálcio ou ao ácido úrico em idade precoce. A possibilidade de encontrar cristais de cistina na urina aumenta em pH ácido, uma vez que a cis-

tina tem uma alta solubilidade em pH alcalino.⁷ A Figura 70 apresenta cristais de cistina.

Colesterol

Cristais de colesterol têm aparência muito característica, semelhante a uma placa de vidro retangular com um entalhe em um ou mais vértices, altamente birrefringentes à luz polarizada. Ocorrem em urinas ácidas ou com pH neutro e são observados em pacientes com síndrome nefrótica e nefrose lipoídica, ou em casos de quilúria, secundários à obstrução da drenagem linfática por tumores ou filariose. Apresentam elevada solubilidade em clorofórmio, éter e álcool aquecido. Raramente são vistos em urina recente e sua presença, em geral, está associada à proteinúria maciça e à presença concomitante de corpos ovais gordurosos, cilindros gordurosos ou graxos e gotículas de gordura. Esse tipo de cristal não deve ser relatado na ausência desses elementos. A Figura 71 mostra cristais de colesterol.

Tirosina, leucina e bilirrubina

Na presença de disfunção hepática grave, três cristais podem ser encontrados na urina ácida. São os cristais de tirosina, de leucina e de bilirrubina. Tirosina e leucina são aminoácidos resultantes do catabolismo proteico e podem ser observados na forma de cristais em urinas de pacientes com lesão hepática grave ou necrose tecidual importante.

Os cristais de tirosina têm o aspecto de agulhas finas, altamente refringentes, incolores, amarelas ou enegrecidas, isoladas ou formando grumos ou rosetas. São solúveis em hidróxido de amônia e ácido clorídrico e insolúveis em ácido acético e éter. São raros, mas podem ser vistos na urina de portadores de hepatopatias graves, tirosinemia hereditária e síndrome de Smith e Strang.^{3,34} A Figura 72 apresenta cristais de tirosina.

Os cristais de leucina são extremamente raros, porém de importância clínica, por estarem associados a doença hepática grave e certas doenças hereditárias do metabolismo dos aminoácidos; com frequência, são encontrados associados aos cristais de tirosina. São descritos como esferas de cor amarelo-castanha, com círculos concêntricos e estrias radiais, com alta birrefringência e aspecto oleoso. Encontrados em urinas ácidas, são solúveis em ácido acético e álcool e insolúveis em ácido clorídrico. Quando visualizados à luz polarizada, formam a denominada “pseudocruz de Malta”.⁷ A Figura 73 apresenta cristais de leucina.

Cristais de bilirrubina estão presentes na urina de pacientes com doenças hepáticas que promovem o aparecimento de grande quantidade de bilirrubina na urina. Podem ser vistos como agulhas isoladas, agrupadas ou como esferas de coloração amarela ou marrom-avermelhada. Esses cristais podem ser encontrados incorporados à matriz proteica dos cilindros ou fagocitados por neutrófilos ou dentro de células epiteliais tubulares renais. É importante ressaltar que, mesmo sendo tradicionalmente denominados cristais de bilirrubina, por serem observados em pacientes com bilirrubinúria intensa, ainda não há nenhum trabalho publicado comprovando a real constituição destes cristais. São solúveis em clorofórmio e acetona e insolúveis em álcool e éter. O seu significado clínico é o mesmo da detecção de bilirrubina na urina. A Figura 74 mostra cristais de bilirrubina livres, e a Figura 75 exibe cristais de bilirrubina fagocitados por leucócito.

2,8-di-hidroxiadenina

Cristais de 2-8-di-hidroxiadenina são partículas redondas e marrom-avermelhadas com um contorno escuro e espículas centrais, que, sob luz polarizada, aparecem como “cruzes de Malta”. Entretanto, especialmente em pacientes com prejuízo grave da função renal, estes cristais podem ter morfologias atípicas, apresentando características de birrefringência não usuais.

Esses cristais são encontrados em urina de pacientes com deficiência de adenina fosforibosiltransferase, uma enzima que transforma adenina em adenosina monofosfato. Em virtude da deficiência enzimática, a adenina é transformada pela xantina oxidase em 2,8-di-hidroxiadenina, que é altamente insolúvel em qualquer pH, um fato que é responsável por cristalúria.⁷

Outras manifestações clínicas renais da deficiência da adenina fosforibosiltransferase incluem: doença recorrente de litíase radioluscente (~65%); insuficiência renal aguda (~26%) pela precipitação intratubular e intersticial de 2,8-di-hidroxiadenina; e insuficiência renal crônica (~17%), provavelmente por causa da fibrose intersticial.⁴⁴

O diagnóstico da deficiência de adenina fosforibosiltransferase é feito pela medida da atividade residual da adenina fosforibosiltransferase em lisado de eritrócitos periféricos, pela dosagem de 2,8-di-hidroxiadenina na urina e pela identificação dos cristais de 2,8-di-hidroxiadenina no sedimento urinário. Estes achados estão presentes em quase todos os pacientes sem tratamento.⁷ A Figura 76 mostra cristais de 2,8-di-hidroxiadenina.

Ácido hipúrico

É o principal metabólito urinário do tolueno, presente em alguns solventes para óleos, borrachas e tintas, sendo o indicador biológico da exposição a esse solvente. Além disso, o ácido hipúrico é um metabólito normal do organismo humano, resultante de dietas ricas em ácido benzoico. A elevada ingestão de ameixas e pêsegos, assim como de alimentos conservados com benzoatos, como massa de tomate, mostarda e refrigerantes, aumenta a excreção urinária de ácido hipúrico. A administração de alguns medicamentos, como antidepressivos inibidores da monoamino-oxidase (MAO), femprobamato e dietilpropiona, e o uso de cocaína também podem aumentar a excreção urinária do ácido hipúrico. Apresenta-se como elemento de forma prismática, romboidal, é incolor e alongado.

Medicamentos

Numerosos medicamentos, cuja eliminação se faz por via urinária, podem ser responsáveis por cristalúrias, algumas vezes com significado clínico relevante, como é o caso de alguns antibióticos, anticonvulsivantes, antirretrovirais, vitaminas, entre outros. Os fatores que comumente favorecem a formação desses cristais dentro da luz tubular são superdosagem, desidratação ou hipoalbuminemia, que aumenta a proporção do medicamento na forma livre.

Na maioria das vezes, a morfologia e algumas poucas características do cristal, como sua atividade óptica e solubilidade, permitem a identificação de sua composição química. A história clínica, mais especificamente a relação de fármacos recém-administrados, também se constitui em valioso recurso para a identificação dos cristais presentes na urina. Por essa razão, o analista deve estar atento para as mudanças urinárias induzidas por medicamentos.⁷

Cristalúria relacionada com medicamentos

Uma variedade de medicamentos pode causar cristalúria transitória, isolada ou em conjunto com outras anormalidades urinárias ou até mesmo com insuficiência renal aguda. Os fatores que geralmente favorecem a formação de cristais de medicamentos são superdosagem do medicamento, desidratação, hipoalbuminemia (o que aumenta a fração do medicamento não ligado que é ultrafiltrada pelo glomérulo), pH urinário baixo ou alto. Um importante fator de risco para o desenvolvimento de lesão renal aguda é a presença de um prejuízo renal subjacente, o que provavelmente causa a exposição de um número menor de néfrons funcionantes ao agente formador de cristais. Dose excessiva

do medicamento para a taxa de filtração renal subjacente é outro fator que contribui nesse sentido.

As medicações mais importantes que podem causar cristalúria são discutidas a seguir.

Primidona

Superdosagem ou mesmo doses normais de manutenção do barbiturato primidona podem ser causa de cristalúria. As anormalidades urinárias incluem cristalúria isolada associada à hematúria e proteinúria transitórias.⁴⁵

Tipicamente, os cristais são hexagonais, alongados, mas, às vezes, podem assumir forma muito semelhante à dos cristais de cistina, ou seja, finos e hexágonos regulares. A diferenciação, nesse caso, é possível pelo recurso da observação microscópica com luz polarizada. Como os cristais de primidona não polarizam a luz, não será vista a gama de cores observada nos cristais de cistina.

Sulfonamidas

Antes do desenvolvimento de sulfonamidas mais solúveis, o achado desses cristais na urina de pacientes em tratamento para infecção do trato urinário era mais comum. A hidratação inadequada foi, e continua sendo, a principal causa de formação de cristais de sulfonamida na urina. A importância clínica desse achado reside no fato de que, se os cristais estiverem se formando nos néfrons, pode ocorrer lesão tubular grave. As formas mais comumente observadas incluem agulhas, isoladas ou em feixes semelhantes aos do trigo, à pedra de amolar, rombóica e de rosetas, com cores variando de incolor a amarelo-castanho.^{3,45} A verificação do histórico de medicação do paciente auxilia na identificação, mas pode ser realizada uma reação com diazo, para confirmação.

Sulfadiazina é uma sulfonamida utilizada como tratamento de escolha para encefalite por *Toxoplasma* em pacientes com Aids. Ela é uma sulfonamida de curta duração, que é rapidamente excretada pelos rins e tem uma baixa solubilidade, especialmente em urinas com pH inferior a 5,5. Essa característica é responsável pela precipitação de cristais de sulfadiazina e/ou formação de cálculo dentro do sistema urinário. O espectro de manifestações renais é amplo e inclui cristalúria assintomática, hematúria e insuficiência renal aguda secundária à uropatia obstrutiva ou obstrução intratubular. Cristais e cálculos dissolvem com hidratação e alcalinização da urina, e as manifestações renais geralmente são revertidas em poucos dias.

Cristais de sulfadiazina aparecem como “feixes de trigo” ou “conchas” fortemente birrefringentes com uma coloração âmbar e estrias radiais. Essas características os distinguem dos cristais de sulfonamida. A pesquisa de cristais na urina é uma das medidas sugeridas para monitorar pacientes fazendo terapia com sulfadiazina. Embora sua presença isolada possa não indicar dano renal, o achado deve ser seguido de hidratação imediata do paciente e alcalinização da urina ou até mesmo a redução ou descontinuação do uso da medicação. A Figura 77 apresenta cristais de sulfadiazina.

Ampicilina

Cristais de ampicilina aparecem como agulhas incolores que tendem a formar feixes. São observados na urina de pacientes que recebem doses maciças desse composto, especialmente se o estado de hidratação não for adequado.

Amoxicilina

Esse antibiótico betalactâmico é absorvido no trato gastrointestinal e é excretado pelos rins (aproximadamente 90% do medicamento é secretado pelos túbulos proximais, restando 10% que o são por filtração glomerular). A amoxicilina pode causar cristalúria assintomática transitória sem dano renal, cristalúria com hematúria intensa, ou cristalúria com hematúria intensa e insuficiência renal aguda, tanto oligúrica como não oligúrica. Tem sido hipotetizado que a hematúria e a insuficiência renal aguda derivam do dano tubular e da congestão medular causadas pela precipitação intratubular dos cristais, entretanto biópsias renais não têm sido realizadas para confirmar essa hipótese. Outro possível mecanismo, mas menos frequente para o prejuízo da função renal, é a uropatia obstrutiva decorrente de precipitação maciça de cristais macroscópicos na pelve renal. Uma vez que a amoxicilina é descontinuada, as manifestações clínicas são resolvidas: a cristalúria dentro de 24 horas, a hematúria intensa dentro de 3 dias e a insuficiência renal aguda em 3 a 17 dias. Os fatores que favorecem a precipitação dos cristais são superdosagem do medicamento, baixa diurese e urina ácida.

Cristais de amoxicilina aparecem como estruturas em formato de “agulhas”, “feixes de trigo” ou “vassoura”, que são fortemente birrefringentes sob luz polarizada. Assim, os cristais de amoxicilina diferem facilmente de cristais comuns. Entretanto, eles podem ser muito similares a outros cristais causados por antibióticos, como a ampicilina ou a cefalexina. A Figura 78 apresenta cristais de amoxicilina.

Ciprofloxacino

Essa fluoroquinolona tem ação antibiótica e pode causar cristalúria em urinas alcalinas, especialmente naquelas com pH acima de 7,3, após administração oral ou intravenosa. Alguns poucos casos de insuficiência renal aguda foram descritos em associação à cristalúria por ciprofloxacino.

Os cristais de ciprofloxacino aparecem com uma grande variedade de formatos, como agulhas, estrelas, borboletas, leque e outros aspectos menos usuais, e tamanhos, que podem variar de 30×5 mcm a 360×237 mcm. Comum a todos os cristais é a existência de uma estrutura lamelar e forte birrefringência. Enquanto alguns cristais, especialmente os maiores, têm um matiz marrom, outros são incolores.

Norfloxacino

Esse antibiótico também pode causar cristalúria em urinas alcalinas, entretanto isso ocorre em doses únicas de 1.200 e 1.600 mg, que são muito mais altas que as doses utilizadas na prática clínica. Cristais de norfloxacino têm aparência esférica com bordas esfarrapadas e destaques laranja-esverdeados.

Aciclovir

O fármaco antiviral aciclovir pode causar cristalúria especialmente quando é administrada de maneira rápida por via intravenosa em bolo e/ou quando o paciente está desidratado. Cristalúria também pode ser assintomática ou associada à insuficiência renal aguda, que geralmente é reversível depois que a medicação é descontinuada.

Cristais de aciclovir são fortemente birrefringentes e com formato de agulha com extremidades afiadas ou bruscas. Quando eles são abundantes, a urina adquire uma aparência macroscópica sedosa e opalescente.⁴⁵ Hematúria e leucocitúria são frequentes em associação à cristalúria por aciclovir. A Figura 79 mostra cristais de aciclovir.

Indinavir

O inibidor de protease do HIV-1, indinavir, quando administrado na dose terapêutica de 800 mg 3 vezes/dia, pode causar cristalúria assintomática, insuficiência renal aguda decorrente de urolitíase ou precipitação intratubular de cristais. A formação de cristais é fortemente influenciada pelo pH da urina, uma vez que o indinavir é insolúvel em pH acima de 6,0, enquanto sua solubilidade aumenta exponencialmente em pH com valores baixos, com solubilida-

de completa em pH 3,0. A densidade da amostra de urina também influencia na solubilidade dos cristais de indinavir, existindo maior cristalúria em urinas com densidade > 1,015 que em urinas com densidade 1,005. Frequentemente, a cristalúria por indinavir está associada à leucocitúria estéril com ou sem prejuízo da função renal, o que é visto como uma marca de uma possível nefrite intersticial induzida por medicamento e/ou inflamação urotelial.

A cristalúria por indinavir é um tanto pleomórfica. Os cristais aparecem tanto como placas achatadas irregulares exibindo uma estratificação interna quanto como em cruces, estrelas ou estruturas em forma de leque, e são sempre birrefringentes sob luz polarizada.

Triantereno

O diurético triantereno pode causar cristalúria transitória e assintomática em urinas ácidas. Esses cristais podem causar grave dano tubular renal.

Seu formato é predominantemente esférico e de cor marrom. Sob luz polarizada, aparece como “cruz de Malta”. Em muitos casos, esses cristais estão associados a cilindros marrons, que também decorrem do triantereno.

Piridoxilato

Esta é uma combinação equimolar de ácido glioxílico e piridoxina usada para o tratamento de doença coronariana. Ele pode causar uma forma única de cristalúria por oxalato de cálcio tri-hidratado, que geralmente está associado a cálculos de piridoxilato.

Cristais de piridoxilato são hexágonos assimétricos, que desaparecem completamente da urina depois da retirada da medicação.

Nafidrofuril oxalato

Este vasodilatador pode causar tanto cristalúria assintomática (que foi reportada depois de administração oral em pacientes idosos) quanto cristalúria associada à insuficiência renal aguda, que é observada depois de injeções intravenosas. O dano renal resulta da precipitação intratubular dos cristais. Os cristais originados por essa medicação são de oxalato de cálcio monohidratado.

Vitamina C (ácido ascórbico)

Quando administrada em doses altas, especialmente por via intravenosa, a vitamina C pode causar cristalúria por cristais de oxalato de cálcio monohidra-

tado. Esta pode ser tanto assintomática quanto associada à insuficiência renal aguda resultante da precipitação intratubular de cristais de oxalato de cálcio.

Orlistat

Essa medicação é um inibidor da lipase gastrointestinal utilizada para obter redução de peso em pacientes obesos. No intestino, o orlistat atua na redução da absorção de lipídios com um potencial aumento da absorção de oxalato, o que pode resultar em um aumento da excreção urinária de oxalato e, conseqüentemente, na precipitação de cristais de oxalato de cálcio monohidratados ou di-hidratados no sedimento urinário. A copresença de doença renal crônica em estágio 3 e desidratação é um fator que favorece a ocorrência de insuficiência renal aguda.

Felbamato

Essa medicação antiepilética é usada para tratar distúrbios de apreensão e a síndrome de Lennox-Gastaut. O felbamato tem uma baixa taxa de ligação à proteína (25 a 35%) e aproximadamente 50% do fármaco é normalmente excretado inalterada na urina. Superdosagem de felbamato pode provocar cristalúria maciça. Os cristais de felbamato aparecem como estruturas com formato de agulhas afiadas de tamanhos variáveis (90 a > 130 mcm), que podem estar isoladas ou agrupadas em uma configuração como uma “cauda de gato”.⁷

Como regra geral, o achado em uma amostra de urina de numerosos cristais com aparência não usual ou pleomórfica deve sempre aumentar a suspeita de cristalúria medicamentosa, sem esquecer, entretanto, que algumas medicações causam apenas cristalúria por oxalato de cálcio. A suspeita deve prontamente levantar as questões se e qual(is) fármaco(s) o paciente está utilizando. Se uma das medicações descritas anteriormente for identificada, a função renal deve imediatamente ser checada e o medicamento deve possivelmente ser reduzida ou retirada, com o objetivo de prevenir o desenvolvimento de insuficiência renal aguda.

Ainda, fatores de risco como desidratação, hipoalbuminemia ou pH urinário que favoreça a cristalização devem ser corrigidos.⁷

Meios de contraste radiográfico

Cristais de meios de contraste radiográficos têm aparência muito semelhante à dos cristais de colesterol e também são altamente birrefringentes. A diferenciação deve ser feita pela avaliação do conjunto de resultados do exame de urina e pela história do paciente. A presença de cristais de colesterol está

associada a outros elementos lipídicos, como corpúsculos birrefringentes, e à proteinúria intensa, o que não ocorre com cristais de meios de contraste radiológico. Uma informação adicional que auxilia na identificação deste tipo de cristal é a gravidade específica que, em uma amostra contendo meio de contraste radiográfico, é muito elevada quando medida pela refratometria.

Técnicas gerais de pesquisa e identificação de cristais

Para a correta identificação dos cristais, é necessário o conhecimento combinado de suas formas mais comuns, suas características de birrefringência e o pH urinário.⁷

1. Forma: o conhecimento das formas mais comuns dos cristais, que, geralmente, suficiente para a correta identificação da maioria dos cristais. Entretanto, todos os tipos de cristais podem apresentar uma grande variedade de formas, algumas muito incomuns. Para esses casos, o conhecimento das características de birrefringência e o pH urinário são de suma importância.⁷
2. Birrefringência: as características de birrefringência dos cristais. Isto pode ser observado somente com o uso de luz polarizada, que permite a diferenciação entre cristais birrefringentes e cristais não birrefringentes. Este conhecimento é útil não apenas para confirmar a identificação baseada na morfologia, mas também para distinguir cristais com morfologia idêntica, mas composição diferente. Isto acontece, por exemplo, com os uratos amorfos e os fosfatos amorfos (o primeiro polariza luz, já o segundo não o faz) e com cristais hexagonais, que podem ser de ácido úrico ou de cistina (enquanto o ácido úrico exibe uma birrefringência policromática, a cistina é birrefringente sem ser policromática).⁷
3. pH urinário: alguns cristais tendem a precipitar em urinas ácidas, enquanto outros em urinas alcalinas. Ácido úrico e uratos amorfos são encontrados exclusivamente em urinas ácidas (pH entre 5,4 e 5,8), enquanto fosfatos amorfos, fosfato de cálcio e fosfato triplo são observados em urinas com pH de 6,2 até > 7,0. Cristais de oxalato de cálcio podem ser encontrados em uma faixa mais ampla de valores de pH (entre 5,4 e 6,7, geralmente < 5,8) de acordo com Fogazzi,⁷ ou em qualquer faixa de pH, de acordo com Reilly e Perazella.¹ Entretanto, eles tendem a ser mais frequentes em urinas ácidas.

Ocasionalmente, os cristais não podem ser identificados com segurança mesmo com os conhecimentos combinados aqui mencionados. Para esses ca-

tos, técnicas mais sofisticadas são necessárias, como a microscopia de infravermelho com transformação de Fourier.⁴⁶

A pesquisa de cristais deve ser realizada preferencialmente com microscopia de contraste de fase e com luz polarizada para avaliar a birrefringência dos cristais, característica importante para sua correta identificação, principalmente quando apresentam uma morfologia não usual.

Uma vez que cada tipo de cristal tem um largo espectro de possíveis aparências morfológicas, uma abordagem metodológica adequada é necessária para a sua identificação. O primeiro passo é a determinação do pH urinário, uma vez que este é um pré-requisito importante para a identificação dos cristais, pois determinados cristais tendem a se formar em urinas ácidas enquanto outros se formam em urinas alcalinas. Em geral, compostos orgânicos e iatrogênicos cristalizam mais facilmente em urinas ácidas, sais inorgânicos são menos solúveis em soluções neutras e alcalinas.

Os cristais que se encontram mais comumente em urinas ácidas são o de ácido úrico, oxalato de cálcio e uratos amorfos. Com menos frequência, podem ser observados os cristais de sulfato de cálcio, uratos de sódio, ácido hipúrico, cistina, leucina, tirosina, colesterol e sulfonamida.^{3,34} Nas urinas alcalinas, podem ser encontrados cristais de fosfato-amoníaco-magnésiano, também denominados cristais de fosfato triplo, fosfatos amorfos, carbonato de cálcio e uratos de amônio.^{3,34} Todos os cristais considerados patológicos são encontrados em urina ácida. Uma exceção é o oxalato de cálcio, que pode precipitar em urinas ácidas e neutras.

Testar a solubilidade dos cristais é uma maneira adicional de identificá-los em caso de dúvidas. Isso é feito adicionando, na amostra da lâmina ou no tubo do sedimento, algumas gotas do reagente químico que é conhecido por dissolver o cristal em investigação.

Considerando o elevado número de produtos utilizados com finalidades diagnósticas ou terapêuticas, o conhecimento da história clínica do paciente e, mais especificamente, a relação de medicamentos recentemente administrados se constituem em valiosos recursos auxiliares para a identificação dos cristais presentes na urina.

Aplicação clínica da avaliação da cristalúria

A impressão de que a supersaturação da urina com cristais é importante na formação de cálculos motivou vários estudos que visavam a determinar o valor da cristalúria para a identificação e o seguimento de pacientes com nefrolití-

se. Em um estudo clássico, Robertson et al., comparando a urina de controles normais e pacientes com cálculos urinários, observaram que a prevalência de cristais de oxalato de cálcio e de fosfato de cálcio era similar nos dois grupos. Os pacientes com cálculos, no entanto, apresentavam cristais com diâmetros maiores (10 a 12 mcm × 3 a 4 mcm), e somente nesse grupo foram observados agregados de cristais. Vários outros estudos compararam a presença de cristais em indivíduos com litíase com controles normais e todos confirmaram que cristais podem ser encontrados na urina de indivíduos saudáveis, no entanto a cristalúria é menos frequente nos saudáveis, nos quais geralmente aparece de maneira transitória, sobretudo nas horas seguintes à alimentação.⁴³

A cristalúria também tem sido utilizada como parâmetro para monitorar os efeitos de fármacos administrados para prevenir a formação de cálculos. Em pacientes formadores de cálculo, o desaparecimento da cristalúria indica que a atividade litogênica está sob controle.⁴⁷ Isso é mais frequentemente observado durante o tratamento de pacientes com cálculos de cálcio ou de ácido úrico do que nos pacientes com distúrbios metabólicos congênitos, como na cistinúria, hiperoxalúria tipo 1 ou de-hidroadeninúria, em que a cristalização é mais persistente e ativa. Nesses casos, uma redução na quantidade de cristais presentes nas amostras, expressos como volume global de cristais em mcm^3/mm^3 , parece indicar uma redução no processo litogênico.^{47,48}

A precipitação de grandes quantidades de cristais dentro de túbulos renais pode causar insuficiência renal aguda decorrente da obstrução intratubular. Este processo tem sido demonstrado na nefropatia aguda por ácido úrico, na insuficiência renal aguda causada por envenenamento por etilenoglicol, em pacientes com síndrome hipereosinofílica e após ingestão de drogas. Em todas essas condições, o achado de cristalúria tem um marcante valor diagnóstico.⁴⁵

Como a presença de alguns cristais depende do pH urinário, deve sempre ser observado se há compatibilidade entre o achado e a condição da amostra. Em relação à quantidade, os cristais devem ser referidos como raríssimos, raros, alguns ou numerosos.

Outras mudanças induzidas por medicamentos

Diuréticos

Medicamentos como a furosemida ou o ácido etacrínico podem causar cilindrúria hialina transitória. Como o pico dessa cilindrúria é de 3 a 6 horas e geralmente desaparece dentro de 24 horas, parece não ter relevância clínica.

Hidroclorotiazida ou furosemida podem causar o aparecimento de material pseudoanisotrópico parecendo lipídios livres.

Em pacientes com hematúria decorrente de glomerulonefrite, diuréticos de alça causam aumento transitório de eritrócitos isomórficos com um conseqüente decréscimo na porcentagem de eritrócitos dismórficos.⁷

Influência de medicamentos no pH urinário

Todas as medicações que causam urina alcalina, como o bicarbonato de sódio, podem reduzir o número de cilindros. Isso ocorre porque a agregação da glicoproteína de Tamm-Horsfall (da matriz dos cilindros) fica diminuída em pH alcalino. Reciprocamente, grandes doses de medicações que acidificam a urina aumentam o aparecimento de grandes quantidades de cilindros granulosos como resultado da acidez aumentada e da concentração de solutos na urina. Esses cilindros, em geral, não têm significado clínico nessas circunstâncias.⁷

Lipídios

No sedimento urinário, os lipídios aparecem como gotículas de lipídios livres (isoladas ou em agregados), corpos graxos ovais, cilindros graxos e cristais de colesterol. As gotículas de lipídios livres, isoladas ou em agregados, aparecem como partículas redondas translúcidas de tamanhos muito variáveis, com uma cor amarelada brilhante, quando analisadas com filtros de contraste de fase. Sob luz polarizada, elas apresentam a aparência típica de “cruz de Malta”, com braços perfeitamente simétricos. A Figura 80 apresenta gotículas de gordura.

O termo “corpos graxos ovais” define macrófagos ou células epiteliais tubulares renais quando estes estão tão densamente preenchidos por gotículas de gordura que as estruturas originais dessas células não podem ser identificadas. Partículas lipídicas intracelulares também podem estar em pequenas quantidades; nesses casos, os detalhes celulares originais podem ser vistos. Corpos graxos ovais são observados na Figura 81.

Cilindros graxos são cilindros que contêm gotículas de lipídios em sua matriz. A quantidade de lipídios pode variar de poucas e isoladas gotículas a muitas e agrupadas gotículas, que mascaram a matriz do cilindro.

Cristais de colesterol são placas finas, incolores e transparentes com bordas muito bem definidas que podem estar isoladas ou em agregados.

Gotículas de lipídios podem geralmente ser identificadas sem dificuldade. Entretanto, grandes glóbulos de gordura podem ser confundidos com eritrócitos normais, leveduras ou cristais de oxalato de cálcio com formato arredon-

dado. Contudo, se estiverem em pequena quantidade e forem muito pequenos, eles podem ser negligenciados. São evidenciados pela utilização da microscopia com filtro para luz polarizada. Coloca-se o filtro sobre o campo das lentes girando até que, através da ocular, o campo se mostre escuro. Girar o disco do condensador até a posição D ou J (luz direta, sem contraste de fase) e pesquisar os corpúsculos de lipídios. Estes aparecem como uma estrutura luminosa com a forma de uma cruz, comparada classicamente à “cruz de Malta”. Entretanto, isso é verdadeiro apenas para lipídios contendo ésteres de colesterol e colesterol livre, e não para outros lipídios.

Uma birrefringência similar à causada pelos lipídios pode ser causada por partículas de amido (talco das luvas utilizadas para proteção), um contaminante do sedimento urinário. Entretanto, o amido origina uma “cruz” com braços assimétricos.

Lipídios podem também ser identificados com corantes como Oil-Red O ou Sudan III. Entretanto, o uso de microscopia de contraste de fase associado à luz polarizada é muito menos trabalhoso que o uso desses corantes.

Lipidúria pode ser observada em diversas doenças renais, mas especialmente na síndrome nefrótica. Nessa condição, a lipidúria resulta do colesterol livre, ésteres de colesterol, triglicérides, ácidos graxos livres e fosfolipídios, a principal lipoproteína sendo representada pelo HDL. Entretanto, eles também podem ser observados em pacientes com proteinúria não nefrótica, em alguns pacientes com doenças não glomerulares ou em pacientes com doença dos rins policísticos e proteinúria de baixo grau. Na última condição, acredita-se que as gotículas de lipídios derivam dos cistos renais contendo sangue degradado.^{1,7}

Gotículas de lipídios, livres ou dentro do citoplasma das células epiteliais tubulares renais, também são encontradas na urina de pacientes com doença de Fabry, mesmo na ausência de proteinúria. Esta é uma condição oriunda da deficiência hereditária da enzima betagalactosidase A, resultando na acumulação intracelular de glicosfingolipídio neutro globotriaosilceramida em vários órgãos, incluindo os rins. As partículas lipídicas nessa condição patológica, quando vistas com microscopia eletrônica, apresentam uma estrutura peculiar, que é caracterizada por lamelas eletrondensas tanto intracelulares quanto extracelulares, alternando camadas escuras e claras arrançadas como espiral, que não são observados na lipidúria causada por outras patologias. Assim, o uso de microscopia eletrônica para a pesquisa destas partículas urinárias tem sido proposto como um método não invasivo para o diagnóstico da doença de

Fabry, para revelar sua recorrência depois de transplante renal, ou para monitorar a eficácia da terapia de reposição enzimática.⁴⁹

No sedimento urinário dos pacientes com doença de Fabry, utilizando microscopia com contraste de fase associada à luz polarizada, foi observado um tipo diferente de “cruz de Malta”, geralmente esférica ou não esférica com protruções de diferentes tamanhos e formas, menos frequentemente uma estrutura com um padrão de espiral interna sempre com uma “cruz de Malta” truncada ou atípica.⁴⁹ As Figuras 82 e 83 mostram gotículas de gordura na urina de um paciente com doença de Fabry.

Em pacientes com doenças glomerulares, os lipídios podem entrar na urina em virtude de anormalidades na ultrafiltração glomerular. Dentro dos túbulos, eles são parcialmente reabsorvidos pelas células dos túbulos proximais renais e transportados para hidrólise dentro dos lisossomos. Então, entram novamente na urina tubular por regurgitação (p. ex., expulsão ativa) ou como resultado de destruição celular.⁷

Muco

É uma substância derivada da secreção de glândulas acessórias (glândula de Cowper ou de Littré nos homens; ducto de Skene nas mulheres). Apresenta um baixo índice de refração e é visto com maior facilidade usando microscopia de contraste de fase.

Geralmente, o muco aparece como filamentos com contornos irregulares e estrutura fibrilar. As fibrilas tendem a ser mais largas e menos texturizadas que as fibrilas vistas nos cilindros hialinos. Menos frequentemente, os filamentos de muco se agregam formando grandes massas ou uma rede de fibrilas finas. Às vezes, os filamentos de muco se assemelham a cilindroides ou mesmo cilindros hialinos (pseudocilindros). Células podem se aderir ao muco, o que leva a uma distribuição grosseiramente pouco homogênea pela lâmina e pode interferir na quantificação de partículas.

O muco é achado frequente no sedimento urinário e tem sido reivindicado que é visto, mais frequentemente, na urina das mulheres e que grandes quantidades de muco indicam inflamação do trato urinário baixo ou do aparato genital. Entretanto, não há evidências para confirmar essa afirmação.⁷ As Figuras 84 e 85 mostram filamentos de muco.

Organismos

Diversos tipos de organismos podem ser identificados no sedimento urinário. Bactérias, fungos e parasitas compõem a gama de possíveis elementos desse grupo.

Bactérias

A urina normal é estéril, mas também é um bom meio de cultura para fungos e bactérias. Se as condições de coleta e preservação da amostra não forem adequadas, o exame poderá fornecer informações incorretas e até mesmo prejudiciais ao raciocínio clínico. Se o tempo entre a coleta e o exame for excessivo, poderá ocorrer o crescimento de microrganismos que serão visualizados e poderão induzir, erroneamente, ao diagnóstico de infecção urinária. Ainda que seja possível a ocorrência isolada de bactérias, nos processos infecciosos geralmente é encontrado um conjunto de alterações que inclui aumento no número dos leucócitos, apresentando aspecto celular degenerado e, muitas vezes, agrupados, além de hemácias também em número elevado e proteinúria.

Alguns dos germes causadores de infecções urinárias apresentam a habilidade de desencadear uma série de reações que modificam as condições físico-químicas da urina e facilitam a formação dos cristais triplos (fosfato-amônio-magnésiano) e de cálculos identificados como coraliformes.

Nas condições fisiológicas, a urina é praticamente isenta de bicarbonato e carbonato, a concentração de amônia é baixa e a reação é ácida. Quando ocorre infecção por bactérias produtoras de uma enzima denominada urease, o meio ambiente é modificado, assumindo condições favoráveis à cristalização e à formação de cálculos.

A urease catalisa a conversão de ureia em amônia, a qual se transforma em amônio, promovendo marcada elevação do pH urinário. Quando o pH excede 7,0, formam-se consideráveis quantidades de íon carbonato, o que resulta em supersaturação e cristalização de fosfato-amônio-magnésiano (estruvita). Mantido o pH elevado, esses cristais crescem e se agregam com rapidez, podendo dar origem aos cálculos conhecidos como coraliformes.

Utilizando filtro de contraste de fase, as bactérias aparecem como partículas de cor cinza-escura ou preta. Bacilos podem estar isolados, em pares ou em longas correntes. O mesmo pode se aplicar para os cocos. Bacilos e cocos são facilmente identificáveis, mas, às vezes, os cocos podem ser confundidos com uratos ou fosfatos amorfos. O movimento típico dos cocos pode ser útil para essa diferenciação. As bactérias podem se aderir às células epiteliais escamosas ou se agrupar em massas de tamanhos variáveis.

Bactérias não estão presentes em urinas não infectadas, mas amostras de urina podem adquirir bactérias pelo fato de as urinas serem geralmente coletadas, manuseadas e analisadas em condições não estéreis. Outro aspecto

pré-analítico importante é que o crescimento bacteriano é favorecido se houver demora entre a coleta da urina e o exame da amostra.

Infecção urinária pode ser suspeitada se bactérias estiverem presentes em amostras recentemente obtidas por coleta de jato médio, particularmente se numerosos leucócitos estiverem também presentes. Entretanto, não se pode esquecer que, especialmente em mulheres, bactérias e leucócitos na urina podem ser resultados de contaminação com secreções vaginais, como consequência de vaginite, por exemplo. Essa situação em geral é associada à quantidade massiva de células epiteliais escamosas com ou sem *Candida* e/ou *Trichomonas vaginalis*. Em infecções do trato urinário com envolvimento dos rins, além de leucócitos e bactérias, podem ser observados cilindros leucocitários e mesmo cilindros contendo bactérias.^{1,7} As bactérias devem ser referidas como raras, algumas ou numerosas. A Figura 86 apresenta bactérias.

Esferoplastos

Às vezes, bacilos Gram-negativos com formas filamentosas ou formando esferoplastos podem ser observados no sedimento urinário. Geralmente, essas alterações morfológicas da estrutura da parede celular bacteriana decorrem da exposição desses patógenos a concentrações subinibitórias de antibióticos betalactâmicos.⁵⁰ A implicação clínica deste achado ainda precisa ser elucidada. A Figura 87 apresenta bacilos Gram-negativos formando filamentos e esferoplastos.

Fungos (leveduras)

Leveduras são organismos unicelulares que se reproduzem por brotamento e separação das células-irmãs. *Candida* é o tipo de levedura mais frequentemente encontrado na urina. Existem mais de 80 espécies de *Candida*, mas somente poucas delas são patogênicas para os humanos. Destas, a *Candida albicans* é a mais comumente encontrada.

Candida aparece como células verde-pálidas, com paredes lisas e bem definidas. O núcleo, às vezes, é visível e o citoplasma, homogêneo, sem organelas aparentes. A forma das células, ovoide, esférica ou alongada, é característica da espécie de *Candida* que está causando a infecção. As células da *Candida albicans* são ovoides, enquanto as da *Candida kruzei* são alongadas, mas a diferenciação das espécies de *Candida* baseada exclusivamente na microscopia não é confiável. Células de *Candida* arredondadas podem parecer eritrócitos ou alguns tipos de cristais de oxalato de cálcio monoidratado, mas a *Candida*

é frequentemente nucleada e, sobretudo, apresenta brotamentos. Depois que a urina for deixada na bancada por muito tempo, abundantes pseudomicélios (cadeias alongadas e não separadas de *Candida* ou agrupamentos) podem ser observados.

A causa mais frequente de *Candida* no sedimento urinário decorre da contaminação da urina com corrimento vaginal em mulheres com vaginite. Nessa condição, *Candida* está geralmente associada a quantidades maciças de células epiteliais escamosas, bactérias e leucócitos. *Candida*, entretanto, pode também causar infecção verdadeira do trato urinário, especialmente em pacientes com diabetes melito, anormalidades estruturais do trato urinário, tratamentos prolongados com antibióticos ou imunossupressão. Nessas condições, *Candida* na urina pode refletir candidíase invasiva, que pode causar uretrite, cistite ou infecção renal. Nesta última condição, cilindros contendo leveduras podem ser encontrados na urina.^{1,7}

A presença de leveduras é, em geral, referida no item “Outros elementos” e quantificada como raríssimas, raras, algumas ou numerosas leveduras. Nos casos em que houver esse elemento, é importante que se pesquise a presença de filamentos micelianos, que são os elementos que asseguram a existência de infecção micótica. Os filamentos micelianos são referidos da mesma forma que as leveduras. As Figuras 88 e 89 apresentam leveduras.

Cryptococcus

Cryptococcus é uma levedura encapsulada responsável pela maior parte dos casos de meningite fúngica em pacientes HIV-positivos. O diagnóstico da presença desse microrganismo pode ser feito, por exemplo, utilizando a tinta da China para evidenciar a cápsula de polissacarídeo característica desse patógeno. Para tanto, basta preparar uma lâmina contendo uma gota de sedimento urinário e uma gota de tinta da China; se houver leveduras encapsuladas, estas serão facilmente identificadas na microscopia. Em geral, a pesquisa dessa levedura é realizada em amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR), entretanto já se demonstrou que esse agente infeccioso também pode ser encontrado em amostras de urina de pacientes com criptococose disseminada.⁵¹ Quando o processo infeccioso por este microrganismo envolve os rins, é possível observar cilindros contendo leveduras encapsuladas presas à matriz glicoproteica de Tamm-Horsfall.³⁵ A Figura 90 apresenta *Cryptococcus* sp.

Parasitas

Trichomonas vaginalis

Protozoário flagelado, apresenta um formato ovoide a arredondado e é ligeiramente maior que um leucócito polimorfonuclear. Sua característica morfológica distinta é a presença de cinco flagelos; um deles é dobrado para trás e está ligado ao corpo por uma membrana ondulante. Quando vivos, os *Trichomonas vaginalis* podem ser facilmente identificados pela motilidade dos flagelos e seus rápidos e irregulares movimentos pela lâmina. Quando mortos, porém, são difíceis de distinguir de leucócitos polimorfonucleares.

O achado na urina geralmente indica contaminação por secreções genitais, sendo este protozoário uma frequente causa de vaginites e uretrites. Em casos típicos, a urina não contém apenas *Trichomonas*, mas também quantidades maciças de células epiteliais escamosas, leucócitos polimorfonucleares, bactérias e/ou *Candida albicans*.⁷

Trichomonas vaginalis podem, raramente, ser observados também com elementos fagocitados dentro de seu corpo (p. ex., eritrócitos, leucócitos, células epiteliais e lactobacilos). Essa característica peculiar decorre do fato de tais protozoários utilizarem esses elementos como fonte de energia a fim de se adequar ao ambiente do hospedeiro e conseguir manter o processo infeccioso.⁵² As Figuras 91 e 92 mostram *Trichomonas vaginalis*, tendo um deles fagocitado um eritrócito.

Schistosoma haematobium (esquistossomíase urinária)

Infecção por *Schistosoma haematobium* (SH) é endêmica em diversas regiões geográficas (Oriente Médio, particularmente no vale do Nilo, Oeste e Sul da África, algumas áreas da Península Arábica etc.) e afetam aproximadamente 100 milhões de pessoas. Esse parasita não está presente no Brasil, entretanto, como atualmente o país recebe grande número de imigrantes, inclusive oriundos de regiões onde este parasita é endêmico, é importante o conhecimento da possibilidade de identificar o SH no sedimento urinário.

A infecção é adquirida por contato com água contaminada. O ciclo de vida do parasita começa com a liberação dos ovos por meio de urina infectada em uma fonte de água como uma lagoa, um rio ou um lago. Em poucos dias, os ovos se rompem com a liberação do miracídio, que é o embrião do parasita. Então, o miracídio entra no hospedeiro intermediário, que é um molusco do gênero *Bulinus* que habita fontes de água. Depois de algum tempo, o molusco

libera milhares de cercárias, que conseguem penetrar a pele de pessoas que estejam se banhando na água contaminada. Da pele, as cercárias entram no sistema venoso e alcançam o plexo venoso da bexiga e da parede inferior dos ureteres, onde as fêmeas adultas depositam milhares de ovos na mucosa, submucosa ou até mesmo na camada muscular. A presença dos ovos estimula a formação de granuloma eosinofílico vesical e uretérico, hiperemia da mucosa e úlceras e vegetações polipoides. Isso causa hematúria, que é a mais frequente manifestação clínica da infecção por SH, e uropatia obstrutiva.

Os ovos do SH medem 115 a 170 mcm × 40 a 70 mcm e têm um formato ovoide com um típico espículo terminal. Geralmente, eles contêm um evidente miracídio, mesmo que ovos vazios possam ser encontrados algumas vezes, ou mesmo miracídios livres fora das cascas dos ovos.⁷

Enterobius vermicularis

O parasita *Enterobius vermicularis* é ocasionalmente encontrado em urinas de crianças, tanto como um contaminante – do ânus, da genitália ou da uretra – quanto como um parasita da bexiga. Os ovos medem de 25 a 50 mcm, têm um lado achatado e outro arredondado e apresentam uma membrana dupla.

O *Enterobius vermicularis* habita o ceco e o cólon, aderindo à mucosa intestinal. Quando grávidas, as fêmeas se desprendem da mucosa intestinal e migram até o reto. Uma vez que alcançam o ânus, elas rastejam até a pele das regiões perianal e perineal, nos quais depositam os ovos e morrem. O diagnóstico é feito pelo método da fita gomada, no qual se coloca uma fita adesiva na pele da região perianal e se procuram os parasitas e seus ovos. A Figura 93 mostra um ovo de *Enterobius vermicularis*.

Trypanosoma cruzi

Trata-se de um hemoparasita relatado apenas uma vez em sedimento urinário. Entretanto, de acordo com a literatura, antígenos solúveis de *Trypanosoma cruzi* e DNA já foram detectados na urina, o que foi associado à lesão renal e à detecção do parasita em outros sítios do organismo. São necessários mais estudos para elucidar se o achado deste parasita na urina ocorre com frequência durante a fase aguda da doença de Chagas ou se este foi um achado ocasional em razão de lesão renal preexistente que permitia a passagem de elementos do sangue para a urina.⁵³ A Figura 94 mostra o *Trypanosoma cruzi* no sangue periférico e na urina.

Strongyloides stercoralis

É um parasita intestinal que pode ser observado em sedimentos urinários contaminados por material fecal de pacientes infectados. Ocasionalmente, esse parasita pode desenvolver uma condição patológica denominada hiperinfecção, na qual se observa a presença de larvas em vários sítios do organismo, inclusive a bexiga. Essa condição pode ser observada em pacientes imunocomprometidos ou naqueles que utilizam medicamentos imunossupressores. Quando o *Strongyloides stercoralis* consegue se alojar na bexiga, é possível observar suas larvas durante a análise do sedimento urinário.⁵⁴ A Figura 95 mostra uma larva de *Strongyloides stercoralis*.

Contaminantes

Os possíveis contaminantes são numerosos e podem ser derivados do paciente, do laboratório ou do ambiente. Os contaminantes não são importantes *per se*, mas devem ser identificados corretamente para que sejam evitadas interpretações erradas. Contaminações podem ser parcialmente evitadas com a preparação correta do paciente para a coleta da urina e a manutenção de um ambiente de trabalho limpo.

Contaminantes originários do paciente

Contaminação com sangue ocorre regularmente durante o período de menstruação. Eritrócitos, leucócitos ou bactérias podem contaminar a urina de mulheres com infecções genitais como a vaginite. Nos homens, essas partículas podem decorrer de uretrites ou balanopostites.

Espermatozoides geralmente estão presentes na urina por algumas horas depois do ato sexual, também na urina das mulheres. Quando enrolados, eles podem parecer acantócitos. Além de espermatozoides livres, “corpos espermáticos” podem ser encontrados no sedimento urinário. Estes consistem em fagócitos contendo numerosos espermatozoides, cujas cabeças estão dentro do citoplasma da célula, enquanto as caudas estão para fora. Seu significado clínico não está claro.⁵⁵ A Figura 96 mostra a presença de espermatozoides na urina.

Indivíduos com maus hábitos de higiene podem ter pediculose púbica, e o parasita pode ser encontrado na urina.

Fezes, fibras mal digeridas e células intestinais podem ser encontradas no sedimento urinário como consequência de fístula vesicointestinal de qualquer origem ou após reconstrução de bexiga ileal. As fezes aparecem como partículas de variados tamanhos e formas que podem conter fibras musculares e/ou

vegetais e fios de tecidos. Células intestinais aparecem como células mononucleares com um núcleo grande e um contorno citoplasmático fino. A Figura 97 mostra um exemplo de fibra vegetal.

Fibras de tecido são derivadas das roupas. Elas podem ser tanto achatadas quanto cilíndricas, exibir a textura do tecido, e, às vezes, são coloridas. No último caso, é possível confundi-las com cilindros (os chamados pseudocilindros). As fibras podem ser feitas de material sintético e geralmente são birrefringentes sob luz polarizada.

Talco pode ser encontrado na urina quando aplicado na área genital. As partículas de talco têm uma estrutura cristalina e sua morfologia varia de partículas com formato de pino a corpos grandes e irregulares. Sob luz polarizada, eles são fortemente birrefringentes.

Partículas de cremes e de detergentes podem contaminar a urina quando utilizados para limpar a genitália externa. Elas podem aparecer como massas ou pseudocilindros. Partículas de cremes também podem ser derivadas de lubrificantes utilizados em manobras urológicas.

Contaminantes originários do laboratório

Amido aparece como partículas translúcidas arredondadas a poligonais, com uma região central como se fosse um núcleo. Sob luz polarizada, as partículas de amido parecem “cruzes de Malta” birrefringentes, cuja característica diferencial é uma cruz preta de braços assimétricos. O amido é proveniente sobretudo do pó contido nas luvas utilizadas pela equipe do laboratório. Algumas vezes, porém, pode sê-lo dos pacientes que utilizam pó de amido para manter as regiões subpaniculares e inguinais secas ou que utilizam “pó Merfen” para curar inflamação da genitália externa. A Figura 98 apresenta o aspecto de uma urina contaminada com amido proveniente do talco da luva do coletor da amostra.

Fragmentos de vidro são partículas transparentes de tamanho irregular com bordas bem definidas. Às vezes, é difícil diferenciar vidro de cristais irregulares de ácido úrico. Entretanto, a coloração âmbar dos cristais de ácido úrico e a ausência de birrefringência do vidro permitem a correta identificação. Lascas de vidro se originam de fragmentos microscópicos liberados tanto de lâminas quanto de lamínulas.

Bolhas de ar são mais um artefato que um contaminante. Geralmente, são causadas pela ressuspensão do sedimento com uma pipeta depois da centrifugação ou do ar que se prendeu entre a lâmina e a lamínula. Bolhas de ar têm um formato redondo e contorno duplo e escuro.

Contaminantes originários do ambiente

Diversos elementos provenientes do ambiente, especialmente do ar, podem contaminar a urina enquanto esta é manuseada no laboratório.

Grãos de pólen têm uma morfologia que varia muito de acordo com sua natureza, e células vegetais têm paredes duplas bastante distintas rodeando um grande núcleo.

Esporos de fungos, incluindo *Alternaria*, *Helminthosporium*, *Epicoccum* e *Cladosporium*, também podem ser observados. Como os esporos geralmente estão presentes no solo e nas plantas, é sugerido que a chuva mova os esporos da sua localização original para o ar e, assim, eles chegam ao laboratório.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. REILLY R, PERAZELLA MA. Nephrology in 30 days. 2.ed. Nova York: Lange, 2013.
2. EUROPEAN URINALYSIS GUIDELINE. European Confederation of Laboratory Medicine. Scand J Clin Lab Invest Suppl 2000;231:1-86.
3. GRAFF SL. Análisis de orina. Atlas color. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1987.
4. STRASINGER SK, DI LORENZO MS. Urinálise e fluidos corporais. 5.ed. São Paulo: LMP, 2009.
5. ADDIS T. The number of formed elements in the urinary sediment of normal individuals. J Clin Invest 1926;2:409-15.
6. FOGAZZI GB, PASSERINI P, BAZZI M, BOGETIC J, BARLETTA L. Use of high power field in the evaluation of formed elements of urine. J Nephrol 1989;2:107-12.
7. FOGAZZI GB. The urinary sediment – an integrated view. 3.ed. San Francisco: Elsevier, 2010.
8. CAGLAR D, GAGNON RF, KASSOUF W. Tadpole cells in an unstained urine sediment. Kidney Int 2013;83(4):763-4.
9. FOGAZZI GB, PALLOTTI F, GARIGALI G. Atypical/malignant urothelial cells in routine urinary sediment: worth knowing and reporting. Clin Chim Acta 2015;439:107-11.
10. POLONI JA, PINTO GG, PASQUALOTTO AC, ROTTA LN. Decoy cells due to polyomavirus BK infection in the urine sediment of a patient with lupus nephritis. Lupus 2013;22(14):1547-8.
11. FOGAZZI GB, CANTÚ M, SAGLIMBENI L. 'Decoy cells' in the urine due to polyomavirus BK infection: easily seen by phase-contrast microscopy. Nephrol Dial Transplant 2001;16(7):1496-8.
12. POLONI JA, PINTO GG, GARCIA CD, PASQUALOTTO AC. Decoy cells due to polyomavirus BK in the urine sediment of an immunocompetent patient. J Clin Case Rep 2015;5:4.
13. POLONI JA, PINTO GG, GIORDANI M, KEITEL E, PASQUALOTTO AC, ROTTA L. Bright field microscopy of the unstained urine sediment: a basic tool to identify decoy cells due to polyomavirus BK on kidney allograft recipients during routine urinalysis. J Am Soc Nephrol 2015; 26:1039.

14. PERAZELLA MA, BOMBACK AS. Urinary eosinophils in AIN: farewell to an old biomarker? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(11):1841-3.
15. LUCIANO RL, MOECKEL G, PALMER M, PERAZELLA MA. Babesiosis-induced acute kidney injury with prominent urinary macrophages. *Am J Kidney Dis* 2013;62(4):801-5.
16. POLONI JA, PERAZELLA MA. Macrophages at work: phagocytosis of urinary fungi. *Clin Kidney J* 2013;1-2.
17. DE SANTO NG, NUZZI F, CAPODICASA G, LAMA G, CAPUTO G, ROSATI P ET AL. Phase contrast microscopy of the urine sediment for the diagnosis of glomerular and nonglomerular bleeding-data in children and adults with normal creatinine clearance. *Nephron* 1987;45:35-9.
18. FASSET RG, HORGAN BA, MATHEW TH. Detection of glomerular bleeding by phase contrast microscopy. *Lancet* 1982;1432-34.
19. FAIRLEY K, BIRCH DF. Hematuria: a simple method to identifying glomerular bleeding. *Kidney Int* 1982;21:105-8.
20. RATH B, TURNER C, HARTLEY B, CHANTLER C. Evaluation of light microscopy to localize the site of haematuria. *Arch Dis Child* 1990;65:338-40.
21. OFFRINGA M, BENBASSAT J. The value of urinary red cell shape in the diagnosis of glomerular haematuria. A meta-analysis. *Postgrad Med J* 1992;68:648-54.
22. VEHASKARI VM, RAPOLA J, KOSKIMIES O, SAVILAHTI E, VILSKA J, HALLMAN N. Microscopic hematuria in schoolchildren: epidemiology and clinicopathologic evaluation. *J Pediatr* 1979; 95:676-84.
23. HUUSSEN J, KOENE RAP, MEULEMAN EJH, HILBRANDS LB. Diagnostic approach in patients with asymptomatic haematuria: efficient or not? *Int J Clin Pract* 2006;60:557-61.
24. KÖHLER H, KÖHLER H, WANDEL E, BRUNCK B. Acanthocyturia – a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991;40:115-20.
25. TOMITA M, KITAMOTO Y, NAKAYAMA M, SATO T. A new morphological classification of urinary erythrocytes for differential diagnosis of glomerular hematuria. *Clin Nephrol* 1992;37:84-9.
26. KITAMOTO Y, TOMITA M, AKAMINE M, INOUE T, ITOH J, TAKAMORI H ET AL. Differentiation of hematuria using uniquely shaped red cell. *Nephron* 1993;64:32-6.
27. LETTGEN B, WOHLMUTH A. Validity of G1-cells in the differentiation between glomerular and non-glomerular haematuria in children. *Pediatr Nephrol* 1995;9:435-7.
28. FOGAZZI GB, EDEFONTI A, GARIGALI G, GIANI M, ZOLIN A, RAIMONDI S ET AL. Urine erythrocyte morphology in patients with microscopic haematuria caused by a glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1093-100.
29. POLONI JA, BOSAN IB, GARIGALI G, FOGAZZI GB. Urinary red blood cells: not only glomerular or nonglomerular. *Nephron Clin Pract* 2012;120(1):c36-41.
30. SPINELLI D, CONSONNI D, GARIGALI G, FOGAZZI GB. Waxy casts in the urinary sediment of patients with different types of glomerular diseases: results of a prospective study. *Clin Chim Acta* 2013;424:47-52.

31. CALEFFI A, LIPPI G. Cylindruria. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(Suppl):S1471-7.
32. PERAZELLA MA, IZZEDINE H. Diagnostic utility of urine microscopy in AKI: Urine sediment utility in distinguishing ATN from prerenal azotemia; Prognostic value of the urine sediment in predicting AKI severity. *Kidney Int* 2015.
33. ITO K, YAGI S, HIRATA M. *Color atlas of urinary cytology*. St. Louis: Ishyaku EuroAmerica Inc., 1992. p.22; 46-9.
34. RINGSRUD KM, LINNÉ JJ. *Urinalysis and body fluids. A color text and atlas*. St. Louis: Mosby, 1995.
35. POLONI JA, ROTTA LN, VOEGELI CF, PASQUALOTTO AC. Cryptococcus within a urinary cast. *Kidney Int* 2013;84(1):218.
36. RIVAS R, MARTÍNEZ TA, BOHORQUES R, ALBELO IM. Acute kidney failure caused by phenazopyridine overdose. *Nefrologia* 2001;21(1):97-8.
37. VEGA J. Acute renal failure caused by phenazopyridine. *Rev Med Chil* 2003;131(5):541-4.
38. LUCIANO RL, CASTANO E, FOGAZZI GB, PERAZELLA MA. Light chain crystalline kidney disease: diagnostic urine microscopy as the “liquid kidney biopsy”. *Clin Nephrol* 2014;82(12):387-91.
39. LUCIANO RL, PERAZELLA MA. Crystalline-induced kidney disease: a case for urine microscopy. *Clin Kidney J* 2015;8(2):131-6.
40. POLONI JA, MOECKEL G, PERAZELLA MA. *CJASN cover image – What’s the diagnosis*. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(11):1.
41. SCHREINER GE. The identification and clinical significance of casts. *Arch Intern Med* 1957; 99:356-69.
42. VERDESCA S, DAUDON M, FOGAZZI GB. The role of infrared spectroscopy in the evaluation of urinary crystals. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2008;1(Suppl 2):59(abstract).
43. DAUDON M, FROCHOT V. Crystalluria. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53(suppl):S1479-87.
44. EDVARSSON V, PALSSON R, OLAFSSON I, HJALTADOTTIR G, LAXDAL T. Clinical features and genotype of adenine phosphoribosyltransferase in Iceland. *Am J Kidney Dis* 2001;38:473-80.
45. FOGAZZI GB. Crystalluria: a neglected aspect of urinary sediment analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:379-87.
46. DAUDON M, MARFISI C, LACOUR B, BADER C. Investigation of urinary crystals by Fourier transform infrared microscopy. *Clin Chem* 1991;37:83-7.
47. DAUDON M, COHEN-SOLAL F, BARBEY F, GAGNADOUX M-F, KNEBELMANN B, JUNGERS P. Cystine crystal volume determination: a useful tool in management of cystinuric patients. *Urol Res* 2003;31:207-11.
48. JOUVET P, PRIQUELER L, GAGNADOUX MF, JAN D, BERINGER A, LACAILLE F ET AL. Crystalluria: a clinical useful investigation in children with primary hyperoxaluria post-transplantation. *Kidney Int* 1998; 53:1412-6.

49. BECKER GJ, NICHOLLS K. Lipiduria – With special relevance to Fabry disease. *Clin Chem Lab Med* 2015;53 Suppl 2:1465-70.
50. SUWANTARAT N, JACOBS MR. Photo quiz: positive blood culture in a patient with sickle cell crisis. Answer: *Klebsiella pneumoniae* bacteremia showing filamentous forms and spheroplasts due to the presence of subinhibitory concentrations of β -lactams. *J Clin Microbiol* 2013; 51(8):2475; 2807.
51. SEVERO CB, PINTO GL, SOTILLI J, GARCIA MR, GAZZONI AF, OLIVEIRA FM ET AL. Cryptococcuria as manifestation of disseminated cryptococcosis: Staib agar as a selective identification medium. *Mycoses* 2011;54(6):e760-6.
52. POLONI JA, BELTRÃO LD, KEITEL E, TASCA T, ROTTA LN. *Trichomonas vaginalis* erythrophagocytosis in the urine sediment. *Int J STD AIDS* 2016;27(2):157-8.
53. POLONI JA, MORAES CM, SEELIG DC, ROTTA LN, PASQUALOTTO AC. A flagellated protozoa in the urine: other than *Trichomonas*. *Kidney Int* 2014;85(6):1476.
54. PASQUALOTTO AC, ZBOROWSKI MF, DOS ANJOS M, POLONI JA, DOS SANTOS AP, TORELLY AP. *Strongyloides stercoralis* in the urine. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009;103(1):106-7.
55. KOENE RAP, BORMAN MJJT. Sperm bodies in the urinary sediment. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1296.



Analizador de urina cobas u 701

Automatização na análise de sedimentoscopia

Características do equipamento



- Rendimento de até 116 amostras/hora
- Captura, retenção e relatório de 15 imagens/amostra
- Análise isenta de reagente, utilizando apenas cubetas descartáveis como consumível
- Carregamento contínuo de 75 amostras em bandeja com 15 racks

Microscopia totalmente automatizada



- Com o analisador cobas u 701, é possível:
- Pipetar amostras em cubetas
 - Centrifugar as cubetas
 - Captar 15 imagens de cada amostra centrifugada de forma totalmente automatizada, o que resulta em menos intervenção do operador e na melhora do TAT
 - Imagem de microscopia armazenadas, documentando de forma objetiva para facilitar a revisão ou treinamento, melhorando adicionalmente a eficiência

Facilidade de uso



- Cassete com 400 cubetas com tecnologia RFID pronta para uso
- Minimizando a intervenção do operador com aumento da produtividade
- Tela touch screen 19"
- Interface intuitiva, melhorando gestão do Controle de Qualidade

©2016 Roche - Maio/2016 - Código ARLD577

Registro ANVISA nº 10287411073
COBAS, COBAS U são marcas registradas da Roche.
Roche Diagnóstica Brasil Ltda - Av. Engenheiro Billings,
1729 - prédio 38 - São Paulo, SP
05321-010 - Brasil - Tel: 0800 77 20 295



cobas[®]
Life needs answers

9. O Exame de Urina Automatizado:

Vantagens e Limitações

A AUTOMAÇÃO NO exame de urina de rotina teve início em 1972, com o primeiro equipamento destinado à leitura das tiras reagentes por meio de espectroscopia de reflectância (Clinilab®). Esse equipamento era um instrumento do tipo *walk-away* com impressão automática dos resultados e identificação das amostras por código de barras. A partir desse advento, começaram a surgir equipamentos semiautomatizados (linha Clinitek®) para atender a laboratórios de portes variados.¹ Atualmente, encontram-se disponíveis no mercado diversas leitoras de tiras reagentes semiautomatizadas ou automatizadas que são basicamente espectrofotômetros de reflectância que medem a intensidade da luz refletida, em diversos comprimentos de onda, a partir de uma área reagente. Baseiam-se na conversão da cor e na intensidade da luz refletida em cada área reagente em unidades de concentração. Esses equipamentos padronizam a realização das análises físico-químicas da urina, aumentando a produtividade e eliminando variações decorrentes da leitura visual. Vale lembrar que o desrespeito aos diferentes tempos de reação de cada área reagente e diferenças na interpretação das suas diversas tonalidades são as principais causas de erro nessa etapa do exame. Os resultados obtidos por meio desses equipamentos são mais precisos e com menor taxa de erros.² Alguns desses instrumentos também são capazes de determinar a cor e o aspecto das amostras de urina.

Diversas substâncias podem interferir em alguns reagentes causando o desenvolvimento de uma coloração atípica na área reagente em questão. Um analista bem treinado pode, na leitura visual, perceber essa coloração inespecífica, evitando resultados equivocados. No caso de leituras automatizadas, essa mudança de cor produz uma reflectância semelhante àquela produzida por baixas

concentrações do analito, e resultados falso-positivos podem ocorrer. Apesar de algumas tiras reagentes e equipamentos para sua leitura apresentarem área para compensação de cor, as áreas mais sujeitas a resultados falso-positivos são a bilirrubina e o urobilinogênio.

Apesar da possibilidade de ocorrerem alguns resultados falso-positivos, a automação das análises físico-químicas da urina traz grandes benefícios em termos de produtividade, padronização da leitura e redução dos erros causados pelas condições de iluminação no local, variação individual na capacidade de diferenciação e interpretação visual das cores e não observância do período necessário para que se processe a reação em cada área reagente.

Enquanto a automação das análises físico-químicas da urina é uma prática consolidada há muitos anos, a análise automatizada dos seus elementos figurados ainda é bastante incipiente. Os primeiros analisadores automatizados para sedimento urinário foram desenvolvidos a partir da segunda metade da década de 1990, ou seja, mais de 20 anos após o surgimento das leitoras para tiras reagentes. Tais equipamentos permitiram uma maior agilidade e padronização da análise do sedimento urinário, tida até então como um processo trabalhoso, demorado e com grande variabilidade interobservadores.

Os equipamentos atualmente em uso trabalham com amostras não centrifugadas, dispensando o preparo prévio deste material, e utilizam citometria de fluxo, análise digital de imagens ou microscopia automatizada com imagem digitalizada para classificar e quantificar os diversos elementos presentes no sedimento urinário (hemácias, leucócitos, cilindros, cristais, muco, células epiteliais, leveduras e bactérias).

Os citômetros de fluxo têm funcionamento semelhante ao dos analisadores hematológicos, e a classificação dos diversos elementos baseia-se em impedância (volume do elemento), dispersão de luz (tamanho) e características tintoriais nucleares e citoplasmáticas (fluorescência).³ Os analisadores baseados em análise digital de imagens utilizam o tamanho e a forma dos elementos para classificá-los.⁴

Microscopia automatizada com imagem digitalizada corresponde à automação da microscopia manual, na qual todas as etapas da análise (homogeneização, centrifugação e análise microscópica) são feitas automaticamente.⁵⁻⁷

É importante ressaltar que a utilização de equipamentos automatizados para a análise do sedimento urinário não elimina a necessidade da microscopia manual, mas reduz significativamente seu uso. No caso dos citômetros de fluxo, qualquer tipo de alteração detectada ou alerta sinalizado pelo equipamento

indica necessidade de confirmação por meio de microscopia óptica. Equipamentos baseados em imagem permitem revisão na tela do equipamento ou de um computador a ele acoplado, reduzindo, assim, a necessidade de análise microscópica manual das amostras alteradas.

Independentemente da metodologia empregada, alguns cuidados devem ser tomados na implantação desses equipamentos na rotina do exame de urina, desde a coleta do material até o estabelecimento de critérios de revisão.

A qualidade da amostra é fator crítico para o sucesso na implantação do exame de urina de rotina automatizado, uma vez que amostras contaminadas com muco e células epiteliais descamativas oferecem dificuldades na correta identificação dos elementos ali presentes, podendo levar tanto a resultados falso-positivos quanto falso-negativos. Adicionalmente, alguns desses equipamentos exigem o estabelecimento de novos valores de referência para contagens de hemácias e leucócitos.

Cada laboratório deve estabelecer seus critérios de revisão com base nas características dos pacientes atendidos, mas, de maneira geral, sugere-se rever as amostras que apresentem discrepâncias entre os resultados da análise físico-química e do sedimento. Detecção de cilindros patológicos merece atenção especial para evitar falso-positivos e classificá-los em seus vários tipos (granulosos, leucocitários, hemáticos, epiteliais ou céreos, entre outros). A presença de leveduras deve ser criteriosamente avaliada, uma vez que estas podem facilmente ser confundidas com hemácias (e vice-versa). De maneira geral, os equipamentos não têm dificuldades na classificação automática dos cristais mais comumente observados na urina, como é o caso dos cristais de oxalato de cálcio, ácido úrico e fosfato triplo. Precipitados amorfos, quando em grande quantidade, podem ocasionalmente ser classificados como bactérias pelos analisadores.

Independentemente da metodologia empregada, a análise automatizada dos elementos figurados da urina oferece um ganho significativo na padronização desta etapa do exame, por meio da eliminação do preparo prévio da amostra, da redução na variabilidade interobservadores com aumento da precisão e produtividade.⁸ Da mesma forma, é consenso que os resultados da análise automatizada têm boa correlação com os métodos manuais, com boas reprodutibilidade e precisão e carregamento mínimo.^{4,6,7,9-12}

Recentemente, foi descrita a utilização de equipamentos baseados em microscopia automatizada com imagem digitalizada na diferenciação entre hematúria glomerular (dismórfica) e não glomerular,^{13,14} o que pode representar uma alternativa segura ao uso da microscopia de contraste de fase.

Todos os analisadores de sedimento urinário podem ser acoplados às leitoras de tiras reagentes, formando um único sistema analítico. Nesse caso, a amostra é colocada em *racks* e, via sistema de esteiras, automaticamente transportada de um equipamento para o outro. *Softwares* específicos consolidam os resultados das análises físico-químicas e dos elementos figurados presentes na amostra de urina. Por meio de programas de interfaceamento, esses resultados podem ser automaticamente transferidos para o sistema de informática do laboratório.

Tal sistemática de trabalho permite um redesenho de processos no qual é eliminada grande parte das etapas do procedimento manual, como preparação das amostras, centrifugação, separação do sedimento, uso de câmaras de contagem (ou lâminas e lamínulas) e transcrição de resultados. Com isso, o analista fica disponível para dedicar-se à parte analítica propriamente dita e à análise crítica dos resultados. É importante lembrar que, mesmo automatizada, a análise dos elementos figurados é uma análise microscópica que sempre demandará pessoal qualificado e experiente para revisão e liberação dos resultados ou para a realização da análise de forma manual, caso o equipamento esteja momentaneamente indisponível (manutenções ou quebras eventuais).

Em suma, a automação no exame de urina de rotina é altamente conveniente e eficiente, melhorando o fluxo de trabalho, minimizando desperdício e retrabalho e permitindo redução importante nos prazos de liberação dos resultados, desde que sua implantação seja acompanhada por um redesenho de processos. Apesar de todos esses benefícios, deve-se ter claro que esses sistemas são predominantemente analista-dependentes e, mesmo contando com alertas e valores de corte, grande parte dos resultados não é passível de liberação automática. Esta característica é mais ou menos evidente conforme a população atendida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FREE HM, FREE AH. Urinalysis and other bodily fluids. In: Encyclopedia of Analytical Chemistry, 2006. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470027318.a0548/full>. Acessado em: 06 ago. 2016.
2. TIGHE P. Urine dry reagent strip “error” rates using different reading methods. *Accred Qual Assur* 2000;5:488-90.
3. BOTTINI PV, GARLIPP CR. Urinálise: comparação entre microscopia óptica e citometria de fluxo. *J Bras Patol Med Lab* 2006;42(3):157-62.

4. MAYO S, ACEVEDO D, QUIÑONES-TORRELO C, CANÓS I, SANCHO M. Clinical laboratory automated urinalysis: comparison among automated microscopy, flow cytometry, two test strips analyzers, and manual microscopic examination of the urine sediments. *J Clin Lab Anal* 2008; 22(4):262-70.
5. BARTA Z, KRÁNICZ T, BAYER G. UriSed Technology – A standardized automatic method of urine sediment analysis. *Eur Infec Dis* 2011;5(2):139-42.
6. ZAMAN Z, FOGAZZI GB, GARIGALI G, CROCI MD, BAYER G, KRÁNICZ T. Urine sediment analysis: analytical and diagnostic performance of sediMAX – a new automated microscopy image-based urine sediment analyser. *Clin Chim Acta* 2010;411(3-4):147-54.
7. BOTTINI PV, MARTINEZ MHM, GARLIPP CR. Urinalysis: comparison between microscopic analysis and a new automated microscopy image-based urine sediment instrument. *Clin Lab* 2014;60:693-7.
8. BLOCK DR, LIESKE JC. Automated urinalysis in the clinical lab. *Med Lab Obs* 2012;44(10):8-10.
9. AKIN OK, SERDAT MA, CIZMECI Z, GENÇ O, AYDIN S. Comparison of LabUMat with UriSed and iQ*200 fully automatic urine sediment analysers with manual urine analysis. *Biotechnol Appl Biochem* 2009;53:139-44.
10. JIANG T, CHEN P, OUYANG J, ZHANG S, CAI D. Urine particles analysis: performance evaluation of Sysmex UF-1000i and comparison among urine flow cytometer, dipstick, and visual microscopic examination. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71(1):30-7.
11. MANONI F, TINELLO A, FORNASIERO L, HOFFER P, TEMPORIN V, VALVERDE S, ET AL. Urine particle evaluation: a comparison between the UF-1000i and quantitative microscopy. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(8):1107-11.
12. LEE W, HA JS, RYOO NH. Comparison of the automated cobas u 701 urine microscopy and UF-1000i flow cytometry systems and manual microscopy in the examination of urine sediments. *J Clin Lab Anal* 2016. doi: 10.1002/jcla.21919. [no prelo]
13. BOTTINI PV, ANDREGUETTO BD, KREMPSER K, LAUAND JR, GARLIPP CR. UriSed as an alternative to phase-contrast microscopy in the differentiation between glomerular and non-glomerular hematuria. *Clin Lab* 2015;61(5-6):643-6.
14. FOGAZZI GB, GARIGALI G. The formed elements of the urinary sediment. In: the urinary sediment by sediMAX: a new approach to urinary sediment examination. Milano: Elsevier, 2012. p.15-83.

SYSMEX: PIONEIRISMO E EVOLUÇÃO EM URIANÁLISE

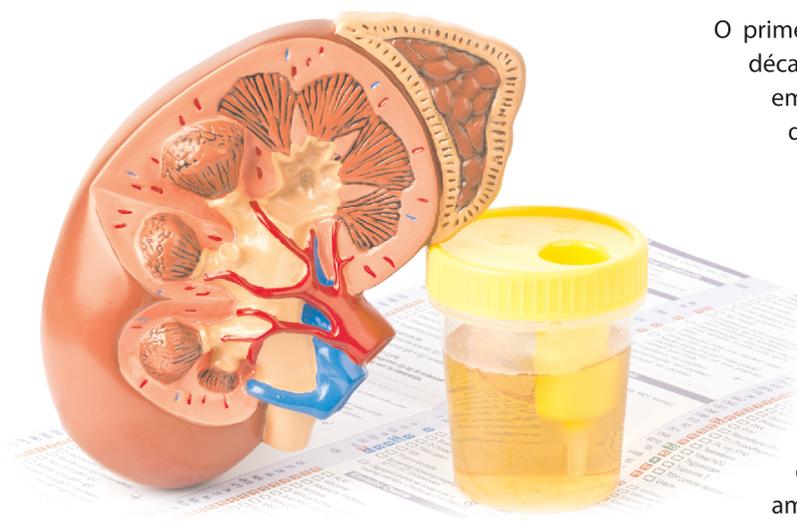
Soluções tecnológicas e automatizadas para maior produtividade com qualidade, segurança, padronização e precisão.

A análise da urina sempre foi muito importante para o universo diagnóstico ao longo da história. O mais antigo livro de medicina (Egito, 1550 a.C.) já descrevia o estudo do material em casos clínicos. As conclusões, no entanto, eram empíricas, baseadas em aspectos macroscópicos como cor, turbidez, odor, volume, viscosidade e presença de açúcar. Informações que se fundiam às crenças e ao misticismo de diferentes civilizações.

No século XIII, Johanes Acturius – médico da corte bizantina – escreveu o *liber de Urinis*, formado por 20 volumes que explicavam a prática total de medicina baseada no exame visual da urina. Somente na segunda metade do século XVII, surgiram os primeiros modelos comerciais de microscópios, redefinindo todos os métodos e fixando base científica para o procedimento de análise, com a observação de bioquímica específica, células, cristais e outros elementos. Já em meados de 1900, foram introduzidas as tiras para avaliação de parâmetros como glicose, pH, leucócitos, nitrito, proteínas, bilirrubina, sangue etc.

A análise manual, baseada na observação da alteração de cor das tiras e, também, na utilização do microscópio para investigação do sedimento urinário, estabeleceu-se como a metodologia-padrão até os dias de hoje, apesar do avanço no setor de diagnóstico *in vitro* em geral. Contudo, o método manual ainda apresenta entraves característicos dos processos que dependem do acompanhamento humano em sua execução, principalmente frente à demanda crescente de exames. O tempo que o profissional leva para concluir a análise, os riscos de erro e de contaminação das amostras, além da subjetividade na avaliação dos resultados são alguns deles.

Com foco em melhoria de qualidade e do fluxo de trabalho, a Sysmex tornou-se pioneira no Brasil com a automatização completa do processo de análise de partículas da urina, com equipamentos que utilizam **citometria de fluxo fluorescente**, tecnologia que avalia a morfologia dos elementos formados da urina com maior precisão, rapidez e sem centrifugação.



O primeiro lançamento no país foi na década de 1990 e, desde então, a empresa traz uma curva crescente de inovação, com sistemas que dispensam qualquer tipo de manipulação, garantindo maior padronização e produtividade com a redução dos erros analíticos e de resultados subjetivos e simplificando a operação já que todo o processamento é automático e rápido, pois possibilita o carregamento contínuo das amostras.

1995

UF-100i™

PIONEIRISMO

Primeiro analisador de partículas da urina totalmente automatizado, que transformou o processo de análise manual em algo rápido e confiável.



2006

UF-1000i™

2008

UF-500i™

EVOLUÇÃO

Tecnologia exclusiva de Citometria de Fluxo Fluorescente com laser semiconductor.



2016

UF-5000™

REVOLUÇÃO

O estado da arte na análise e diferenciação das partículas da urina. Rápido, totalmente automático e modular para otimização eficiente do fluxo de trabalho.



UC-3500™

INTEGRAÇÃO

Analisador totalmente automatizado de química da urina que pode ser usado como standalone ou como parte da solução modular de automação da urianálise integrado ao UF-5000.



UD-10™

O FIM DA MICROSCOPIA MANUAL

Instrumento para capturar imagens das partículas de urina que se conecta ao UF-5000 para formar uma plataforma analítica perfeita, livre de intervenção manual.



SÉRIE-UF

Citometria de fluxo fluorescente A urianálise sem centrifugação



Tecnologia sofisticada

Os analisadores Sysmex UF-1000i™ e Sysmex UF-500i™ utilizam a sofisticada tecnologia de citometria de fluxo fluorescente com foco hidrodinâmico para classificar automaticamente as células e as partículas de urina através da análise de várias propriedades fisiológicas e químicas como tamanho, complexidade interna, estrutura de superfície e conteúdo de ácido nucléico (DNA e RNA). Os resultados são obtidos com uma incrível sensibilidade e especificidade e com a rapidez exigida nos dias de hoje.



Padronização e resultados confiáveis

Com a análise completamente automatizada das amostras, a Sysmex Série-UF™ proporciona melhor qualidade com a padronização do processo sem necessidade de centrifugação, reduzindo, assim, os erros e a subjetividade inerente ao método manual ou à verificação digital das imagens.



Triagem para as infecções do trato urinário

Para uma análise mais precisa dos elementos presentes na urina, a Série-UF apresenta dois canais de medição com reagentes exclusivos. Um dedicado a identificação e contagem das bactérias e outro para a verificação das demais células e partículas da urina. A Série-UF detecta, de maneira precisa, bactérias, leucócitos e leveduras, abrangendo os três principais indicadores para as infecções do trato urinário* de uma só vez. Desta maneira, distingue facilmente entre uma contaminação, inflamação, infecção bacteriana ou micótica.

*Maarten et al: Screening for Urinary Tract Infection with Sysmex UF-1000i Urine Flow Cytometer, *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 49, No.3, 2011

Especificações	UF-1000i	UF-500i
Parâmetros reportáveis	<ul style="list-style-type: none">Eritrócitos (RBC), Leucócitos (WBC), Células Epiteliais (EC), Cilindros (CAST) e Bactérias (BACT)	<ul style="list-style-type: none">Eritrócitos (RBC), Leucócitos (WBC), Células Epiteliais (EC), Cilindros (CAST) e Bactérias (BACT)
Parâmetros de alarme	<ul style="list-style-type: none">Cilindros Patológicos, Cristais, Células Pequenas Redondas, Esperma, Leveduras e Muco.	<ul style="list-style-type: none">Cilindros Patológicos, Cristais, Células Pequenas Redondas, Esperma, Leveduras e Muco.
Capacidade de carregamento de amostras	<ul style="list-style-type: none">Carregamento contínuo de até 50 amostras	<ul style="list-style-type: none">Carregamento contínuo de até 50 amostras
Velocidade de processamento	<ul style="list-style-type: none">Até 100 amostras por hora	<ul style="list-style-type: none">Até 60 amostras por hora
Volume de amostras	<ul style="list-style-type: none">Modo manual: 1 mLModo automático: 4 mL	<ul style="list-style-type: none">Modo manual: 1 mLModo automático: 4 mL
Armazenamento de amostras	<ul style="list-style-type: none">10.000 amostras (incluindo gráficos de dispersão)	<ul style="list-style-type: none">5.000 amostras (incluindo gráficos de dispersão)
Controle de qualidade	<ul style="list-style-type: none">24 arquivos com 300 análisesGráficos de Levey-Jennings e programas de controle de qualidade X-barraM	<ul style="list-style-type: none">24 arquivos com 300 análisesGráficos de Levey-Jennings e programas de controle de qualidade X-barraM

UF-5000

Citometria de fluxo fluorescente em urianálise A tecnologia que permite ver muito além das imagens



O Sysmex UF-5000™ é o analisador de partículas de urina que veio para unir a tradicional e comprovada tecnologia de citometria de fluxo fluorescente com a inovação do sistema ótico formado por um laser semiconductor azul. Inovação que permite identificar e classificar as células e partículas de maneira mais eficiente usando dois canais e quatro sinais de luz diferentes, que avaliam as características internas e de membrana ou superfície:

- **Luz dispersa frontal (FSC)**
- **Luz dispersa lateral (SSC)**
- **Luz fluorescente lateral (SFL)**
- **Luz despolarizada lateral (DSS)**

A intensidade da luz dispersa frontal indica o volume das partículas. A luz desviada lateralmente informa sobre o conteúdo interno, como o núcleo e grânulos. A luz fluorescente lateral indica a quantidade de DNA e RNA presente na célula e a luz despolarizada detecta mais precisamente os cristais devido à sua capacidade de despolarizar o raio de luz, melhorando a diferenciação entre hemácias e

- **Laser azul**
Melhora a detecção das partículas menores, principalmente bactérias
- **Diferenciação de células epiteliais e cilindros**
Análise de até 17 parâmetros reportáveis
- **Melhor diferenciação dos cilindros e cristais**
Avaliação das características exclusivas das partículas



Líquidos biológicos
Até 9 parâmetros reportáveis
Com análise e contagem de bactérias
Modo exclusivo para análise de líquidos biológicos

Especificações UF-5000

Tecnologia

- Citometria de fluxo fluorescente com laser semiconductor azul e foco hidrodinâmico
- Dois diferentes canais de análise – Canal Core & Canal Surface
- Sinal de luz despolarizada lateral

Volumes de aspiração

- Modo automático: 0,45 ml
- Modo manual: 0,45 ml (urina e líquidos biológicos)

Volume mínimo requerido

- Modo automático: 2 ml (urina) 45 ml
- Modo manual: 0,6 ml (urina e líquidos biológicos)

Velocidade de processamento

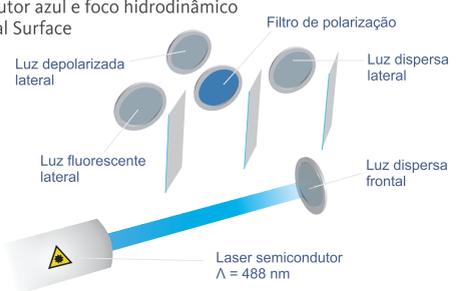
- Urina: 105 amostras por hora
- Líquidos biológicos: máx. 20 amostras por hora

Parâmetros reportáveis

- **Urina:** Eritrócitos, Leucócitos, Células Epiteliais, Cilindros, Bactérias, Cristais, Leveduras, Esperma, Cilindros Patológicos, Células Pequenas Redondas, Leucócitos Agregados, Muco, Células Escamosas, Células não-Escamosas, Células Renais Tubulares, Células Epiteliais Transicionais, Cilindros Hialinos
- **Líquidos Biológicos:** Eritrócitos, Leucócitos, Células Mononucleares (# e %), Células Polimorfo nucleares (# e %), Células Epiteliais, Total de Células Nucleadas e Bactérias.

Parâmetros de alarme

- Informação de infecção do trato urinário
- Informação das bactérias
- Informação da morfologia dos eritrócitos



UN-3000

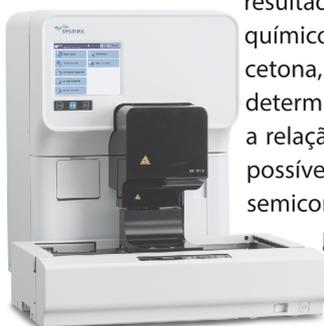
Os analisadores integrados da Sysmex Série-UN™ para análise química (Sysmex UC-3500™), contagem das células e partículas de urina (Sysmex UF-5000™) e análise confirmatória das imagens (Sysmex UD-10™) vão revolucionar a urianálise trazendo modernidade e novas soluções para laboratórios que buscam se diferenciar no mercado. Apresentando alta performance, capacidade de expansão (de até 9 equipamentos) e possibilidade de reportar novos parâmetros, os analisadores integrados oferecem, independentemente do tamanho ou da estrutura do seu laboratório:

- Otimização eficiente do fluxo de trabalho;
- Sofisticadas tecnologias de análise;
- Modularidade e padronização;
- Confiança nos produtos Sysmex.



UC-3500

O novo UC-3500 é o analisador totalmente automatizado de química da urina que fornece resultados com elevado valor clínico. Todo o processo, a partir de aspiração da amostra, a comparação de cores e a emissão dos resultados é feito pelo equipamento, sem manipulação. Além dos parâmetros químicos padrão (pH, urobilinogênio, bilirrubina, proteína, glicose, sangue oculto, cetona, nitrito, leucócitos, gravidade específica e turbidez), a tira Sysmex inclui a determinação de microalbumina e creatinina e, através de cálculo matemático, obtém a relação albumina/creatinina e proteína/creatinina, que auxilia na triagem de um possível distúrbio renal. A tecnologia do UC-3500 consiste no novo sensor semicondutor de óxido de metal complementar (CMOS), que escaneia cada tira de teste para distinguir facilmente a coloração dos poços de reação pelo método de fotometria de reflectância e refratometria. O UC-3500 é o analisador de química de urina mais rápido do mercado, capaz de processar 276 amostras por hora.



UD-10

O UD-10 é o instrumento totalmente automatizado de análise de imagens digitais das partículas de urina, que completa a linha de urianálise da Sysmex. Integrado ao UF-5000, utiliza tecnologia de digitalização de imagens das partículas com ação reflex, que possibilita a confirmação da presença de elementos patológicos ou a avaliação dos resultados obtidos previamente pelos modelos UC-3500 e UF-5000. As imagens, extremamente detalhadas, podem ser classificadas em oito grupos com base no tamanho das partículas, eliminando completamente a necessidade de realização da análise manual ou microscopia do sedimento urinário.



A máxima eficiência também reflete o design de toda a linha. Os equipamentos foram pensados de maneira a favorecer os laboratórios em constante preocupação com espaço, com a facilidade de utilização e que proporcionem satisfação e confiabilidade duradouras.

Sysmex: tecnologia que permite ver muito além das imagens.

 www.sysmex.com.br

 +55 (11) 3145-4300

 marketing@sysmex.com.br



Analizador de urina cobas® 6500

Área de trabalho de urina totalmente automatizada em uma plataforma modular

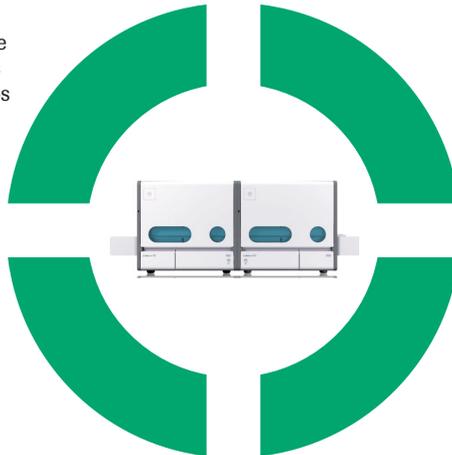
Há 4 boas razões pelas quais o analisador de urina da série cobas 6500 oferece uma nova dimensão de produtividade, eficiência, inovação e consolidação de processo:

Automação padrão-ouro

A microscopia de sedimentos totalmente automatizada padroniza todas as etapas do processo e espelha imagens reais nos relatórios de resultados, obtendo resultados objetivos.

Otimização do fluxo de trabalho

Reduz significativamente a intervenção do operador, com filtros configuráveis e melhor gestão de recursos, como o tempo e o operador, aumentando ainda mais a eficiência e produtividade nos testes de urina.



Resultados de tiras

50 anos de experiência e tecnologia avançada de tiras. Combinado com melhorias periódicas e constante inovação para a verdadeira confiança nos resultados.

Consolidação da área de trabalho de urina

Consolidação verdadeira da área de trabalho de urina com menu de parâmetros completo, todos os resultados em uma única tela para validação conveniente. Fluxo de amostra totalmente automatizado para aumento da produtividade e eficiência.



Tire foto com um leitor de QR code e saiba mais sobre o cobas® 6500

©2016 Roche - Maio/2016 - Código ARDL576

Registro ANVISA nº 10287411073

COBAS, COBAS U são marcas registradas da Roche.

Roche Diagnóstica Brasil Ltda - Av. Engenheiro Billings, 1729 - prédio 38 São Paulo, SP
05321-010 - Brasil - Tel: 0800 77 20 295



cobas®

Life needs answers

10. Validação de Analisadores Automatizados de Urina

ESTE CAPÍTULO PRETENDE contribuir com os laboratórios clínicos para que possam delinear e executar protocolos de validação para analisadores automatizados de urina, destacando-se a importância do planejamento para a introdução de novas tecnologias e também a relevância da qualificação e da adequação da infraestrutura nesse processo, em especial na etapa de instalação após o recebimento de um novo equipamento no setor de exames de urina.

O plano de treinamento para a nova tecnologia é considerado um instrumento valioso para que se introduza, com sucesso, um novo analisador na rotina do exame de urina, valorizando-se a conquista de novas competências pelo quadro de colaboradores envolvidos.

A recomendação da elaboração de um protocolo de validação para a introdução desses novos analisadores tenta auxiliar na sistematização dessa etapa tão significativa para a implantação de inovações dentro do laboratório e os seus reflexos na segurança de pacientes. Na aplicação prática, observa-se o detalhamento de como proceder para executar os requisitos definidos no protocolo de validação, tanto para ensaios quantitativos como qualitativos.

O produto resultante da validação é o seu relatório de validação. Este documento descreve todas as etapas cumpridas e a análise crítica do processo, com a aprovação dos envolvidos e da direção. Por fim, ocorrem a liberação do equipamento e as recomendações pertinentes a essa fase.

PLANEJAMENTO DA INTRODUÇÃO DE UM NOVO EQUIPAMENTO

A análise de riscos é um elemento precursor do planejamento, porque é no levantamento de possíveis falhas e no cálculo de probabilidades de ocorrência destas que se avaliam os eventuais futuros danos aos pacientes, à participação no mercado, à imagem do laboratório, aos colaboradores, à operação, aos donos do laboratório e às demais partes interessadas. Com base nessa análise, a direção decidirá como mitigá-los, evitá-los ou mesmo como conviver com eles.¹

O estudo dos custos e a avaliação da relação custo-benefício são outros componentes desse processo de tomada de decisão pela direção sobre a introdução de uma nova tecnologia, seja ela a automação do exame de urina tipo 1, seja a duplicação do número de equipamentos existentes. O laboratório terá mais benefícios se este processo for planejado meticulosamente e implantado de maneira sistematizada.²

O planejamento começa antes da seleção do modelo e da marca escolhidos do analisador a ser adquirido. Os passos recomendados envolvem seleção, avaliação, qualificação do fornecedor, definição de critérios para eventual desclassificação de fornecedores que não atendam às necessidades, aquisição, transporte da fábrica ao laboratório, instalação, validação nos aspectos operacionais e manutenção.³

A seleção e a qualificação dos fornecedores requerem uma análise da sua competência em termos produtivos, comerciais, administrativos, de idoneidade financeira e capacitação técnica.⁴ Recomenda-se que essas etapas sejam documentadas, adequadas ao escopo pretendido, desenvolvidas dentro do sistema da qualidade do laboratório, detalhando-se cada nível; sempre que ocorrerem alterações, este plano deve ser revisto e aprovado de acordo com os requisitos definidos pela direção do laboratório.

Alguns itens não podem ser relegados a um segundo plano, por trazerem prejuízos ao processo de introdução da nova tecnologia. Por exemplo, o descritivo completo do equipamento solicitado, contemplando aspectos técnicos, os itens de desempenho e de operação. Outros tópicos relevantes são as descrições das instalações envolvendo as condições elétricas e hidráulicas, o espaço físico, as bancadas de trabalho e mobiliário existentes, associadas a eventuais necessidades de reformas para adequação à recepção da nova tecnologia. É preciso atentar também para as considerações sobre as medidas de segurança, a geração e a destinação de resíduos sólidos e líquidos (efluentes).

Na etapa do planejamento, é importante considerar a previsão de suprimentos e materiais consumíveis que serão utilizados na produção com este novo analisador e o local de armazenamento deles.

Requisitos legais exigidos devem ser explicitados nessa etapa de descrição, como registros na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), licenças de importação, entre outros.

O respeito aos regulamentos da instituição (como os horários de entrega, ruídos no momento da instalação) deve ser ressaltado no planejamento, em particular se o laboratório estiver inserido dentro de um hospital. Recomenda-se que as exigências sobre a capacitação da equipe que fará a assessoria técnica e executará as manutenções nos novos analisadores sejam previstas também nessa fase. Com esse detalhamento, a aquisição poderá ser realizada com sucesso.

Inicia-se, então, a fase de transporte do produto adquirido da unidade de fabricação até o laboratório. Em geral, este processo é delicado em virtude da sofisticação dos analisadores de urina e de seus componentes, o que demanda a contratação de empresas de logística capacitadas para esse tipo de tarefa.

Após o recebimento do novo equipamento no laboratório, ele passa pelo processo de identificação específico do laboratório, associando-se o número de patrimônio adquirido aos seus dados cadastrais, como modelo, marca, número de série, localização, oficina que realizará as manutenções e os responsáveis.

Enquanto o analisador não estiver inserido na operação efetiva do laboratório, recomenda-se que haja sinalização específica, descrevendo a sua situação como “equipamento em instalação” ou “equipamento em validação”.

QUALIFICAÇÃO DA INFRAESTRUTURA E INSTALAÇÃO DO EQUIPAMENTO^{3,5-7}

A instalação adequada do equipamento requer um conjunto formal de verificações e registros comprovando o atendimento das especificações fornecidas pelo fabricante. De maneira geral, esses detalhamentos são elaborados pela equipe de engenheiros da assistência técnica do fabricante sob a denominação de requisitos do local de instalação.

Recomenda-se que a direção do laboratório participe dessas discussões e aprove o rol de especificações apresentadas antes que as medidas necessárias para viabilizá-las sejam iniciadas. A provisão de recursos para essas adaptações deve ser feita pela direção do laboratório, em sua análise de custo-benefício prévia ao processo de aquisição.

A qualificação da infraestrutura necessária para a instalação de equipamentos envolve um protocolo amplo. Os principais requisitos são:

- Área física destinada para o novo analisador dentro da planta do laboratório.
- Bancadas de apoio ou de instalação: descrição com largura, altura, profundidade, capacidade de suportar o peso (kg) do equipamento.
- Sistema de componentes.
- Requisitos necessários para efetuar a descontaminação do equipamento.
- Condições ambientais: temperatura, umidade ambiente, luminosidade, exaustão.
- Condições de instalações elétricas: voltagem (Volts), potência do equipamento (Watts), corrente elétrica (Ampères), necessidade ou não de corrente elétrica estabilizada, frequência (Hertz), exigências quanto ao aterramento, tomadas de emergência, quadro de força exclusivo.
- Requisitos para instalação de equipamentos do tipo *no-breaks*.
- Condições hidráulicas: para adequar o sistema de drenagem dos efluentes do analisador.
- Condições para a gestão de resíduos: desinfecção de materiais infectados, tipo de componentes constituintes dos efluentes e volume a ser gerado.
- Instruções para operação e existência de sistema de *backup*.
- Requisitos para a conexão com o sistema de informação laboratorial (SIL): *software, middleware*.
- Informática: *hardwares* (computadores, impressoras), rede lógica, servidores, *no-breaks*, impressoras/leituras de código de barras.
- Configuração de acesso ao analisador.
- Manual de operações e de instalação.
- Requisitos de água reagente para a operação do novo analisador: tipo, consumo médio, mecanismos de controle.
- Requisitos de segurança ocupacional para a operação do analisador.

Para que a instalação se complete, também devem ser detalhados insumos, materiais descartáveis, controles e calibradores que serão necessários para os testes iniciais do equipamento. Com essa documentação, a equipe de infraestrutura e manutenção predial do laboratório poderá iniciar a elaboração dos planos de ações, a fim de deixar as instalações preparadas para o recebimento do novo equipamento.

Entra em ação a equipe de engenheiros do fabricante, fazendo a verificação de todos os itens do protocolo de instalação do local. Segue-se a retirada do equipamento e dos componentes das embalagens, fazendo-se a destinação de resíduos das embalagens para a logística reversa (madeira, papelão, plásticos, isopor), certificando-se de que os manuais de operação e de instalação foram entregues e conferindo se as peças sobressalentes enviadas para eventuais reparos estão corretas.

Após a conferência, iniciam-se a instalação propriamente dita e a colocação em prática de cada um dos subsistemas do analisador (identificação de amostras, sistema de pipetagem de amostras e de reagentes, sistemas mecânicos, sistemas de leitura, componentes eletrônicos, impressora, entre outros). Checgagens de todos esses componentes são efetuadas minuciosamente.

Quando tudo estiver conferido e aceito como adequado, os engenheiros liberam o analisador para a sua conexão com o sistema de informática laboratorial e para os assessores técnicos iniciarem os treinamentos da equipe do laboratório, de acordo com o plano elaborado previamente.

Cabe à equipe técnica do fabricante auxiliar a equipe do laboratório a preparar o plano de manutenções preventivas. Esse documento descreve a periodicidade, as tarefas planejadas, os responsáveis pela execução destas atividades, as formas de registros e o impacto que essas manutenções trarão à produção.⁸

Findo o processo de instalação, espera-se que os seguintes produtos sejam entregues:

- Equipamento apto para ser manipulado nas rotinas de trabalho.
- Plano de manutenções preventivas elaborado e aprovado pelos envolvidos com este equipamento.
- Manuais de operação e de instalação à equipe do laboratório.
- Certificado de conformidade técnica do analisador ao gestor da área técnica.

PLANO DE TREINAMENTOS PARA A NOVA TECNOLOGIA^{5-7,9}

Recomenda-se que a liderança da área técnica e a equipe de assessores técnicos do fabricante elaborem o plano de treinamento, considerando-se as competências de cada colaborador, aliadas aos requisitos de operação do novo analisador.

A habilitação de cada operador deve envolver as operações de liga-desliga, manutenções efetuadas pelos operadores e pela assistência técnica, como efetuar, interpretar e armazenar informações sobre as calibrações, aplicação,

interpretação e armazenamento de dados de controles da qualidade internos, operação regular do analisador, liberação e busca de resultados de pacientes, verificação da rastreabilidade de lotes de insumos e resolução de problemas, discriminando-se o nível de capacitação para os supervisores daquele ministrado para a equipe de nível técnico-operacional. Além das instruções verbais, os assessores devem acompanhar a equipe técnica esclarecendo as dúvidas que surjam durante os simulados de rotina no período de treinamento.

Recomenda-se que haja uma avaliação do desempenho em serviço realizada em conjunto pelos supervisores do laboratório e pela equipe de assessores técnicos do fabricante, resultando deste processo um colaborador apto a operar o novo equipamento de acordo com o seu nível de preparo, sendo liberado para trabalhar na rotina diagnóstica, ou um colaborador inapto, o qual deverá passar por novo ciclo de treinamentos nos pontos mais críticos de seu desempenho, submetendo-se a uma nova avaliação posteriormente.

Recomenda-se a emissão, pelo fabricante, dos certificados de habilitação técnica para os colaboradores considerados aptos e bem preparados para a operação, os quais têm compreensão do equipamento e contam com o auxílio do manual do operador e da assessoria, sendo capazes de produzir os documentos requeridos pelo sistema de gestão da qualidade, quais sejam: fluxos de trabalho, procedimentos operacionais, registros de atividades rotineiras (como calibração, controle de qualidade interno, manutenções preventivas), manual de equipamento resumido e adaptado às necessidades do laboratório.

Findo esse processo de habilitação para o uso da nova tecnologia, com o levantamento de necessidades de treinamento preparado, recomenda-se que os supervisores preparem o plano de educação continuada.

As lideranças na área técnica devem acompanhar o desempenho dos colaboradores de maneira mais intensa no início da implantação, mantendo conduta proativa, antecipando-se a possíveis não conformidades e esclarecendo as dúvidas tão logo elas surjam.

Pode-se planejar com a equipe de assessores que, decorrido determinado período após o início da rotina no novo analisador, haja um novo ciclo de treinamentos de toda a equipe, visando a aprofundar conhecimentos e a dirimir dúvidas empregando-se determinadas ocorrências mais emblemáticas do período.

PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO

Recomenda-se que o processo de validação seja tratado como um projeto, estruturando-o com os seguintes requisitos mínimos:

- Introdução.
- Justificativa.
- Objetivo.
- Materiais e métodos.
- Local de estudo.
- Participantes e definição de responsabilidades.
- Recursos necessários.
- Plano de treinamento dos envolvidos.
- Metas/prazos.
- Matriz de atividades a serem desenvolvidas.
- Eventuais alterações.
- Métodos de análise de dados.
- Resultados obtidos e análise dos resultados.
- Conclusão.
- Referências.

A validação de métodos deve refletir as reais condições de trabalho no laboratório. Recomenda-se que esses dados sejam arquivados pelo tempo em que essa tecnologia estiver ativa na rotina e, após a sua substituição, por mais 2 anos. O arquivo deve ser mantido no local próximo do equipamento.

O diretor ou dirigente do processo é o responsável pela validação e pela provisão de recursos para a sua realização.

VALIDAÇÃO DE ENSAIOS QUANTITATIVOS NA PRÁTICA OPERACIONAL¹⁰⁻¹⁵

A aplicação desses estudos refere-se aos analisadores automatizados para sedimento urinário em diferentes categorias (citômetros de fluxo, analisadores de imagem) em relação à contagem de leucócitos, eritrócitos, fungos e células epiteliais escamosas, além de analisadores automatizados para a leitura de tiras por refletância para a medida de algumas características, como a densidade específica.

PRECISÃO INTRAENSAIO (REPETIBILIDADE)^{15,16}

A precisão é um termo geral que pretende avaliar a dispersão de resultados entre ensaios independentes, repetidos sobre uma mesma amostra, amostras semelhantes ou padrões, em condições definidas.

A repetibilidade de resultados corresponde à concordância entre resultados de sucessivas medidas do analito, obtidos sob as mesmas condições de medida.

A repetibilidade exprime a precisão de um método de ensaio efetuado em condições idênticas, isto é, refere-se a ensaios efetuados sobre uma mesma amostra, em condições tão estáveis quanto possível, como:

- Mesmo laboratório.
- Mesmo analista.
- Mesmo equipamento.
- Mesmo tipo de reagentes.
- Curtos intervalos de tempo.

Sugere-se que sejam analisadas 20 alíquotas, sequencialmente, de valores baixos, normais e elevados, em dois períodos distintos, manhã e tarde, de um único dia.

O limite de repetibilidade (r) é o valor abaixo do qual se deve situar, com uma probabilidade específica (normalmente 95%), a diferença absoluta entre dois resultados de ensaio (X_i , X_{i-1}), obtidos nas condições referidas.

SENSIBILIDADE ANALÍTICA¹⁶

É a capacidade do método de distinguir, com confiança, concentrações mínimas. Para o estabelecimento da sensibilidade analítica, são realizadas quatro diluições (1:2; 1:5; 1:10 e 1:20) de uma amostra de valor baixo. De cada uma das diluições, são realizadas 20 determinações. A sensibilidade analítica é definida como o valor de maior diluição da amostra que apresente resultados reprodutivos, ou seja, o menor valor de coeficiente de variação entre os resultados e cujo valor de coeficiente de variação seja inferior ao coeficiente de variação aceitável para o analito.

LINEARIDADE ANALÍTICA^{16,17}

É a capacidade do método em gerar resultados linearmente proporcionais à concentração do analito, dentro de uma faixa analítica especificada. Para o estabelecimento da linearidade analítica, são realizadas quatro diluições (1:2; 1:5; 1:10 e 1:20) de uma amostra de valor elevado, acima da linearidade preconizada pelo fabricante. De cada uma das diluições, são realizadas 20 determinações. A linearidade analítica é definida como a menor dilui-

ção da amostra que apresente resultados reprodutivos, ou seja, o menor valor de coeficiente de variação entre os resultados e cujo valor de coeficiente de variação seja inferior ao coeficiente de variação aceitável para o analito.

VERIFICAÇÃO DA LINEARIDADE E EXATIDÃO^{16,17}

Para a verificação da linearidade e exatidão, são selecionadas duas amostras, uma de valor baixo, próximo à sensibilidade do método, e outra de valor elevado, próximo ao limite superior da linearidade do método.

Recomenda-se que sejam feitas diluições sequenciais das amostras, as quais são processadas em triplicata, e das quais se obtém um valor médio.

Exatidão (estudo de recuperação por adição de padrão)⁴

É a capacidade de um método medir um analito corretamente. O estudo será realizado adicionando-se um padrão de valor conhecido a cinco amostras de valores diferentes e sabidos, as quais serão processadas em triplicata. O valor de recuperação aceitável é de 80 a 120%.

CARRYOVER OU CARREAMENTO^{9,16,18,19}

O termo *carryover* corresponde ao carreamento de resíduo de um ensaio inicial que pode ser levado a outra reação, contaminando o teste imediatamente seguinte, representando um possível erro analítico.

Para compreender esta fonte de erro nos sistemas analíticos e garantir que eles estejam dentro dos limites permitidos, deve-se cumprir um protocolo de inspeções e verificações periódicas.

Para o estudo de carregamento, sugere-se utilizar 11 alíquotas de uma amostra com concentração de valor conhecido baixo e 10 alíquotas de uma amostra com valor conhecido alto. Estas amostras são analisadas sequencialmente: 3 amostras baixas; 2 amostras altas; 1 amostra baixa; 2 amostras altas; 4 amostras baixas; 2 amostras altas; 1 amostra baixa; 2 amostras altas; 1 amostra baixa; 2 amostras altas; e 1 amostra baixa.

Calculam-se as médias das concentrações de todas as amostras baixas após uma amostra baixa e a média das concentrações baixas após uma amostra alta. É ainda calculado o desvio-padrão das leituras baixo-baixo. O carreamento é obtido pela diferença entre as médias.

Aceita-se como carreamento até três desvios-padrão das leituras de amostras baixas.

ROBUSTEZ⁴

A robustez de um método de ensaio mede a sensibilidade que este apresenta em face das pequenas variações, como condições ambientais, fator humano, variações entre lotes de reagentes ou materiais empregados.

Um método robusto revela-se praticamente insensível às pequenas variações que possam ocorrer quando ele é executado. Para determinar a robustez de um método de ensaio, pode-se recorrer ao teste de Youden. Trata-se de um teste simples que permite não só avaliar a robustez do método, mas também qual seria a influência de cada uma das variações nos resultados finais, indicando qual o tipo de influência (por excesso ou por defeito) de cada uma dessas variações. Convém salientar que, quanto mais robusto for um método, maior será a confiança deste relativamente à sua precisão.

O estudo de robustez pode ser realizado com a análise de 10 amostras em duplicata por três operadores diferentes, no qual se avalia a reprodutibilidade entre os operadores. Os ensaios devem ser realizados em replicatas, de forma a não causar interpretações erradas. Assim, é avaliado o efeito de cada fator em estudo por meio de uma análise dos resultados experimentais.

ESTABILIDADE DAS AMOSTRAS^{4,19-21}

As especificações pré-analíticas para o exame de urina de rotina devem ser respeitadas e seguidas de maneira estrita, para que sejam evitadas falsas interpretações. As análises automatizadas desse exame representam uma etapa do processo de melhoria contínua em grande parte dos laboratórios brasileiros, no entanto o atual estágio da objetividade e da padronização não previne erros pré-analíticos que podem gerar impactos na assistência e riscos para os pacientes.

Ainda são poucos os estudos sobre o comportamento e/ou a mudança no exame de urina a partir de fatores pré-analíticos, como a estabilidade da amostra de urina na análise de partículas e na leitura de tiras reagentes.

Estudos de estabilidade das amostras são importantes para definir um prazo adequado para a realização do exame e o prazo máximo para sua repetição, quando necessário. Eles, de maneira geral, envolvem a verificação da estabilidade das amostras em temperatura ambiente ou sob refrigeração, por períodos variáveis.

Autores divergem na estabilidade. Para Dolscheid-Pommerich et al.,²² por exemplo, o tempo transcorrido para a execução do exame não deve exceder 90 minutos.

ESTABELECIMENTO DE INTERVALOS DE REFERÊNCIA⁴

Deve ser seguido o protocolo geral adotado pelo laboratório.

ESPECIFICIDADE ANALÍTICA¹⁸

Especificidade analítica (interferências analíticas) corresponde à estimativa do erro sistemático causado por outros produtos que podem estar presentes na amostra que está sendo analisada.

O teste de especificidade analítica é realizado para estimar o erro sistemático causado por materiais que podem interferir no resultado dos testes (p. ex., medicações) que podem estar presentes na amostra analisada.

As interferências analíticas devem ser verificadas ou caracterizadas para cada analito e documentadas de acordo com as seguintes diretrizes:

1. Para exames liberados/aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), a documentação do laboratório pode consistir de dados dos fabricantes descritos na bula ou de literatura publicada.
2. No caso de o laboratório utilizar métodos não aprovados pela FDA, isto é, de fabricação própria, ele deverá estabelecer e documentar as substâncias de interferência. Nesse caso, caberá ao laboratório documentar que o procedimento detecta e/ou quantifica somente o analito que se deseja analisar.

Para as análises estatísticas, estão disponibilizados *softwares* no mercado ou mesmo *softwares* livres que facilitam a compilação dos dados

FERRAMENTAS ESTATÍSTICAS^{12,23,24}

Como ferramentas estatísticas básicas, sugere-se a utilização de:

- Estatística descritiva: média, desvio-padrão, distribuição dos dados, valores mínimos e máximos, moda, mediana.
- Intervalo de confiança.
- Análise de regressão.
- Gráfico de Box Plot.
- Análise de Bland Altman e/ou índice de erro.
- Análise de regressão de acordo com a fórmula de Bablok-Passing.
- Coeficiente de correlação de Pearson (r).
- Coeficiente de determinação (R).
- ANOVA.

Recomenda-se que os responsáveis pelo estudo de validação elaborem um relatório de análise crítica dos dados, contemplando todos os tópicos estudados e descritos no planejamento da validação. Recomenda-se que este fique arquivado na área em conjunto com o planejamento, evidências de treinamento da equipe, dados brutos e o procedimento específico, enquanto o sistema analítico estiver em uso.

A análise crítica final deve conter a assinatura do supervisor da área e dos responsáveis pelo estudo.

VALIDAÇÃO DE ENSAIOS SEMIQUANTITATIVOS/ QUALITATIVOS^{16,25}

O projeto de validação do sistema analítico qualitativo tem como finalidades estudar e documentar o seu desempenho clínico e analítico antes da sua implantação na rotina diagnóstica. Para o estudo de validação, são utilizados os seguintes materiais:

- Materiais biológicos provenientes de pacientes (urina), selecionados previamente após a sua dosagem nas rotinas diagnósticas, devendo apresentar resultados nas faixas de decisão clínica (verdadeiramente positivos e verdadeiramente negativos). Deve-se atentar para o volume mínimo a ser utilizado.
- Conjuntos diagnósticos.
- Materiais de controle.
- Materiais de referência certificados.

Para o estudo de validação em ensaios qualitativos e semiquantitativos, é importante a definição do método de referência, com o qual serão comparados os resultados da nova tecnologia. Seu desempenho deve ser avaliado por meio de parâmetros como sensibilidade, especificidade, valores preditivos e eficiência.

A prevalência da doença ou estado na população deve ser levada em conta para a avaliação da sua utilidade clínica. Atenção: esse tipo de estudo só é aplicável a ensaios que forneçam dois resultados possíveis.

A validação de métodos deve refletir as reais condições de trabalho no laboratório. Recomenda-se que os dados obtidos sejam arquivados pelo tempo em que esta tecnologia estiver ativa na rotina e após a sua substituição por mais 2 anos. O arquivo deverá ser mantido no local próximo do equipamento.

Essas informações aplicam-se aos analisadores automatizados para as tiras reagentes, fundamentados na química seca, cujos resultados são expressos em resultados positivos/negativos ou semiquantitativos.

Atendendo ao documento EP12-A2:2008 do CLSI,²⁵ recomendam-se, no mínimo, 50 amostras de cada grupo.

As amostras devem ser selecionadas nas seguintes condições:

- Verdadeiro-negativas.
- Verdadeiro-positivas.
- Amostras próximas à região do *cut-off* (corte), nas quais o intervalo aceitável deve ser de aproximadamente 20% deste valor de corte.

As amostras clínicas a serem usadas no processo de validação devem seguir as orientações do fabricante. O estudo é feito por pelo menos 20 dias consecutivos, com resultados diários.

O roteiro para a avaliação deve ser:

- Caracterizar a população-alvo.
- Avaliar a real necessidade de um novo teste diagnóstico para a finalidade proposta.
- Identificar o papel do ensaio na decisão, isto é, rastreio, diagnóstico ou confirmatório.
- Estimar o tamanho da amostra necessária para atingir o intervalo de confiança de 95% (ou outro).

O teste padrão-ouro e o novo teste devem ser independentes e avaliados de maneira padronizada.

A equipe técnica operacional que realizará as dosagens pelo método qualitativo executará os ensaios sem o conhecimento prévio da classificação dos indivíduos. O estudo deve ser tratado como um estudo cego para eles, mas não para o quadro de supervisores. Essa medida visa a evitar tendências no momento de eventual interpretação de determinados testes.

No mesmo dia, recomenda-se que sejam corridos testes positivos e negativos de forma aleatória. Não é recomendado que primeiro sejam avaliadas todas as amostras positivas para, depois, se avaliar todas as amostras negativas ou vice-versa. As dosagens das amostras selecionadas devem ser efetuadas em duplicata, por equipe técnica distinta, em períodos diferentes.

Sempre que possível, recomenda-se que se considere o uso da curva ROC (*receiver operator characteristic curve*) e da razão de probabilidade para descrever o desempenho do teste diagnóstico.

ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA

Corresponde ao percentual do total de casos nos quais há concordância para o mesmo resultado.

A concordância será positiva quando o percentual de casos positivos for concordante com o método de referência e negativa quando o percentual de casos negativos for concordante com o método de referência.

TESTE KAPPA DE COHEN

Fornece o grau de concordância entre dois observadores independentes que realizam uma mesma análise. O índice Kappa é uma medida de concordância interobservador, avaliando o grau de concordância além do que seria esperado tão somente pelo acaso. Essa medida tem como valor máximo o 1, ou seja, total concordância. Os valores próximos de zero indicam não haver concordância, o que significa que esta foi exatamente a esperada pelo acaso. Um eventual valor de Kappa menor que zero, negativo, sugere discordância, mas seu valor não tem interpretação como intensidade de discordância.

O índice Kappa apresenta forte concordância para valores superiores a 60%.

TESTE DE McNEMAR PARA SIMETRIA

Avalia a simetria entre os resultados de dois métodos qualitativos e é empregado para amostras emparelhadas. Esse método é utilizado quando os dados são qualitativos e se pretende saber como se comportam quando as variáveis se cruzam, isto é, qual a contingência entre as variáveis. O objetivo é comparar as frequências observadas em cada uma das células de uma tabela de contingência do tipo 2×2 com as diferenças esperadas.

TESTE DO QUI-QUADRADO DA INDEPENDÊNCIA

O Qui-quadrado (X^2) testa a hipótese experimental que prevê quantos sujeitos de cada grupo são distribuídos por determinada categoria, refletindo o tamanho das diferenças entre as frequências esperadas e observadas. O X^2 de independência serve para ajudar a decidir se as duas variáveis estão ou não interligadas uma à outra por uma relação de dependência. O objetivo é com-

parar as frequências observadas em cada uma das células de uma tabela de contingência com as diferenças esperadas.

Para ser significativo, o valor de X^2 deve ser igual ou superior aos valores críticos da tabela.

GRÁFICO DE BOLHAS

É uma variação de um gráfico de dispersão, no qual os pontos de dados (valores individuais plotados em um gráfico e representados por barras, colunas, linhas, fatias de pizza ou rosca, pontos e diversas outras formas) da mesma cor constituem uma série de dados que são substituídos por bolhas e uma dimensão adicional dos dados é representada no tamanho das bolhas. Assim como ocorre com um gráfico de dispersão, um gráfico de bolhas não usa um eixo de categoria; os eixos horizontal e vertical são eixos de valores. Além dos valores x e y plotados em um gráfico de dispersão, um gráfico de bolhas plota valores x , y e z (tamanho):

- Círculos verdes na diagonal representam pontos de concordância.
- A dimensão dos círculos (área) é proporcional ao número de amostras.
- Círculos amarelos e vermelhos representam pontos de discordância.
- Para comparação qualitativa, as bolas vermelhas indicam falso-positivos e as amarelas representam falso-negativos.
- Para comparações de ensaios semiquantitativos, os gráficos amarelos representam casos em que o teste e o método de referência têm níveis adjacentes.
- Círculos vermelhos representam que há dois ou mais níveis entre o teste e o método de referência.
- Critérios de aceitação: o ideal é que só haja predomínio de círculos verdes.

LIBERAÇÃO DO EQUIPAMENTO^{5,6}

Passada a fase da validação com a consequente aprovação do equipamento e a elaboração do relatório de análise das atividades realizadas, há a liberação para o início da rotina operacional com a nova tecnologia. Antes de isso ocorrer, recomenda-se a alteração do laudo, incluindo as informações pertinentes à nova tecnologia obtidas durante a validação. Cabe à direção definir as formas de divulgação dessa aquisição aos seus clientes e as implicações da inovação para a assistência à saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MENDES ME, EBNER PAR, ROMANO P, PACHECO NETO M, SANT'ANNA A, SUMITA NM. Aspectos práticos da utilização da ferramenta FMEA na gestão de riscos do laboratório clínico. *J Bras Patol Med Lab* 2013;49:3.
2. MENDES ME, SUMITA NM. Gestão de equipamentos. In: Mendes ME, Gartner MT, Sumita NM, Sánchez PB. *Gestão por processos no laboratório clínico. Uma abordagem prática*. São Paulo: EPR, 2007. p.186-211.
3. CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). *Quality management system: equipment; approved guideline*. CLSI document QMS 13-A. Wayne: CLSI, 2011.
4. MENDES ME, SUMITA NM. Seleção e qualificação de sistema analítico. In: Oliveira CA, Mendes ME (org.). *Gestão da fase analítica do laboratório. Como assegurar a qualidade na prática*. 10.ed. Rio de Janeiro: ControlLab, 2010.
5. ABNT, NBR ISO 9001:2015. *Sistemas de gestão da qualidade – Requisitos*.
6. ABNT, NBR ISO 15189:2015. *Laboratórios clínicos – Requisitos de qualidade e competência*.
7. COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS. *Laboratory Accreditation Program Checklists*. Northfield: CAP, Published annually.
8. CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). *Laboratory instrument implementation, verification, and maintenance; approved guideline*. CLSI document GP31-A. CLSI, 2009.
9. NORMA PALC: 2013. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial.
10. REGENITER A, HAENNI V, RISCH L, KÖCHLI HP, COLOMBO JB, FREI R, ET AL. Urine analysis performed by flow cytometry: reference determinations and comparison to morphological findings, dipstick chemistry and bacterial culture results – a multicenter study. *Clin Nephrol* 2001; 55(5):384-92.
11. FLEMING C, BROUWER R, VAN ALPHEN A, LINDEMANS J, DE JONGE R. UF-1000i: validation of the body fluid mode for counting cells on body fluids. *Clin Analysis Chem Lab Med* 2014; 52(12):1781-90.
12. ZAMAN, Z, FOGAZZI, GB, GARIGALI G, CROCI MD. Urine sediment analytical and diagnostic performance of sediMAX. A new automated microscopy image-based urine sediment analyser. *Clin Chim Acta* 2010;411:147-54.
13. LINKO S, KOURI TT, TOIVONEN E, RANTA PH, CHAPOULAUD E, LALLA M. Analytical performance of the IRISiQ200 automated urine microscopy analyser. *Clin Chim Acta* 2006; 372:54-64.
14. BOTTINI PV, MARTINEZ MHM, GARLIPP CR. Urinalysis: comparison between microscopic analysis and a new automated microscopy image based urine sediment instrument. *Clin Lab* 2014;60(4):693-7.
15. CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). *Approved guideline – EP5 A2; Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement methods; Approved Guideline*. 2.ed. CLSI.

16. MENDES ME, ROMANO P. Validação de sistema analítico. In: Oliveira CA, Mendes ME (orgs.). Gestão da fase analítica do laboratório. Como assegurar a qualidade na prática. Vol. 1. 10.ed. Rio de Janeiro: ControlLab, 2010. p.39-63.
17. CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). EP06A evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: a statistical approach; approved guideline. CLSI Document EP06-A. 2003.
18. CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Interference testing in clinical chemistry; approved guideline. 2.ed. CLSI document EP07-A2. Wayne: CLSI, 2005.
19. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Medicamentos ICdBL. Resolução n. 899, 29 de maio de 2003, determina a publicação do “Guia para a validação de métodos analíticos e bioanalíticos”. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acessado em: 23 abr. 2016.
20. CLINICAL LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Urinalysis; approved guideline. 3.ed. CLSI document GP16-A3. Wayne: CLSI, 2009.
21. VELJOKOVIC K, RODRIGUEZ-CAPOTE K, BHAYANA V, PICKERSGILL R, BEATTIE J, CLARK L, ET AL. Assessment of a four hours delay for urine samples stored without preservatives at room temperatures for urinalysis. *Clin Biochem* 2012;45:856-8.
22. DOLSCHEID-POMMERICH RC, KLARMANN-SCHULTZ U, CONRAD R, STOFFEL-WAGNER B, ZUR B. Evaluation of the appropriate time period between sampling and analyzing for automated urinalysis. *Biochemia Medica* 2016;26(1):82.
23. BABLOK W, PASSING H. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983;21:709-20.
24. CHIEN TI, KAO JT, LIU HL, LIN PC, HONG JS, HSIEH HP, ET AL. Urine sediment examination: a comparison of automated urinalysis systems and manual microscopy. *Clin Chimica Acta* 2007;384:28-34.
25. CLINICAL LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). User protocol for evaluation of qualitative test performance; approved guideline. 2.ed. CLSI document EP12-A2. Wayne: CLSI, 2008.

11. Avaliação das Funções Renais pelo Exame de Urina: Função de Filtração Glomerular

DEPURAÇÃO

A capacidade de filtração glomerular é avaliada pela depuração de uma substância. Essa função exprime o volume de plasma que passa pelos glomérulos, tornando-o isento dessa substância, por unidade de tempo. Ela é expressa pelas unidades de volume (mL) e tempo (minuto).

Para que uma substância possa ser utilizada para a avaliação da filtração glomerular, ela deve atender a algumas condições, como manter nível plasmático constante, ser livremente filtrada e não ser adicionada nem retirada do filtrado por secreção ou reabsorção tubular. É desejável que essa substância tenha estabilidade química e possa ser dosada por metodologia prática e confiável.

O cálculo da depuração é realizado pela fórmula UV/P , sendo: U = concentração urinária da substância utilizada; V = volume urinário por unidade de tempo; P = concentração plasmática da substância utilizada.

As concentrações plasmática e urinária devem ser expressas nas mesmas unidades, e o volume urinário, referido com grande precisão em relação ao tempo de coleta.

Para que os resultados possam ser comparados, utiliza-se o procedimento de normalização e, de forma geral, o parâmetro utilizado é a superfície corpórea de $1,73 \text{ m}^2$. Por essa razão, na maioria dos laudos laboratoriais, observam-se dois resultados: um direto e outro após a correção para a superfície corpórea.

De inulina

Uma das substâncias que melhor atende a essas condições é a inulina, que apresenta como grande limitação o fato de ser uma substância exógena que

deve ser infundida intravenosamente para garantir concentração plasmática constante. Dadas as dificuldades operacionais aliadas a problemas analíticos, esse exame não é utilizado na prática laboratorial de rotina.

A Tabela 9 apresenta a média e o intervalo de referência para a filtração glomerular avaliada pela inulina, em diferentes faixas etárias, após a correção para a superfície corpórea padrão de 1,73 m².

TABELA 9 Média e intervalo de referência para a filtração glomerular avaliada pela inulina, em diferentes faixas etárias, corrigida para a superfície corpórea de 1,73 m².

Faixa etária	Filtração glomerular (mL/min/1,73 m ²)	
	Média	Intervalo
Recém-nascido	47	29-65
Até 28 dias	48	28-68
1 a 6 meses	77	41-103
1 a 2 anos	127	63-175
2 a 12 anos	127	85-165
Acima de 12 anos (homens)	130	88-175
Acima de 12 anos (mulheres)	120	86-147

De creatinina

A creatinina não apresenta todas as características para ser considerada uma substância ideal para a avaliação da filtração glomerular, mas apresenta algumas vantagens em relação à inulina: por ser uma substância endógena, não precisa ser infundida; mantém a concentração plasmática relativamente constante; tem boa estabilidade plasmática e urinária; as metodologias de dosagem são adequadas quanto a praticidade, custo e eficiência.

Dessa forma, quando a filtração glomerular está dentro dos limites de referência, a depuração de creatinina é praticamente superponível à da inulina, e, à medida que se instala a insuficiência renal, a secreção tubular torna-se mais significativa, podendo superestimar a filtração glomerular em 50 a 200% em relação à calculada pela inulina. Habitualmente, considera-se o intervalo de referência de 70 a 120 mL/min/1,73 m².

Para a realização do exame de depuração de creatinina, a urina deve ser coletada por determinado tempo, que pode ser de 24 horas, 12 horas ou períodos mais curtos, como de 2 horas.

Alguns cuidados devem ser tomados para reduzir as variações próprias desse tipo de prova:

- A exatidão em cronometrar o tempo de coleta de urina, uma vez que esse parâmetro será utilizado para o cálculo do volume urinário por minuto.
- O esvaziamento completo da bexiga, principalmente no primeiro e no último períodos de coleta, uma vez que o volume urinário será utilizado.
- Uma hidratação adequada do paciente durante todo o período de coleta de urina. A recomendação é que sejam administrados 20 mL/kg de peso corpóreo de água ao início da coleta de urina e, na sequência, fornecido ao paciente, periodicamente, volume de água equivalente ao volume de urina produzida no período. É fundamental evitar a perda de qualquer volume de urina.

Os intervalos de referência geralmente aceitos são de 85 a 125 mL/min para homens e de 75 a 115 mL/min para mulheres.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INKER LA, FAN L, LEVEY AS. Assessment of renal function. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive clinical nephrology*. 5.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015.
2. KASISKE BL, KEANE WF. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis, and renal biopsy. In: Brenner BM (ed.). *The kidney*. 6.ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000. p.1129-70.
3. LANDRY DW, BAZARI H. Approach to the patient with renal disease. In: Goldman L, Schafer AI (eds.). *Goldman-Cecil Medicine*. 25.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. MCPHERSON RA, BEN-EZRA J. Basic examination of urine. In: McPherson RA, Pincus MR (eds.). *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 22.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
5. POST TW, ROSE BD. Assessment of renal function: plasma creatinine; BUN; and GFR. In: Rose BD (ed.). *UpToDate* 9.1, 2001.

12. Avaliação das Funções Renais pelo Exame de Urina:

Estimativa de Taxa de Filtração Glomerular

DEFINIÇÃO DE eTFG

A estimativa da taxa de filtração glomerular (eTFG) é o resultado de um cálculo obtido a partir da concentração de creatinina sérica, da idade, do sexo e da etnia do paciente.

Desde 2014, o Ministério da Saúde do Brasil¹ recomenda que todos os laboratórios clínicos reportem a eTFG em todos os resultados de creatinina sérica. Embora seja apenas uma estimativa da TFG, ela fornece ao clínico uma avaliação melhor da função renal que a concentração de creatinina sérica, isoladamente. A medida formal/real da TFG, utilizando marcadores radioativos, contrastes radiológicos ou inulina, é um procedimento caro, demorado e restrito a poucos centros hospitalares e laboratórios de pesquisa.

Passos para a implantação da eTFG no laboratório clínico

1. Identificar o método para a análise de creatinina sérica usado no seu laboratório. Esta informação deve constar na bula dos kits utilizados. Os métodos mais comuns são os colorimétricos, que usam a reação do picrato alcalino (reação de Jaffe). Alguns laboratórios usam métodos enzimáticos, que são mais específicos para a creatinina. Existem vários métodos enzimáticos diferentes; cada um sofre influências diferentes de interferentes variados. Alguns raros centros de pesquisa fazem a dosagem por espectrometria de massas com diluição isotópica (*isotope dilution mass spectrometry* – ID-MS), que é o padrão-ouro, mas é caro e ainda não é um método passível de automação. Observação: caso o seu laboratório ainda não use duas ca-

sas decimais para expressar o resultado de creatinina, aproveite para iniciar este uso, passando a reportar valores, por exemplo, como 3,34 mg/dL ou 1,25 mg/dL em vez de 3,3 mg/dL ou 1,2 mg/dL.

2. Identificar se o seu método foi estabelecido com o uso de um calibrador rastreável a método ID-MS. Em 2006, o Laboratory Working Group (LWG), patrocinado pelo governo dos EUA, por meio do *National Kidney Disease Education Program* – National Institutes of Health (NKDEP – NIH),² criou os padrões calibradores para creatinina, mensurados pelo método de referência ID-MS. Esses calibradores (creatinina em soro congelado = NIST SRM967) foram disponibilizados para os fabricantes dos diversos métodos de ensaios de creatinina calibrarem seus ensaios, adequando-os e tornando-os “rastreáveis a ID-MS”. Alguns fabricantes não incluem em sua bula a informação sobre o calibrador do teste. Grandes empresas multinacionais, em geral, apresentam essa informação em sua bula. Pode-se obtê-lo junto ao fabricante/vendedor de seu *kit* para creatinina. Qualquer método de determinação da creatinina pode ter a sua calibração classificada de duas formas, de acordo com o método usado:
 - Métodos com calibradores não rastreáveis aos métodos de referência ID-MS: são métodos não adequadamente calibrados, isto é, não rastreáveis ao ID-MS; em geral, produzem valores, pelo menos, 10% acima do valor real. Este é o caso de alguns métodos colorimétricos (reação de Jaffe original com desproteinização e com leitura em ponto final ou em dois pontos; Jaffe cinético modificado [sem desproteinização]); ou alguns métodos enzimáticos.
 - Métodos com calibradores rastreáveis aos métodos de referência ID-MS: são métodos assim calibrados que produzem resultados de creatinina mais próximos ao valor real. Vários fabricantes, tanto multinacionais como nacionais, já alteraram os seus métodos para calibrá-los contra o método de referência. Tanto métodos colorimétricos (reação de Jaffe, modificado ou não) quanto enzimáticos podem ter calibração rastreável a ID-MS. Recomenda-se, sempre que possível, a escolha de um método rastreável a ID-MS.
3. Estabelecer qual fórmula usar para o cálculo da estimativa da filtração glomerular (eTFG) em adultos (> 18 anos), de acordo com o seu método (item 2). Existem várias fórmulas para estimar a TFG. A fórmula CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) é a recomendada pela tarefa em doenças renais crônicas da International Federation of Clinical

Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC-WASPaLM), formada pela Associação de Química Clínica Internacional e pelas Sociedades Mundiais de Patologia/Medicina Laboratorial, respectivamente.³ A fórmula CKD-EPI produz valores mais exatos e precisos que as fórmulas MDRD (*modification of diet in renal disease*) e Cockcroft-Gault. Além disso, o uso da eTFG se mostrou superior à depuração de creatinina em amostras de urina de 24 horas, quando comparado ao método de referência, que é a depuração de inulina. A depuração de creatinina só é superior à eTFG quando a produção basal de creatinina é anormal (alterações de massa muscular, como ocorre em indivíduos amputados, paraplégicos, malnutridos ou com dieta vegetariana ou com suplementos). Entretanto, a fórmula CKD-EPI não deve ser usada em laboratórios com métodos não adequadamente calibrados (métodos não rastreáveis à ID-MS):

- Fórmula não rastreável à ID-MS, para os laboratórios que usam métodos com calibradores não rastreáveis à ID-MS. Fórmula MDRD 4v com um fator de correção “186”: eTFG (mL/min/1,73 m²) = 186 × (creatinina sérica)^{-1,154} × (idade)^{-0,203} × (0,742 se mulher) × (1,212, se indivíduo dos EUA de origem africana, considerado etnia negra em outras localidades).
- Fórmula rastreável à ID-MS, para os laboratórios que usam métodos com calibradores rastreáveis à ID-MS. A fórmula CKD-EPI apresenta oito variações de acordo com etnia, sexo e creatinina sérica dosada maior ou menor que 0,7 mg/dL (para mulheres) ou 0,9 mg/dL (para homens).

Fórmula CKD-EPI – Negros

Mulheres com creatinina ≤ 0,7 mg/dL	eTFG = 166 × (Scr/0,7) ^{-0,329} × (0,993) ^{idade}
Mulheres com creatinina > 0,7 mg/dL	eTFG = 166 × (Scr/0,7) ^{-1,209} × (0,993) ^{idade}
Homens com creatinina ≤ 0,9 mg/dL	eTFG = 163 × (Scr/0,9) ^{-0,411} × (0,993) ^{idade}
Homens com creatinina > 0,9 mg/dL	eTFG = 163 × (Scr/0,9) ^{-1,209} × (0,993) ^{idade}

Fórmula CKD-EPI – Brancos ou outros

Mulheres com creatinina ≤ 0,7 mg/dL	eTFG = 144 × (Scr/0,7) ^{-0,329} × (0,993) ^{idade}
Mulheres com creatinina > 0,7 mg/dL	eTFG = 144 × (Scr/0,7) ^{-1,209} × (0,993) ^{idade}
Homens com creatinina ≤ 0,9 mg/dL	eTFG = 141 × (Scr/0,9) ^{-0,411} × (0,993) ^{idade}
Homens com creatinina > 0,9 mg/dL	eTFG = 141 × (Scr/0,9) ^{-1,209} × (0,993) ^{idade}

A equação CKD-EPI também pode ser representada em uma única fórmula:

$$e\text{TFG} = 141 \times \text{mín}(\text{Cre}/\kappa, 1)^\alpha \times \text{máx}(\text{Cre}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} \times 1,018 \\ [\text{se mulher}] \times 1,159 [\text{se negro}]$$

em que: Cre = creatinina sérica; $\kappa = 0,7$ mg/dL para mulheres e $0,9$ mg/dL para homens; $\alpha = 0,329$ para mulheres e $0,411$ para homens; mín = mínimo de Cre/ κ ou 1; máx = máximo de Cre/ κ ou 1.

Observação: negros = definição de acordo com a publicação original,⁴ isto é, indivíduo dos EUA de origem africana, considerado etnia negra em outras localidades.

- Fórmulas eTFG em crianças (< 18 anos) para métodos ID-MS calibrados. Para implantar a estimativa da TFG em crianças, o recomendado é o uso da fórmula de Schwartz simplificada (à beira do leito),⁵ já atualizada para os novos métodos calibrados contra ID-MS: eTFG = $0,413 \times [\text{Altura (cm)}/\text{Creatinina sérica (mg/dL)}]$.
- Fórmulas eTFG em crianças (< 18 anos) para métodos não ID-MS calibrados. Para métodos não calibrados contra calibradores rastreáveis ao método ID-MS, pode-se usar a fórmula de Counaham & Barratt:⁶ eTFG = $0,43 \times [\text{Altura (ccm)}/\text{Creatinina sérica (mg/dL)}]$.

OBSERVAÇÕES/LIMITAÇÕES

1. Etnia: a etnia do paciente não se encontra disponível na grande maioria dos laboratórios, e acrescentar essa informação poderia criar um constrangimento, inclusive com implicações jurídicas. Além disso, a definição de etnia foi originalmente estabelecida nos EUA com pacientes classificados como caucasianos ou norte-americanos africanos. Esses padrões étnicos não são característicos da população brasileira, mas podem ser usados como referência. Alguns laboratórios optam por relatar ambos os resultados. Outros laboratórios não fazem correção para a etnia negra, dadas as características peculiares da população brasileira que dispensam tal correção. Alguns laboratórios usam uma ampla faixa de resultados, incluindo desde o valor para negros até para caucasianos. Recomenda-se relatar ambos os valores (negros e brancos), deixando a escolha ao clínico.

2. Relato de valores de eTFG maiores que 90 mL/min/1,73 m²: não se deve relatar valores numéricos de um resultado de eTFG acima de 90 mL/min/1,73 m². Por exemplo: em vez de relatar “98 mL/min/1,73 m²”, “> 90 mL/min/1,73 m²”. Valores acima de 90 mL/min/1,73 m² provêm de dosagens de baixos valores de creatinina, em que a incerteza do resultado (+/- 30%) aumenta muito e o erro no valor analisado é ampliado no valor calculado da eTFG.
3. Aproximar resultados de eTGF: os resultados do cálculo da eTFG devem ser arredondados para o número inteiro mais próximo. Por exemplo: não relatar 32,5 mL/min/1,73 m², e sim 32 mL/min/1,73 m².
4. Unidades: para adultos, a unidade usada é mL/min/1,73 m². Exemplo: 62 mL/min/1,73 m². Essa unidade deriva de uma área de superfície corpórea média (1,73 m²), isto é, os resultados correspondem à eTFG calculada para um indivíduo com esta área de superfície corpórea média. Lembrar que os resultados da eTFG são muito próximos daqueles da TFG real quando a área de superfície corpórea do paciente for próxima dessa média. Como consequência, indivíduos com áreas muito diferentes desta média (obesos ou desnutridos) terão resultados da eTFG (cálculo da estimativa da TFG) mais distantes da TFG real. Para crianças, a unidade do resultado é “mL/min”, isto é, não é um resultado corrigido para uma área de superfície corpórea média, mas um resultado individual da eTFG (presumindo que a altura individual se correlaciona com a função renal individual).
5. Altura: no caso de crianças, as fórmulas preconizam o uso da altura, e não o peso da criança. Portanto, essa informação deve ser obtida junto ao paciente ou ao responsável e, idealmente, constar no resultado. Alguns laboratórios optam por incluir uma observação no laudo, dizendo que este dado foi “informado pelo paciente ou seu responsável”.
6. Artigos de referência: ao relatar a eTFG, informar sempre a fórmula usada, por exemplo, o “método”. Caso desejar, incluir a referência científica:
 - Fórmula CKD-EPI: Levey AS *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 150:604-612, 2009.⁵
 - Fórmula MDRD 4v: National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1-S266, 2002. (suppl 1). [Disponível em: www.kdoqi.org].⁷
 - Fórmula de Schwartz à beira do leito: *J Am Soc Nephrol.* 20: 629-37, 2009.⁸
 - Fórmula de Counaham & Barratt: *Arch Dis Child.* 51:875-8, 1976.⁶

7. Qualidade das dosagens de creatinina: é importante que o laboratório meça e conheça a qualidade dos seus ensaios de creatinina. As recomendações para o desempenho dos ensaios de creatinina foram publicadas em 2006.⁴ De acordo com a variabilidade biológica, o erro total máximo aceitável deveria ser 11,4%, entretanto, pelo fato de o teste ter grande imprecisão (CV%), o CV% máximo aceitável foi definido como CV% < 8% e o viés (inexatidão) máximo aceitável foi definido como < 5%, em concentrações de creatinina acima de 1 mg/dL. Portanto, o laboratório deve conhecer sua imprecisão (CV%), por meio de testes de reprodutibilidade, e o seu viés (inexatidão), pelo uso de controles externos (testes de proficiência), calculando assim o seu erro total (objetivo ET < 10%).
8. Valores referenciais – adultos: os valores de referência para adultos saudáveis são: acima de 90 mL/min/1,73 m². Convém lembrar que há uma diminuição fisiológica da TFG com a idade. Pacientes com mais de 40 anos perdem, em geral, perto de 1 mL/min da TFG por ano, em virtude das perdas de néfrons como parte do processo de envelhecimento. Portanto, não se pode assumir sempre que uma eTFG menor do que 60 mL/min/1,73 m² seja indicativo de doença renal crônica (DRC) para pacientes com mais de 70 anos. Assim, de um idoso de 80 anos pode-se esperar uma eTFG de 45 a 50 mL/min/1,73 m². A Tabela 10 apresenta os valores referenciais e o estadiamento segundo o KDIGO 2013⁹ para indivíduos adultos, e a Tabela 11 apresenta os valores referenciais e o estadiamento segundo o KDIGO 2013 para crianças e adolescentes, segundo NKF-K/DOQI.¹⁰

TABELA 10 Valores referenciais e estadiamento, segundo o KDIGO 2013, para indivíduos adultos.⁹

Normal	> 90 mL/min × 1,73 m ²	Estádio G ₁
Redução discreta	89-60 mL/min × 1,73 m ²	Estádio G ₂
Redução discreta-moderada	59-45 mL/min × 1,73 m ²	Estádio G _{3a}
Redução moderada-grave	44-30 mL/min × 1,73 m ²	Estádio G _{3b}
Redução grave	29-15 mL/min × 1,73 m ²	Estádio G ₄
Falência renal	< 15 mL/min × 1,73 m ²	Estádio G ₅

TABELA 11 Valores referenciais e estadiamento, segundo o KDIGO 2013, para crianças e adolescentes, segundo NKF-K/DOQI.¹⁰

Idade (sexo)	TFG média ± DP (mL/min/1,73 m ²)
1 semana	41 ± 15
De 2 a 8 semanas	66 ± 25
De 8 semanas a 2 anos	96 ± 22
De 2 a 12 anos	133 ± 27
De 13 a 21 anos (sexo masculino)	140 ± 30
De 13 a 21 anos (sexo feminino)	126 ± 22

Até 12 anos de idade, os intervalos de referência são os mesmos, independentemente do sexo da criança; como, a partir dos 12 anos de idade, os valores são próximos aos do adulto, pode-se, a partir desta idade, empregar os mesmos intervalos dos adultos.

Sugestão para relato de valores de referência para crianças (em mL/min/1,73 m²):

- Até 1 semana: 41 ± 15.
- De 2 a 8 semanas: 66 ± 25.
- De 8 semanas a 2 anos: 96 ± 22.
- Acima de 2 anos: acima de 60.

QUANDO NÃO USAR eTFG

1. Idade: não usar as fórmulas de adultos (CKD-EPI ou MDRD 4v) para crianças ou adolescentes (< 18 anos). Não usar a fórmula MDRD 4v em idosos com mais de 70 anos. Se necessário, incluir ressalva no laudo.
2. Hospitalizados: indivíduos com concentrações de creatinina instáveis, pacientes hospitalizados, com sérias condições mórbidas (em particular pacientes com insuficiência renal aguda). Nesses casos, se o sistema de informática não conseguir separar os internados de não internados, ainda assim é recomendável relatar para todos, inserindo uma observação de ressalva no laudo.
3. Produção de creatinina alterada: extremos de massa muscular (amputados; paraplégicos; fisiculturistas) ou indivíduos com dietas vegetarianas.
4. Desempenho do ensaio: quando o erro total for superior a 10%, os valores de eTFG produzirão um erro significativo.

IMPACTOS PREVISTOS

O uso desses cálculos deve produzir um estreitamento do contato entre o laboratório clínico e o colega que está assistindo o paciente. A classificação de DRC em estágios de filtração glomerular foi modificada em 2013,⁹ e muitos médicos não nefrologistas ainda não estão familiarizados com seu uso. Portanto, há grande chance de que o patologista clínico tenha que orientar seus colegas acerca de dúvidas, especialmente sobre quando referir o paciente ao nefrologista.

A diminuição da eTFG só configura DRC se a alteração persistir por 3 meses ou mais. A confirmação da diminuição da eTFG pode ser realizada por dosagem da cistatina C. Existem cálculos para eTFG a partir da cistatina C e a partir de creatinina + cistatina C. Entretanto, este teste ainda é caro e pouco difundido.

Um teste confirmatório de lesão renal e comumente associado à DRC é a pesquisa de proteinúria, persistente por mais de 3 meses. Pode ser feita em amostra isolada (ideal primeira urina da manhã), tanto com testes qualitativos (fitas reagentes para proteína total ou albumina) como com testes quantitativos: relação albuminúria/creatininúria [rAC], ou relação proteinúria/creatininúria [rP/C]). Como opção, pode-se usar amostras de 12 horas noturnas ou coleta de 24 horas.

A Diretriz KDIGO 2013⁹ recomenda a classificação da DRC a partir da eTFG e da relação albuminúria/creatininúria (rA/C) preferencialmente ou, como alternativa, pela proteinúria ou relação proteinúria/creatininúria (rP/C). Portanto, os dois testes laboratoriais (eTFG e rAC) devem ser avaliados conjuntamente para a classificação desses pacientes, em uma classificação tipo matriz: eTGF × rAC ou eTFG × rP/C (alternativamente, pela eTFG × Au ou eTFG × Pu).

RECOMENDAÇÕES DE ENCAMINHAMENTO E MONITORAMENTO POR NEFROLOGISTA

A Sociedade Brasileira de Nefrologia recomenda uma abordagem em conjunto com o nefrologista a partir do estágio 3 tardio (estágio 3b = TFG 30 a 44 mL/min) e considera imprescindível o encaminhamento a um nefrologista antes que a eTFG seja inferior a 30 mL/min (estágio 4 ou 5 da DRC), ou sempre que for identificada proteinúria e/ou albuminúria persistente (confirmada após 3 meses com método quantitativo), independentemente do estágio de DRC/TFG. A Figura 99 apresenta o prognóstico da DRC por categorias de eTFG e de albuminúria.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 37 p.: il. Disponível em: www.saude.gov.br/bvs.
2. MYERS GL, MILLER WG, CORESH J, FLEMING J, GREENBERG N, GREENE T ET AL. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006; 52(1):5-18.
3. INTERNATIONAL FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE (IFCC). Task Force on Chronic Kidney Disease (Integrated Project) – (TF-CKD). Disponível em: www.ifcc.org/executive-board-and-council/eb-task-forces/task-force-on-chronic-kidney-disease/.
4. LEVEY AS, STEVENS LA, SCHMID CH, ZHANG YL, CASTRO AF 3RD, FELDMAN HI ET AL. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-12.
5. SCHWARTZ GJ, WORK DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1832-43.
6. COUNAHAM R. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976; 51:875-8.
7. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1-S266. Disponível em: www.kdoqi.org.
8. SCHWARTZ GJ. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:629-37.
9. KDIGO 2012 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE. *Kidney Int* 2013; (Suppl 3).
10. HOGG RJ, FURTH S, LEMLEY KV, PORTMAN R, SCHWARTZ GJ, CORESH J ET AL. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003; 111(6 Pt 1):1416-21.
11. HORIO M, IMAI E, YASUDA Y, WATANABE T, MATSUO S. Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. *American Journal of Kidney Diseases* 2010; 56(1):32-8.
12. WANG X, ICHIHARA K, XU G, ITOH Y. Call for the use of a common equation for glomerular filtration rate estimation in East and South-East Asia. *Clinical Biochemistry* 2014; 47:1214-9.

13. Avaliação das Funções Renais pelo Exame de Urina:

Função Tubular

EM UM SIMPLES exame de urina, é possível suspeitar da existência de tubulopatia. A pesquisa de glicose na urina, por exemplo, quando positiva, chama a atenção para a possibilidade de diabetes melito, mas, na ausência de hiperglicemia concomitante, a presença de glicosúria é um indício de acometimento tubular proximal.¹

Outro indicador facilmente disponível é o pH urinário, que deve ser inferior a 6,5, ou seja, ácido, em urina coletada pela manhã, em jejum. Se a urina apresentar um pH persistentemente neutro ou alcalino, deve-se investigar um defeito tubular de acidificação. Um dos recursos utilizados para isso é a prova de acidificação urinária, realizada com a administração de cloreto de amônio. De modo geral, nas formas completas de acidose tubular renal distal, o pH urinário (medido com pHmetro, na segunda urina da manhã) após 12 horas de jejum mantém-se superior a 5,5 na vigência de acidose sistêmica (avaliada com realização de gasometria venosa na mesma ocasião); porém, quando há suspeita de formas incompletas, induz-se acidose com a ingestão de cloreto de amônio.²

Um indício de disfunção tubulointersticial que também pode ser observado no exame de urina é a densidade urinária anormal. Em um indivíduo adulto, a densidade costuma ser de, pelo menos, 1,020, o que corresponde a uma osmolaridade igual ou superior a 750 mOsm/kg, depois de uma noite sem ingerir líquidos. Se, após pelo menos 12 horas de restrição hídrica, valores inferiores aos citados forem observados, esse achado é sugestivo da ocorrência de um defeito de concentração urinária. Valores anormalmente baixos de osmolaridade urinária, após restrição hídrica, são vistos em situações de diabetes insípido

central ou nefrogênico. Nessas condições, pode-se lançar mão, também, do teste de concentração urinária com desmopressina. Vale lembrar que nefropatias crônicas também se acompanham de déficit de concentração urinária, principalmente as que apresentam comprometimento tubulointersticial.²

Além do exame de urina de rotina, da dosagem de aminoacidúria, da realização de testes de concentração e acidificação urinárias, a avaliação de sódio, potássio, cálcio, fósforo, magnésio, bicarbonato, cloro e dos cálculos de frações de excreção de alguns dos analitos citados, assim como do ânion *gap*, pode-se dizer que a dosagem de proteínas de baixo peso molecular constitui-se em recurso muito importante para a detecção de distúrbios tubulares renais, em particular em caso de acometimento de túbulo proximal.

DOSAGENS DE PROTEÍNAS DE BAIXO PESO MOLECULAR NA URINA

As proteínas com pesos moleculares inferiores a 40 kDa estão presentes apenas em baixas concentrações no sangue de indivíduos saudáveis. Tais proteínas parecem passar a barreira glomerular de modo relativamente fácil, sendo a maior parte delas reabsorvida pelos túbulos renais, de modo que apenas uma pequena fração é excretada na urina final.³

A determinação de proteínas de baixo peso molecular na urina tem sido utilizada com o objetivo de avaliar a lesão tubular, e métodos sensíveis e precisos tornaram-se disponíveis para tanto. Esses testes baseiam-se no fato de as células tubulares proximais reabsorverem quase totalmente as proteínas de baixo peso molecular filtradas, como: beta-2-microglobulina (beta-2M), proteína transportadora de retinol (RBP), lisozima, RNase pancreática,⁴ alfa-1-microglobulina⁵ e cadeias leves de imunoglobulinas.^{6,7} Também tem sido examinada a liberação para a urina de enzimas de origem tubular,⁴ como N-acetil-beta-D-glucosaminidase (enzima encontrada nos lisossomos do túbulo proximal), alanina-aminopeptidase, fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase (localizada na membrana da borda em escova) e glutationaltransferase, cuja forma alfa localiza-se nas células tubulares proximais e a forma π , nas células epiteliais de túbulos distais e dutos coletores;⁸ quando as células tubulares são lesadas, elas liberam essas enzimas cujas atividades, então, aumentam na urina.⁹ As enzimas lisozima e RNase, por sua vez, como a RBP e a beta-2M, são quase livremente filtradas pelos glomérulos e quase completamente reabsorvidas e catabolizadas pelas células tubulares proximais.

Beta-2-microglobulina

A beta-2M sérica é proveniente do *turnover* da membrana celular e integra o complexo maior de histocompatibilidade classe I nas membranas de todas as células. É um polipeptídeo pequeno de cadeia única com PM de 11,8 kDa.¹⁰

Apenas uma pequena quantidade de beta-2M pode ser detectada na urina sob condições fisiológicas normais. Assim, os níveis séricos e urinários, respectivamente, de beta-2M refletem as funções dos glomérulos e dos túbulos proximais.¹⁰

A determinação de beta-2M na urina vem sendo utilizada para detecção de dano tubular há muitos anos, mas a sua instabilidade em urina ácida não a qualifica como particularmente adequada para um teste de triagem;⁴ isso se constituiu em desvantagem e várias outras proteínas de baixo peso molecular foram sendo analisadas com esse fim.

De qualquer forma, vários autores consideram que a determinação urinária de beta-2M é sensível para detecção de lesão tubular.¹⁰

Proteína transportadora de retinol – RBP

A RBP foi identificada ainda na década de 1960.¹¹ Ela é a proteína de transporte da vitamina A no plasma humano. Trata-se de uma proteína pequena, com 182 aminoácidos e três pontes dissulfeto,¹² peso molecular de 21 kDa¹³ e motilidade alfa-1 na eletroforese.¹⁴ É sintetizada em hepatócitos (e possivelmente em outros tecidos),¹⁵ nos quais recebe uma molécula de retinol, transportando-o do fígado para os tecidos epiteliais. No plasma, aproximadamente 90% dessa proteína liga-se à pré-albumina, formando um complexo^{12,16} que lhe confere a vantagem fisiológica de reduzir sua eliminação pelo rim.¹² A proteína, livre ou complexada com pré-albumina (RBP-PA), é reconhecida pelo receptor de retinol em membranas celulares; tais receptores expressam-se nas células que necessitam de vitamina A.¹⁶ Após o retinol ser liberado para os tecidos-alvo, a RBP sofre uma modificação conformacional, que reduz sua afinidade pela pré-albumina e é rapidamente eliminada do plasma por filtração glomerular; nas células do túbulo renal proximal, sofre endocitose e é degradada.¹⁵

No que se refere ao manuseio renal de RBP, sabe-se que, em condições normais, o glomérulo filtra a RBP plasmática livre e retém a pré-albumina e o complexo RBP-PA. A RBP filtrada é reabsorvida pelas células tubulares proximais. As células renais obtêm, então, retinol da RBP, e não da RBP-PA.¹⁵ Há relatos de que a maior parte da RBP na urina encontra-se livre.¹³

A excreção de proteínas de baixo peso molecular aumenta quando a função tubular renal se encontra deficiente. O manuseio renal de RBP livre é semelhante àquele da beta-2M. Ambas as proteínas são reabsorvidas pelo túbulo proximal com alta eficiência. Muito provavelmente, a reabsorção tubular das duas proteínas é um processo saturável, com um limiar que corresponde a uma capacidade máxima de transporte. O valor desse limiar é, até o momento, desconhecido, o que torna difícil a interpretação de RBP urinária elevada em pacientes com taxa de filtração glomerular diminuída. Além disso, a reabsorção dessas duas proteínas atinge a saturação no mesmo nível de déficit de filtração glomerular.

Um mecanismo comum às duas é provavelmente responsável pela captação renal de beta-2M e RBP livre. Essa conclusão é reforçada por estudos experimentais que mostram uma competição entre beta-2M e RBP no que diz respeito à sua captação por rins de rato.¹³

Uma das grandes vantagens da dosagem urinária da RBP em relação à da beta-2M é a sua estabilidade em urina ácida, não requerendo precauções especiais na coleta da amostra de urina.^{4,13} Também favorável à utilização da RBP é o fato de que seus níveis no sangue elevam-se em poucas situações, entre as quais a insuficiência renal crônica^{13,17} ou aguda¹⁸ e o uso de fármacos anticonvulsivantes, como difenil-hidantoína e fenobarbital.¹⁹ No que tange aos níveis urinários da RBP, há relatos de que eles se elevam após administração recente de Haemacell (por inibição da reabsorção tubular de proteínas de baixo peso molecular), na gravidez²⁰ e em doenças febris;²¹ por sua vez, a redução de seus níveis só é esperada em caso de doença hepática grave.¹⁸

Estudos sobre o comportamento da RBP urinária já foram publicados, contemplando as mais diversas situações, como indivíduos normais,²² pacientes com nefropatia induzida por medicamentos (analgésicos, aminoglicosídeos) e com intoxicação por metais pesados (cádmio, arsênico), pacientes tratados com lítio,^{23,24} necrose tubular aguda por rabdomiólise ou nefrotoxicidade por várias substâncias,²⁵ crianças com tubulopatias proximal e distal,²⁶ pacientes com insuficiência renal crônica¹³ e com diabete melito,²⁷ insuficiência cardíaca crônica,²⁸ lúpus eritematoso sistêmico,²⁹ síndrome nefrótica³⁰ e em várias glomerulopatias.^{31,32}

APLICAÇÕES CLÍNICAS DAS DOSAGENS URINÁRIAS DE PROTEÍNAS DE BAIXO PESO MOLECULAR

A contribuição das lesões tubulointersticiais para a progressão das doenças renais tem sido bastante valorizada por muitos investigadores³³⁻³⁵ desde a dé-

cada de 1960, quando diversos estudos³⁶ demonstraram uma boa correlação entre elevação dos níveis séricos de creatinina e a gravidade do acometimento tubulointersticial.³⁷

Com o uso de vários modelos experimentais, tem-se mostrado que a excessiva reabsorção pelas células tubulares próximas de proteínas anormalmente filtradas altera a regulação da expressão de diversos genes ligados a ações vasoativas e inflamatórias, com conseqüente liberação para o interstício de substâncias que desencadeiam infiltração inflamatória intersticial, proliferação de fibroblastos e fibrose. Além disso, demonstrou-se mais recentemente que não apenas a quantidade, mas também a qualidade da proteinúria pode contribuir para o desenvolvimento da disfunção tubulointersticial.³⁸

Em face de sua aplicabilidade prática nesse contexto, estudos utilizando RBP e outras proteínas de baixo peso molecular, como marcadores de disfunção tubular proximal em glomerulopatias, tornaram-se de particular interesse na busca do teste mais confiável e adequado para tal fim.^{39,40}

Mastroianni Kirsztajn et al.,³¹ em estudo desenvolvido no Setor de Glomerulopatias da Unifesp, avaliaram pacientes com síndrome nefrótica antes e aproximadamente 2 meses após o início do tratamento com corticosteroide e, com menor frequência, outros medicamentos imunossupressores, por meio de determinações urinárias de RBP. Indivíduos com doença de lesões mínimas e glomerulosclerose segmentar e focal que tinham níveis urinários de RBP normais pré-tratamento revelaram-se, de modo geral, responsivos ao esquema instituído, confirmando o valor do marcador no sentido de prever a resposta ao tratamento. Esse estudo demonstrou que a chance de um paciente com uma doença do complexo lesões mínimas-glomerulosclerose segmentar e focal e RBP urinária pré-tratamento igual ou superior a 1 mg/L ser resistente a corticoterapia era 30 vezes superior ao dos indivíduos com níveis abaixo de 1 mg/L, e a chance seria ainda mais elevada se considerados os níveis de RBP determinados durante o tratamento. Esses dados indicam que a determinação de RBP em pacientes nefróticos adiciona informações que podem ser muito úteis no seu acompanhamento e na tomada de decisão antes e durante o tratamento.

Em outro estudo dos mesmos autores, foram avaliados, prospectivamente, os níveis urinários de RBP em 238 pacientes com diferentes glomerulopatias e correlacionados com a progressão da doença.³² Quando possíveis fatores prognósticos foram avaliados nesse grupo de pacientes, a análise multivariada identificou que apenas níveis iniciais elevados de creatinina sérica, reconhe-

cidamente um indício de mau prognóstico em doenças glomerulares, e RBP urinária eram variáveis independentes capazes de prever perda de função renal. Seguindo-se, por até 10 anos, 149 pacientes, concluiu-se que níveis urinários elevados de RBP poderiam identificar os pacientes que progrediriam com perda de função renal (definida como dobrar a creatinina sérica) e que níveis superiores a 1 mg/L eram indicadores eficientes e independentes de mau prognóstico. Esse marcador foi capaz de prever a evolução quando a taxa de filtração glomerular (medida inclusive pela depuração de creatinina) ainda estava na faixa da normalidade.

Os testes laboratoriais para determinação de proteínas de baixo peso molecular são de execução relativamente simples e adicionam informação importante e aplicável na prática clínica.^{31,32} A determinação urinária desses marcadores é útil no diagnóstico das tubulopatias “isoladas” propriamente ditas, ou seja, dissociadas de um acometimento glomerular, e na detecção do comprometimento tubular que se associa a glomerulopatias. Entre as primeiras, destaca-se a síndrome de Fanconi, que é uma tubulopatia proximal complexa.

Metodologias para dosagens de algumas dessas proteínas de baixo peso molecular já estão bem definidas³⁹ e disponíveis para uso rotineiro.

Mais recentemente, foram iniciados estudos com *kidney injury molecule -1* (KIM-1) e *Clara cell protein*,⁴⁰ que também podem ser usadas como marcadores de lesão tubular. Com o tempo e a ampliação dos estudos, essas e outras opções terão seu papel mais bem definido na avaliação de disfunções tubulares renais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MASTROIANNI KIRSZTAJN G, NISHIDA SK. Avaliação de função renal. In: Mastroianni Kirsztajn G. Diagnóstico laboratorial em nefrologia. São Paulo: Sarvier, 2009.
2. MASTROIANNI KIRSZTAJN G. Avaliação de função renal para o clínico. In: Ajzen H, Schor N. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da Unifesp-EPM – Nefrologia. 3.ed. Barueri: Manole, 2010.
3. PETERSON PA. Demonstration in serum of two physiological forms of the human retinol-binding protein. *Eur J Clin Invest* 1971;1:437-44.
4. BERNARD AM, VYSKOCYL A, MAHIEU P, LAUWERYS R. Assessment of urinary retinol-binding protein as an index of proximal tubular injury. *Clin Chem* 1987;33(6):775-9.
5. PENDERS J, DELANGHE JR. Alpha 1-microglobulin: clinical laboratory aspects and applications. *Clin Chim Acta* 2004;346:107-18.

6. BERNARD AM, MOREAU D, LAUWERYS R. Comparison of retinol-binding protein and β -2-microglobulin determination in urine for the early detection of tubular proteinuria. *Clin Chim Acta* 1982;126:1-7.
7. MASTROIANNI-KIRSZTAJN G, NISHIDA SK, PEREIRA AB. Are urinary levels of free light chains of immunoglobulins useful markers for differentiating between systemic lupus erythematosus and infection? *Nephron Clin Pract* 2008;110(4):c258-63.
8. SUNDBERG AGM, APPELVIST E-L, BÄCKMAN L, DALLNER G. Urinary π -class glutathione transferase as an indicator of tubular damage in the human kidney. *Nephron* 1994;67:308-16.
9. JUNG K, PERGANDE M, SCHIMKE E, RATZMANN KP, ILLUS A. Urinary enzymes and low-molecular-mass proteins as indicators of diabetic nephropathy. *Clin Chem* 1988;34(3):544-7.
10. ZENG X, HOSSAIN D, BOSTWICK DG, HERRERA GA, ZHANG PL. Urinary β 2-microglobulin is a good indicator of proximal tubule injury: a correlative study with renal biopsies. *J Biomark* 2014; Article ID 492838, 7 pages. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/492838>.
11. KANAI M, RAZ A, GOODMAN WS. Retinol-binding protein: the transport protein for vitamin A in human plasma. *J Clin Invest* 1968;47:2025-44.
12. CHEN WVI, JAMES HO, GLOVER J. Retinol transport proteins. *Biochem Soc Trans* 1986; 14(5):925-8.
13. BERNARD AM, VYSKOCYL A, MAHIEU P, LAUWERYS R. Effect of renal insufficiency on the concentration of free retinol-binding protein in urine and serum *Clin Chim Acta* 1988; 171(1):85-94.
14. SMITH FR, RAZ A, GOODMAN WS. Radioimmunoassay of human plasma retinol-binding protein. *J Clin Invest* 1970;49:1754-61.
15. GJOEN T, BJERKELUND T, BLOMHOF HK, NORUM KR, BERG T, BLOMHOF R. Liver takes up retinol-binding protein from plasma. *J Biol Chem* 1987;262(23):10926-30.
16. SANDBLOM P, AQVIST J, JONES TA, NEWCOMER ME, GUNSTEREN WF, TAPIA O. Structural changes in retinol binding protein induced by retinol removal. A molecular dynamics study. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;139(2):564-70.
17. GENTILE MG, FELLIN G, MANNA GM, D'AMICO G, TESTOLIN G, PORRINI M, ET AL. Vitamin A and retinol binding protein in chronic renal insufficiency. *Int J Artif Organs* 1988; 11(5):403-4.
18. BANKSON DD, RIFAI N, SILVERMAN LM. Serum retinol-binding protein and creatinine in onset of and recovery from acute renal failure. *Clin Chem* 1987;33(10):1942.
19. KOLOWSKI BW, TAYLOR ML, BAER MT, BLYLER EM, TRAHMS C. Anticonvulsant medication use and circulating levels of total thyroxine, retinol binding protein, and vitamin A in children with delayed cognitive development. *Am J Clin Nutr* 1987;46:360-8.
20. BEETHAM R, DAWNAY A, MENABAWY M, SILVER A. Urinary excretion of albumin and retinol-binding protein during normal pregnancy. *J Clin Pathol* 1988;41:1089-92.

21. DONALDSON MDC, CHAMBERS RE, WOOLRIDGE MW, WHICHER JT. Alpha1-microglobulin, beta2-microglobulin and retinol binding protein in childhood febrile illness and renal disease. *Pediatr Nephrol* 1990;4:314-8.
22. VAISBICH MH, NISHIDA SK, SILVA MS, GUIMARÃES FA, PEREIRA AB. Retinol binding protein urinary levels in a pediatric population: evolution according to age. *J Pediatr (Rio J)* 1999;75(2):105-11.
23. SMITH GC, WINTERBORN MH, TAYLOR CM, LAWSON N, GUY M. Assessment of retinol-binding protein excretion in normal children. *Pediatr Nephrol* 1994;8:148-50.
24. JENSEN HV, HOLM J, HEMMINGSEN L, THIESEN S, ANDERSEN J. Urinary excretion of albumin and retinol-binding protein in lithium-treated patients. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:375-8.
25. JENSEN HV, HEMMINGSEN L, HOLM J, CHRISTENSEN EM, AGGERNAES H. Urinary excretion of albumin and retinol-binding protein in lithium-treated patients: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:480-3.
26. LAPSLEY M, SANSOM PA, MARLOW CT, FLYNN FV, NORDEN AGW. Beta2-glycoprotein-1 (apolipoprotein H) excretion in chronic renal tubular disorders: Comparison with other protein markers of tubular malfunction. *J Clin Pathol* 1991;44(10):812-6.
27. CATALANO C, WINOCOUR PH, GILLESPIE S, GIBB I, ALBERTI KGMM. Effect of posture and acute glycaemic control on the excretion of retinol-binding protein in normoalbuminuric insulin-dependent diabetic patients. *Clin Sci* 1993;84(4):461-7.
28. ELLEKILDE G, HOLM J, EYBEN FE, HEMMINGSEN L. Above-normal urinary excretion of albumin and retinol-binding protein in chronic heart failure. *Clin Chem* 1992;38(4):593-4.
29. BEETHAM R, NEWMAN D. Urinary albumin and low molecular weight protein excretion in the nephrotic syndrome Sequential studies during corticosteroid treatment. *Ann Clin Biochem* 1992;29:450-3.
30. SESSO R, RETTORI R, NISHIDA S, SATO E, AJZEN H, PEREIRA AB. Assessment of lupus nephritis activity using urinary retinol-binding protein. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9(4):367-71.
31. MASTROIANNI KIRSZTAJN G, NISHIDA SK, SILVA MS, AJZEN H, PEREIRA AB. Urinary retinol-binding protein as a prognostic marker in the treatment of nephrotic syndrome. *Nephron* 2000;86(2):109-14.
32. KIRSZTAJN GM, NISHIDA SK, SILVA MS, AJZEN H, MOURA LA, PEREIRA AB. Urinary retinol-binding protein as a prognostic marker in glomerulopathies. *Nephron* 2002;90(4):424-31.
33. BÖHLE A, GISE H, MACKENSEN-HAEN S, STAK-JAKOB B. The obliteration of the postglomerular capillaries and the influence upon the function of both glomeruli and tubuli. *Klin Wochenschr* 1981;59:1043-51.
34. BÖHLE A, MACKENSEN-HAEN S, GISE H. Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney: a morphometric contribution. *Am J Nephrol* 1987;7:421-33.

35. VANGELISTA A, FRASCÀ GM, SEVERI B, BONOMINI V. Clinical factors in progressive renal damage: the role of interstitial fibrosis. *Am J Kidney Dis* 1992;17(Suppl. 1):62-4.
36. BÖHLE A, MACKENSEN-HAEN S, GISE H, GRUND KE, WEHRMANN M, BATZ C, ET AL. The consequences of tubulo-interstitial changes for renal function in glomerulopathies. A morphometric and cytological analysis. *Pathol Res Pract* 1990;186(1):135-44.
37. D'AMICO G. Tubulo-interstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of the renal damage. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 1):80-5.
38. BAZZI C, PETRINI C, RIZZA V, ARRIGO G, NAPODANO P, PAPARELLA M, ET AL. Urinary N-acetyl-b-glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;7:1890-6.
39. PEREIRA AB, NISHIDA SK, VIEIRA JGH, LOMBARDI MTFC, SILVA MS, AJZEN H, ET AL. Monoclonal antibody-based immunoenzymometric assays of retinol-binding protein. *Clin Chem* 1993;39(3):472-6.
40. MARTÍN-GRANADO A, VÁZQUEZ-MONCHOLÍ C, LUIS-YANES MI, LÓPEZ-MÉNDEZ M, GARCÍA-NIETO V. Determination of Clara cell protein urinary elimination as a marker of tubular dysfunction. *Pediatr Nephrol* 2009;24(4):747-52.

14. Avaliação das Funções Renais pelo Exame de Urina:

Acidificação e Concentração Urinária

AS FUNÇÕES TUBULARES também podem ser avaliadas laboratorialmente, conforme a capacidade renal em acidificar e concentrar a urina. Seus distúrbios são caracterizados por alterações na composição da urina final e por desvios na composição dos fluidos biológicos.

ACIDIFICAÇÃO URINÁRIA

A capacidade dos rins de acidificar adequadamente a urina pode ser avaliada pela determinação do pH urinário após jejum de 12 horas. Nessas condições, o pH deve ser inferior a 5,5 para afastar a existência de acidose tubular renal do tipo distal.

A medida da reabsorção de bicarbonato, corrigida pela filtração glomerular, é outro procedimento que permite estudar a habilidade de acidificação proximal, uma vez que a maior parte do bicarbonato é reabsorvida pelo túbulo proximal. Em condições de normalidade, o bicarbonato não está presente na urina. Para realizar a prova, infunde-se uma solução de bicarbonato de sódio, 0,9 molar a 7,5%, com velocidade de 2 mL/minuto, por um período de 2 a 3 horas, para elevar a concentração do bicarbonato plasmático. Paralelamente, realiza-se a dosagem de bicarbonato urinário. Em indivíduos normais, o bicarbonato não é detectado na urina antes que a concentração plasmática atinja 26 mmol/L. Fração de excreção de bicarbonato acima de 15% é indicativa de defeito tubular.

A prova de sobrecarga oral com cloreto de amônio consiste em administrar NH_4Cl na dose de 100 mg/kg de peso corpóreo e coletar urina a cada hora, por um período de 5 horas. Uma amostra de sangue é coletada entre a 3ª e a 4ª hora para comprovar a acidose metabólica que a sobrecarga possivelmente tenha

ocasionado. Normalmente, o pH urinário está abaixo de 5,5 em pelo menos uma das amostras de urina.

O processo de acidificação urinária em túbulo distal pode ser avaliado pela infusão de 500 mL de uma solução de sulfato de sódio a 4%, em 1 hora, e coleta de urina nas 2 ou 3 horas seguintes. Nessas condições, a acidez titulável na urina deve elevar-se e o pH urinário atingirá valores abaixo de 5,5. Como alternativa, esta prova pode ser realizada administrando-se 40 a 80 mg de furosemida, por via oral, seguida da coleta de urina por igual período. Tanto o sulfato de sódio como a furosemida estimulam a acidificação urinária distal.

Acidose tubular renal (ATR)

É uma síndrome clínico-laboratorial caracterizada por acidose metabólica hiperclorêmica na ausência de insuficiência glomerular. Resulta de um conjunto de distúrbios tubulares, envolvendo a reabsorção de bicarbonato e/ou a excreção de hidrogênio.

As ATR são classificadas em quatro tipos distintos:

- ATR tipo I (distal).
- ATR tipo II (proximal).
- ATR tipo III (mista).
- ATR tipo IV.

As evidências laboratoriais das acidoses tubulares estão apresentadas na Tabela 12.

TABELA 12 Evidências laboratoriais das acidoses tubulares.

	ATR tipo I	ATR tipo II	ATR tipo III	ATR tipo IV
Potássio plasmático	Normal ou baixo	Normal ou baixo	Normal ou baixo	Elevado
pH urinário	Superior a 5,5	Inferior a 5,5	Superior a 5,5	Inferior a 5,5
Ânion <i>gap</i> urinário	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo ou positivo
Fração de excreção de bicarbonato	De 1 a 5%	Acima de 15%	De 5 a 15%	Abaixo de 5 ou 10%
Diferença entre a PCO ₂ urinária e plasmática	Inferior a 20 mmHg	Acima de 20 mmHg	Inferior a 20 mmHg	Inferior a 20 mmHg
Citratúria	Reduzida	Normal ou elevada	Normal ou reduzida	Normal ou reduzida
Nefrocalcinose	Frequente	Rara	Variável	Rara

Ânion *gap* urinário é o resultado da soma de sódio e potássio menos cloreto urinário, ou seja: ânion *gap* = [(Na + K) – Cl].

A fração de excreção de bicarbonato é obtida pela relação entre as concentrações de bicarbonato urinário e plasmático, corrigida pela taxa de filtração glomerular, e pode ser calculada de acordo com a fórmula:

$$\frac{(\text{HCO}_3^- \text{ urinário} \times \text{creatinina plasmática})}{(\text{HCO}_3^- \text{ plasmático} \times \text{creatinina urinária})} \times 10$$

A ATR tipo I deve ser considerada causa de nefrolitíase sempre que existir associação de cálculos contendo cálcio, nefrocalcinose medular, acidose metabólica, hipopotassemia, hiperclôremia e pH urinário elevado.

Algumas vezes, porém, esses fatores não estão todos presentes, caracterizando a ATR distal incompleta. Nessa situação, ocorre apenas acidose intracelular, e a concentração sérica de bicarbonato e pH sanguíneo são normais.

A hipercalciúria é decorrente do aumento da mobilização mineral óssea e da redução da reabsorção tubular de cálcio em nível de túbulo contornado distal. Concomitantemente, há menor excreção urinária de citrato.

O diagnóstico deve ser suspeitado nos pacientes que apresentarem amostras de urina em jejum persistentemente alcalinas, sem evidências de infecção urinária.

A sobrecarga ácida, ou a prova de acidificação urinária, é um teste indicado para diagnosticar essa situação. Consiste na administração de cloreto de amônio, por via oral, na dose de 100 mg/kg de peso corpóreo, e coleta de sangue e urina por um período subsequente de 3 a 4 horas, a cada hora. Se o pH não for inferior a 5,4 quando o bicarbonato sérico estiver abaixo de 20 mEq/L, caracteriza-se a ATR distal.

CONCENTRAÇÃO URINÁRIA

Osmolalidade

Os rins são capazes de adaptar o volume urinário às necessidades do organismo, promovendo maior ou menor reabsorção de água, formando urina concentrada e excretando solutos. A capacidade de concentração de urina está baseada na existência e na manutenção da hipertonicidade do interstício medular renal, associada aos níveis de hormônio antidiurético (HAD).

As medidas da densidade e da osmolalidade urinárias são utilizadas comumente como formas de avaliar a concentração urinária. Esta última é consi-

derada a medida clinicamente mais exata, entretanto a medida da densidade específica é de realização mais fácil.¹

Vale lembrar que a densidade específica da urina é a razão entre massa da amostra em relação à massa de igual volume de água destilada na mesma temperatura. Esta razão, para urina humana, em valores normais, é expressa como 1.003 a 1.035. Contribuem para este valor a ureia (20%), o cloreto de sódio (25%), os sulfatos e os fosfatos.

Os refratômetros baseiam-se na refração da luz de sólidos dissolvidos em líquido e são utilizados para medir a densidade específica. Eles compensam a temperatura entre 15 e 38°C e usam pequeno volume de amostra. A presença de proteinúria e glicosúria aumenta a densidade em 0,003 para cada g/dL.²

As tiras reagentes fazem a medida por meio da mudança do pKa de uma mistura de éter de polimetilvinil e ácido málico em razão do número de íons contidos na solução. As tiras medem aumentos de 0,005 na faixa de 1,000 a 1,030. Urinas alcalinas podem afetar o indicador do sistema nas leituras efetuadas visualmente, diminuindo a concentração. Entretanto, naquelas leituras efetuadas por analisadores, automaticamente há ajuste do pH e apresentam boa correlação com as medidas da refratometria.²

A osmometria³⁻⁵ é um termo aplicado para definir a metodologia laboratorial que visa a mensurar indiretamente a massa molecular de um composto desconhecido, pela determinação da força osmótica de uma solução. Para tal, empregam-se osmômetros capazes de mensurar o ponto de rebaixamento do congelamento ou a pressão de vapor de uma amostra biológica.⁵

Osmolalidade é definida como a medida do número de osmoles de soluto por quilograma de água; habitualmente, a concentração osmolal é expressa em miliosmóis por quilograma de água. A osmolalidade de uma solução não depende do tipo de partícula, mas do número de partículas dispersas.⁶

Não se dispondo de osmômetro, podem ser utilizadas fórmulas⁷ para inferir a osmolalidade urinária; entre elas, a equação mais utilizada para o cálculo é a seguinte:

Osmolalidade urinária calculada =

$$[2 \times \text{sódio urinário} + \text{potássio urinário}] + \frac{[\text{ureia nitrogenada urinária (UUN)}]}{2,8} + \frac{[\text{glicose urinária}]}{18}$$

sendo: osmolalidade urinária calculada = $m\text{Osm/kg H}_2\text{O}$; Na = mEq/L ou mmol/L ; K = mEq/L ou mmol/L ; ureia nitrogenada no sangue (BUN) = mg/dL ; ureia nitrogenada urinária (UUN) = mg/dL ; glicose = mg/dL ; etanol: mg/dL ; ureia sérica (mg/dL) = $\text{BUN (mg/dL)} \times 2,14$; ureia urinária (mg/dL) = $\text{UUN (mg/dL)} \times 2,14$.

As propriedades coligativas de interesse no laboratório clínico são: pressão osmótica aumentada, pressão de vapor diminuída (tonometria ou tonoscopia) e rebaixamento do ponto de congelamento (crioscopia).^{3,5} A medida da elevação do ponto de ebulição não é empregada em amostras clínicas por causa da presença de proteínas que podem sofrer desnaturação, o que implica mudanças na composição da amostra.

Os osmômetros, que se baseiam nos princípios higrométricos para a determinação da pressão de vapor, contêm sofisticados sistemas eletrônicos acoplados a um termopar para detectar a depressão do ponto de condensação da amostra.^{8,9} São mais utilizados em laboratórios pediátricos porque empregam volumes pequenos de amostra.^{10,11} Este tipo de osmômetro utiliza soluções-padrão para determinar a osmolalidade por comparação frente a uma amostra de valor desconhecido. Neles, a amostra é inoculada em um disco de papel e é enviada para uma câmara na qual é selada, alterando-se a umidade do ar neste local. A temperatura na qual a atmosfera é saturada com solvente pode ser medida por meio de um termopar no higrômetro. A pressão de vapor da amostra é diretamente proporcional à voltagem do termopar. Neste tipo de osmômetro, recomenda-se atentar para as seguintes variáveis: volume de amostra; tamanho e composição do absorvente do disco de amostra; tempo de aplicação entre a inserção da amostra e selagem da câmara; limpeza da câmara, mudanças na temperatura ambiente; e processo de calibração da dosagem. Uma crítica a esse método decorre do fato de não mensurar substâncias voláteis como etanol, metanol e isopropanol, prejudicando, assim, o cálculo do *gap* osmolal (diferença entre a osmolalidade sérica medida e a calculada).^{11,12}

A Tabela 13 apresenta as características de dois osmômetros que utilizam o princípio da depressão da pressão de vapor.

TABELA 13 Características de dois osmômetros que utilizam o princípio da depressão da pressão de vapor.

Fabricante	Modelo	Volume de amostra	Tempo de mensuração	CV (%)*
Wescor, Inc.	5520	10 mL	90 s	2,8
EliTechGroup, Inc.	Vapro	10 mL	60 s	1,6

*Dados de coeficiente de variação (CV) segundo relatório do ensaio de proficiência do College of American Pathologists (CAP survey) em amostras com valores dentro do intervalo de referência.

A temperatura do ponto de congelamento sofre uma depressão de 1,86°C para cada mol de partículas dissolvidas por quilograma de água. Considerando que a osmolalidade do sangue é de 285 mOsm/kgH₂O, o ponto de congelamento é de -0,53°C. Para que se obtenham medidas exatas, são necessários termômetros eletrônicos de elevada precisão e sensibilidade, para medir a temperatura da amostra, empregando-se para esta medida termistores (resistores térmicos) constituídos por misturas metálicas semicondutoras. A temperatura aferida pelo termistor é convertida a miliosmóis por kgH₂O e o resultado é mostrado no visor do analisador. Termômetros são utilizados para controlar o grau de resfriamento, a indução do congelamento e a medição do ponto de congelamento da amostra.^{8,10}

Pela simplicidade do método, a técnica mais empregada é a crioscopia. Cada propriedade de ligação exige unidades diferentes, porém utiliza-se a forma de mOsm/kgH₂O como unidade comum, sem a necessidade de fatores de conversão. O osmômetro de depressão do ponto de congelamento pode determinar diferenças de até 1 mOsm/kgH₂O.

Os equipamentos que utilizam o princípio do rebaixamento crioscópico^{8,10} são compostos por banho ou bloco de resfriamento termostaticamente controlado, mecanismo de agitação rápida, sondas térmicas sensíveis conectadas a um circuito que monitora a temperatura da amostra e um visor com cronômetro para curva de congelamento e mensuração do resultado definitivo.¹⁰ Após o banho e breve agitação, a amostra é resfriada a uma temperatura abaixo do seu ponto de congelamento. Quando resfriada adequadamente, torna-se instável neste estado, e uma agitação mecânica leva à cristalização. O calor de fusão liberado subitamente origina o aumento da temperatura da amostra até um platô; esse equilíbrio é exatamente o ponto de congelamento da solução que é inversamente proporcional à osmolalidade. Recomendam-se cuidados especiais na manipulação desse tipo de equipamento: padronização do volume

de amostra e espessura do copo de amostra, composição e volume do fluido, cuidados para evitar carreamento, como limpeza e enxágue das *probes* entre as diferentes amostras medidas (sobretudo entre plasma e urina).

A Tabela 14 descreve algumas características dos equipamentos de rebaixamento de ponto crioscópico mais representativos do mercado.

TABELA 14 Características de osmômetros que utilizam o princípio do rebaixamento crioscópico.

Fabricante	Modelo	Volume de amostra	Tempo de mensuração	CV (%)*
Advanced Instrument, Inc.	3D3	200 mL	120-180 s	1,4
Advanced Instrument, Inc.	3MOPlus	20 mL	60 s	1,4
Advanced Instrument, Inc.	3250	200-250 mL	120-180 s	1,4
Gonotec Products, GmbH	Osmomat3000	50 mL	60 s	2
Arkray, Inc.	Osmo Station OM 6060	200 mL	180 s	1

*Dados de coeficiente de variação (CV) segundo relatório do ensaio de proficiência do College of American Pathologists (CAP) em amostras com valores dentro do intervalo de referência.

Para que a dosagem de osmolalidade tenha resultados clinicamente representativos, recomenda-se que a amostra seja coletada seguindo um protocolo bem estabelecido, documentado e claramente explicado ao paciente, com controle efetivo de seu cumprimento pela equipe do laboratório clínico.¹³

Recomenda-se que as instruções de coleta de urina sejam entregues ao paciente em papel e/ou disponibilizadas eletronicamente no site do laboratório.¹⁴ Elas devem explicitar a higienização da região utilizando-se sabonete neutro, eliminando-se resíduos de cremes e/ou pomadas. A urina para este exame deva ser coletada em frasco sem conservantes.

A dosagem de osmolalidade urinária pode ser feita em amostras de urina isolada aleatória, urina de 12 ou 24 horas, com restrição hídrica durante o período da coleta. Caso a pessoa precise tomar alguma medicação, é permitida a ingestão de até 100 mL para essa finalidade. No caso de amostra de urina isolada, recomenda-se efetuar a coleta após restrição hídrica por 12 horas.¹⁴

A osmolalidade urinária varia em virtude das atividades diárias, da alimentação e do metabolismo corpóreo. Daí a importância de coletas de 12 ou 24 horas. As amostras aleatórias podem variar consideravelmente a concentração de analitos e raramente têm utilidade clínica. Recomenda-se que o laboratório forneça frascos para as coletas de urina de 24 horas, preferencialmente de plástico, inerte em relação à matriz biológica, com boca larga, adequados para conter o volume. Para mulheres, o ideal é não fazer o exame durante o período menstrual. Se necessário, avaliar a conveniência de utilizar tampão vaginal.

O material deve ser entregue até 24 horas depois do término da coleta, desde que mantido em local refrigerado entre 2 e 8°C, porque a sua estabilidade nessas condições não ultrapassa 24 horas. Amostras congeladas mantêm-se sem variações durante semanas. Não se recomenda a realização de exames radiológicos com contraste iodado endovenoso nas 72 horas que antecedem esse teste, pela presença de substâncias interferentes.¹³

A garantia da qualidade¹⁵ como parte desse sistema laboratorial é a base para a confiança nos resultados dos exames de osmolalidade. A preocupação da equipe do laboratório clínico com todas as fases do ciclo do exame se reflete na segurança do paciente e na agilidade na tomada de decisões clínicas. Os requisitos da fase pré-analítica envolvem desde a adequada indicação do exame de maneira racional, passando pelas orientações de coleta, coleta correta dos materiais biológicos, acondicionamento e transporte dentro do tempo da viabilidade das amostras até a recepção na área técnica.²

Ao introduzir essa nova tecnologia no laboratório, é recomendável que haja um planejamento da validação,¹⁶ e que esta seja realizada dentro de padrões previamente estabelecidos, mantendo-se a documentação comprobatória durante o uso do equipamento.¹⁷

Recomenda-se que todo osmômetro tenha um plano de manutenção preventiva atendendo às instruções do fabricante. Este deve envolver limpeza do equipamento pelo menos 1 vez/semana, descongelamento semanal do refrigerador (se o equipamento tiver refrigerador mecânico), lubrificação de acordo com as instruções do fabricante, troca anual do fluido do banho e limpeza periódica do termistor para os osmômetros de pressão de vapor.¹⁷

Dentro da área técnica, recomendam-se elaboração de procedimentos documentados com atividades parametrizadas, uso de material de controle e calibradores de boa procedência, calibrações executadas dentro do preconizado, uso de descartáveis e consumíveis recomendados pelo fabricante, uso de reagentes dentro da validade e desempenho comparável entre lotes distintos;

atividades imprescindíveis para que se obtenham resultados de qualidade na osmometria.¹⁵

Nas rotinas de medida da osmolalidade, recomenda-se que as calibrações sejam feitas no mínimo com 2 pontos, para determinar o intervalo analítico de medida. Importante ressaltar que o valor do calibrador difere conforme o tipo de amostra, ou seja, existe um calibrador específico para a urina e outro para a medida da osmolalidade em soro.

A aplicação de critérios para o controle interno da qualidade é imprescindível, sendo necessário definir a frequência da análise dos materiais de controle e os critérios de aceitação. Recomenda-se também que sejam conhecidos os níveis de precisão e as especificações analíticas de qualidade. Aceita-se o uso de dois níveis de materiais de controle, embora o ideal seja utilizar três níveis.¹⁸⁻²⁰

A participação nos programas de ensaios de proficiência²¹ visa a avaliar a exatidão do método em uso, por meio da comparação interlaboratorial. No Brasil, a ControlLab oferece um programa específico para as medidas da osmolalidade ao disponibilizar quatro rodadas ao ano. O College of American Pathologists (CAP) disponibiliza duas ou três rodadas ao ano, dependendo do perfil de analitos adquirido.

É imprescindível que a operação do equipamento seja realizada por pessoal capacitado, experiente e competente, seguindo as orientações do fabricante e sempre supervisionado por profissionais habilitados. Um programa de educação continuada deve ser implantado, envolvendo todos os analistas que realizam o procedimento de dosagem. Os valores críticos devem ser relatados ao médico assistente de imediato, visando à segurança do paciente.^{15,19,20}

O laudo deve ser claro, descrevendo valores de referência devidamente validados para a população-alvo.²² Não se observa diferença em relação a sexo ou idade nos valores de referência de osmolalidade urinária. Um indivíduo com função renal saudável em uma situação de excesso de ingestão de líquidos pode ter sua osmolalidade urinária variando de 800 a 1.400 mOsm/kgH₂O.²³ A Tabela 15 descreve os valores de referência comumente adotados em amostras de urina.

TABELA 15 Valores de referência para osmolalidade comumente adotados em amostras de urina.

Tipo de amostra	Idade	Valor de referência (mOsm/kgH ₂ O)
Urina	Amostra isolada	50-1.200
Urina	Amostra de 24 h	300-900

A osmolalidade urinária é empregada como prova da capacidade de concentração renal. Após 12 a 14 horas de restrição hídrica, um indivíduo sem comprometimento da função renal deve ser capaz de concentrar a urina pelo menos a 800 mOsmol/kg. A perda dessa função indica uma disfunção renal grave.^{24,25}

A regulação renal da acidificação dos líquidos corpóreos, do equilíbrio dos volumes de líquidos e da depuração de substâncias tóxicas do organismo é efetuada sob a influência de dois hormônios: a aldosterona e o hormônio anti-diurético (HAD). A secreção do HAD induzida pelos osmoceptores, a ingestão de água sob ação do hipotálamo e a fisiologia renal são responsáveis pelo equilíbrio das osmolalidades sérica e urinária. Entre os principais mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo desarranjo compartimental, encontram-se os distúrbios hidreletrolíticos. A compreensão desses distúrbios e de seus fatores e a proposta terapêutica somente tornam-se possíveis mediante ferramentas diagnósticas.²⁶ As mensurações das osmolalidades sérica e urinária são bons parâmetros para a análise de tais patologias.

Na suspeita de síndrome de secreção inapropriada de HAD, causa de hiponatremia associada à depleção de volume de fluidos extracelulares, observam-se aumento na natriurese, diminuição da osmolalidade sérica e da osmolalidade urinária.²⁷

A polidipsia primária, que se manifesta pela busca e ingestão excessiva de água, cursa com osmolalidades sérica e urinária diminuídas.²⁴

O diagnóstico do diabetes insípido nefrogênico pode ser confirmado por um simples e rápido teste de restrição hídrica, seguido da administração subcutânea de um análogo sintético da vasopressina. No teste de restrição hídrica, a osmolalidade urinária alcançada no máximo da desidratação nesses pacientes aumenta menos de 10% após a administração de vasopressina. Em geral, o tempo necessário para alcançar a osmolalidade urinária máxima varia entre 4 e 18 horas. O teste se inicia com medidas das osmolalidades plasmática e urinária.^{28,29}

A razão entre osmolalidade urina/soro, após 12 horas de restrição, tem como valor de referência de 3 a 4,7; nos pacientes com diabetes insípido, esse valor oscila de 0,2 a 0,7, mesmo após a restrição hídrica. Pode ser superior a 10 em pacientes portadores dessa doença com grave desidratação, nos quais a osmolalidade sérica pode ser superior a 320 mOsmol/kgH₂O.³⁰

A medida da osmolalidade pode contar com a presença de interferentes químicos e efeitos *in vivo* capazes de prejudicar a interpretação desses resultados.

Interferentes podem gerar dosagens urinárias diminuídas, como na presença de aceto-hexamida, demeclociclina, gliburida, sais de lítio, tolazamida, jejum prolongado e exercícios musculares.³¹

Nas situações em que houver glicosúria ou aumento de ureia urinária, pode ocorrer elevação das dosagens de osmolalidade urinária. Observa-se elevação na osmolalidade urinária na utilização de alguns agentes anestésicos durante a cirurgia, como carbamazepina, clorpropamida, ciclofosfamida, metalazona e vincristina.³²

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BUYS ROESSINGH AS, DRUKKER A, GUIGNARD JP. Dipstick measurements of urine specific gravity are unreliable. *Arch Dis Child* 2001;85:155-7.
2. CLSI. Urinalysis; Approved Guideline – Third edition. CLSI document GP16-A3. Wayne: Clinical and Laboratory Standard Institute, 2009.
3. DREES JC, WU AHB. Analytical techniques. In: Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE. *Clinical chemistry techniques, principles, correlations*. 6.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. p.160-3.
4. HAMMEL HT. Colligative properties of a solution-enhanced tension in the solvent gives rise to alterations in solution. *Science* 1976;192(4241):748-56.
5. SCOTT MG, LEGRYS VA, KLUTTS JS. Eletrólitos e gases sanguíneos. In: Burts CA, Ashwood EA, Bruns D. *Teitz fundamentos de química clínica*. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p.443-61.
6. ANDREWS FC. Colligative properties of simple solutions. *Science* 1976;194(4265):567-71.
7. KHAJURIA A, KRAHN J. Osmolality revisited- deriving and validating the best formula for calculated osmolality. *Clin Biochem* 2005;38:514-9.
8. YOON D, RATHOD NG, OH C, ASBELL PA. Precision and accuracy of TearLab osmometer in measuring osmolarity of salt solutions. *Curr Eye Res* 2014;39(12):1247-50.
9. MONEISHA G, ULRIKE S, ISABELLE J. In situ osmometry: validation and effect of sample collection technique. *Am Acad Optom* 2013;90(4):359-65.
10. ER TK. Effect of sample volume for the measurement of osmolality by using the Advanced 3250 osmometer. *Am J Emerg Med* 2008;26:1060-1.
11. KRAUT JA. Diagnosis of toxic alcohols: limitations of present methods. *Clin Toxicol* 2015;53(7):589-95.
12. KIM GH, HAN JS, KIM YS, JOO KW, KIM S, LEE JS. Evaluation of urine acidification by urine anion gap and urine osmolal gap in chronic metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis* 1996;27:42-7.
13. JOHNSON RB, HOCH H. Osmolality of serum and urine. In: *Standard methods of clinical chemistry*. Vol. 5. New York: Academic Press, 1965. p.159.

14. DIVISÃO DO LABORATÓRIO CENTRAL DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (DLC-HCFMUSP). Osmolalidade urinária. In: Manual de exames. Orientações, informações gerais, coletas e exames informatizados. Disponível em: <http://dlc.edm.org.br/portal/>. Acesso em: 3/4/2016.
15. MENDES ME, SUMITA NM. Gestão da qualidade. In: Mendes ME, Gartner MT, Sumita NM, Sánchez PB. Gestão por processos no laboratório clínico uma abordagem prática. São Paulo: EPR Editora, 2006. p.89-110.
16. MENDES ME, SUMITA NM. Controle de processo automatizado. In: Oliveira CA, Mendes ME. Gestão da fase analítica do laboratório como assegurar a qualidade na pratica. Vol. II. Rio de Janeiro: ControlLab, 2011. p.127-61.
17. MENDES ME, SUMITA NM. Gestão de equipamentos. In: Mendes ME, Gartner MT, Sumita NM, Sánchez PB. Gestão por processos no laboratório clínico uma abordagem prática. São Paulo: EPR, 2006. p.185-212.
18. CAMARINHA GC, MEDEIROS JUNIOR N, LOPES RM. Controle interno. In: Oliveira CA, Mendes ME. Gestão da fase analítica do laboratório como assegurar a qualidade na pratica. Vol. II. Rio de Janeiro: ControlLab, 2011. p.97-126.
19. WESTGARD JO. Statistical quality control procedures. Clin Lab Med 2013;33(1):111-24.
20. WESTGARD JO. Perspectives on quality control, risk management and analytical quality management. Clin Lab Med 2013;(33):1-14.
21. SÁ A, OLIVEIRA CA, BOTTINO L. Ensaio de proficiência. In: Oliveira CA, Mendes ME. Gestão da fase analítica do laboratório como assegurar a qualidade na prática. Vol. II. Rio de Janeiro: ControlLab, 2011. p.47-96.
22. DICQ – Sistema Nacional de Acreditação. Manual para acreditação do sistema de gestão da qualidade de laboratórios clínicos. 6.ed. Disponível em: http://acreditacao.org.br/wp-content/themes/dicq/pdfs/manual_dicq.pdf. Acesso em: 28/3/2016.
23. ANDRIOLO A. Concentração urinária. Rins e vias urinárias. In: Guia de medicina ambulatorial e hospitalar da Unifesp-EPM – Medicina Laboratorial. Barueri: Manole, 2008. p.250.
24. MOUNT DB. Fluid and electrolyte disturbances. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 19.ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015.
25. MOUNT DB, DuBOSE JR TD. Fluid and electrolyte imbalances and acid-base disturbances: case examples. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 19.ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015.
26. GOLDMAN L, AUSIELLO D. Distúrbios da homeostase e da água. Cecil Medicine. 23.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p.948-50.
27. ELLISON DH, BERL T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. New Engl J Med 2007; 356:2064-72.

28. Sterns RH. Disorders of plasma sodium - causes, consequences, and correction. *New Engl J Med* 2015;372:55-65.
29. ROCHA JL, FRIEDMAN E, BOSON WL, DEMARCO L. Diabetes insipidus nefrogênico: conceitos atuais de fisiopatologia e aspectos clínicos. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2000;44:290-9.
30. JULIAN L, SEIFTER MD. Integration of acid–base and electrolyte disorders. *New Engl J Med* 2014;371:1821-31.
31. YOUNG DA. *Effects of drugs on clinical laboratory tests*. 3.ed. Washington: AACCC Press, 1990. p.3-257.
32. NICOLL D, LU CM, PIGNONE M, MCPHEE SJ. *Manual de exames diagnósticos*. 6.ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. p.226-7.

15. Dosagens Bioquímicas em Amostras de Urina de 24 Horas

A **REALIZAÇÃO CORRETA** de qualquer exame laboratorial inclui procedimentos que antecedem a fase analítica propriamente dita e dizem respeito ao preparo do paciente, à coleta do material a ser analisado, à preparação, ao fracionamento e ao eventual armazenamento da amostra.

Na dependência do material utilizado e do exame a ser realizado, cuidados especiais de coleta e preservação da amostra devem ser tomados para que sejam evitadas variáveis significativas que possam comprometer a precisão e a exatidão dos resultados, independentemente da eficiência do método utilizado.

Especificamente em relação às dosagens realizadas em amostras de urina coletadas por períodos cronometrados, devem ser tomados alguns cuidados, entre os quais se destacam:

- Os que se referem ao paciente, como idade, sexo, oportunidade da coleta, possível presença de substâncias interferentes e estado clínico.
- Os que se referem à coleta e à amostra, por exemplo, volume coletado, tipo de amostra, se jato inicial, médio ou final, tempo de coleta, tipo de frasco e uso ou não de conservante químico.
- Os que se referem ao preparo da amostra, como obtenção de alíquota representativa, condições e tempo de transporte e armazenamento.
- Os que se referem à metodologia propriamente dita, em que se destaca a eventual presença de substâncias interferentes.

RACIONAL DO USO DE AMOSTRAS DE URINA DE 24 HORAS

A composição da urina final varia a cada momento, de forma significativa, na dependência da ingestão hídrica, da dieta e do estado metabólico do indivíduo. Além disso, uma série de substâncias normalmente presentes na urina e de interesse médico tem grande variabilidade na taxa de excreção, algumas apresentando ritmo circadiano. Essas características são responsáveis por algumas dificuldades e problemas práticos quanto à representatividade de uma amostra isolada em relação ao estado real ou mais frequente do paciente. Por essa razão, amostras coletadas por períodos mais longos, habitualmente de 24 horas, costumam ser preferidas às isoladas, sobretudo quando se pretende obter informações quantitativas por fornecerem resultados mais consistentes.

COLETA DE URINA DE 24 HORAS

Há algumas considerações importantes, mas de ordem geral, a serem feitas em relação à coleta de urina para exames laboratoriais, com a finalidade de serem evitados dificuldades e erros na interpretação dos resultados. Deve-se ter em mente que a maioria das discrepâncias observadas entre resultados dos testes quantitativos em amostras de urina de 24 horas decorre de problemas relacionados com a coleta e/ou preservação da amostra, ou seja, da fase pré-analítica. Entre eles, destacam-se a perda de volume, a marcação incorreta do tempo de coleta e a preservação inadequada (temperatura e/ou pH).

Sempre que possível e a critério médico, o uso de medicamentos deve ser descontinuado por um período variável de 48 a 72 horas antes do início da coleta, bem como a ingestão de álcool deve ser fortemente contraindicada. Exceto por essas duas limitações, a coleta deve ser realizada com o indivíduo mantendo-se em condições absolutamente habituais, principalmente no que se refere a dieta, atividade física e meio ambiente.

É muito conveniente que o laboratório forneça ao paciente, por escrito, instruções claras e detalhadas de como deve ser feita a coleta e como todo o material (frascos e urina) deve ser manuseado e guardado antes, durante e após a coleta. Dessa forma, reduz-se o risco de as recomendações não serem seguidas e do uso de frascos com resíduos ou inadequados. Os frascos podem ser de vidro, mas, preferencialmente de plástico, de boca larga e adequados para conter um volume de 3 L, o que facilita a coleta e a homogeneização das amostras. Para a população pediátrica, na maioria das vezes, podem ser utilizados frascos com capacidade para 1 L.

As informações a serem fornecidas são basicamente as seguintes:

- Esvaziar a bexiga às 7 horas da manhã (ou em algum horário específico, predeterminado).
- Coletar todo o volume de todas as urinas posteriores até às 7 horas do dia seguinte, inclusive (ou até o horário especificado), nos frascos fornecidos pelo laboratório.
- Encaminhar todo o volume de urina ao laboratório imediatamente após o término da coleta, identificando todos os frascos.
- Manter o frasco fechado durante os intervalos de coleta, sem expô-lo à luz e a calor excessivos.

Caso os frascos contenham conservantes químicos, estes devem ser referidos nas instruções, com os cuidados que devam ser tomados para o manuseio seguro. Os frascos devem ter etiquetas que informem claramente sobre o conteúdo e permitam a identificação clara do paciente, por exemplo:

Este frasco contém ácido clorídrico 6 N.
Não desprezar nem lavar. Produto tóxico. Manter fora do alcance de crianças.
Não refrigerar. Preparado em (data). Válido até (data).

Especialmente para pacientes do sexo feminino, deve-se orientar para a realização de cuidadosa higiene íntima antes de cada coleta de urina e, sempre que possível, é preciso evitar a coleta durante os períodos menstrual e nos dias imediatamente anteriores e posteriores, com o objetivo de reduzir eventuais contaminações por fluidos genitais. O uso de absorvente interno pode ser uma alternativa em situações nas quais haja imperiosa necessidade de obter as amostras.

Cateterismo uretral deve ser restrito a casos excepcionais, dados o desconforto que acarreta e o risco potencial de propiciar um processo infeccioso no trato urinário.

A urina, como os demais materiais biológicos encaminhados ao laboratório, deve ser considerada potencialmente contaminada e, dessa forma, manuseada com cuidado e rigor técnico, sendo recomendado o uso de luvas durante a homogeneização, a medida do volume e o preparo de alíquotas.

Com alguma frequência, encontra-se referência à dosagem de creatinina urinária como uma forma de avaliar a exatidão da coleta de urina de 24 horas, com a justificativa de que a excreção urinária de creatinina é bastante constante. Na verdade, essa determinação apenas terá alguma valia na comparação de coletas seriadas de um mesmo indivíduo, mesmo assim, com restrições.

CONSERVANTES QUÍMICOS

A necessidade do uso de determinadas substâncias com finalidade de preservar as amostras depende dos testes a serem realizados. Esses conservantes podem atuar como agentes solubilizantes, evitando ou reduzindo a cristalização e a aderência de determinadas substâncias às paredes do frasco, e como antimicrobianos, impedindo ou retardando o crescimento bacteriano e o consequente consumo de substratos. Alguns produtos, como o ácido benzoico, o clorofórmio, o formaldeído, o timol e o toluol, podem ser adicionados à amostra com a finalidade de preservar os elementos celulares.

Duas considerações são de extrema importância quanto ao uso dos conservantes químicos: oportunidade do uso e volume utilizado. Para que os conservantes possam atuar de forma adequada, é importante que sejam adicionados aos frascos antes de se iniciar a coleta de urina, agindo, dessa forma, durante todo o período de coleta, especialmente no que se refere a prevenir cristalização, aderência e crescimento bacteriano.

Algumas das substâncias utilizadas como conservantes estão sob a forma líquida e são necessários, em geral, cerca de 20 mL para cada litro de urina. Em alguns casos, quando o volume urinário for muito baixo, deve-se levar em conta a diluição provocada pelo conservante. A Tabela 16 apresenta as condições recomendadas para coleta e preservação de urina de 24 horas para algumas dosagens bioquímicas.

TABELA 16 Condições de coleta de urina de 24 horas para dosagens bioquímicas de algumas substâncias de interesse prático.

Substância	Refrigeração	Conservante
Ácido úrico	Não	Carbonato de sódio
AMP cíclico	Não	Ácido clorídrico
Cálcio	Não	Ácido clorídrico
Cistina	Não	Ácido clorídrico
Citrato	Não	Ácido clorídrico
Cloro	Sim	Nenhum
Creatinina	Não	Nenhum ou qualquer um
Fósforo	Não	Ácido clorídrico
Magnésio	Não	Ácido clorídrico
Oxalato	Não	Ácido clorídrico
Potássio	Sim	Nenhum
Sódio	Sim	Nenhum

O carbonato de sódio deve ser adicionado na proporção de 5 g/L de urina. O ácido clorídrico deve ser diluído a 50% (6 N) e adicionado na proporção de 20 mL/L de urina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FERRAZ RR, MOREIRA SRS, HEILBERG IP. Efeitos do timol sobre os parâmetros urinários envolvidos na formação de cálculos. *J Bras Patol Med Lab* 2009; 45(4):269-74.
2. GRIFFITH DP, DUNN D. Collection and preservation of urine for biochemical analyses. *Invest Urol* 1978;15(6):459-61.
3. HODGKINSON A. Sampling errors in the determination of urine calcium and oxalate: solubility of calcium oxalate in HCl-urine mixtures. *Clin Chem Acta* 1981;109(2):239-44.
4. LAERUM E, PALMER H. Metodological aspects of examination of 24-hour urinary excretions in outpatients with recurrent urolithiasis. *Scand J Urol Nephrol* 1983;17(13):321-24.
5. MORALES JV, VAISBICH MH, HEILBERG IP, MASTROIANNI-KIRSZTAJN G, BARROS EJ. Amostras isoladas de urina versus urina de 24 horas – seu valor na prática clínica. *J Bras Nefrol* 2006;2(1):35-40.
6. NG RH, MENON, M, LADENSON JH. Collection and handling of 24-hour urines specimens for measurement of analytes related to renal calculi. *Clin Chem* 1984;30(3):467-71.

16. O Exame de Urina como Recurso Diagnóstico de Doenças Metabólicas Hereditárias

DOENÇAS METABÓLICAS HEREDITÁRIAS

As doenças metabólicas hereditárias decorrem de erros inatos do metabolismo (EIM) causados por alterações hereditárias do DNA chamadas de mutações, capazes de gerar proteínas anômalas e que, geralmente, correspondem a defeitos enzimáticos.

Os defeitos levam ao acúmulo de substratos antes do bloqueio metabólico, à falta do produto essencial após o bloqueio e/ou à produção de substâncias tóxicas pela metabolização do excesso de substrato por vias metabólicas alternativas nas quais não exista deficiência enzimática. Todas essas alterações podem levar ao comprometimento das funções celulares, interrompendo a homeostase do organismo.

Os EIM correspondem a cerca de 10% de todas as doenças genéticas. Embora considerados individualmente raros, em conjunto são relativamente comuns na prática clínica. A incidência e a frequência das doenças individuais estão relacionadas com a composição racial e étnica da população e com a tecnologia disponível nos laboratórios clínicos especializados capazes de diagnosticá-las, entre outros fatores.

Os testes de triagem neonatal permitem o diagnóstico pré-sintomático de muitas doenças metabólicas hereditárias. Atualmente, é possível investigar mais de 50 doenças em uma mesma amostra de sangue em papel-filtro, possibilitando o tratamento precoce e a prevenção de danos neurológicos ou até mesmo da morte que essas patologias podem ocasionar.

As manifestações clínicas das doenças metabólicas hereditárias podem ocorrer em qualquer faixa etária, desde a vida fetal até a idade adulta, com predomínio entre o período neonatal e os 10 anos de idade.

Antes do nascimento, o feto está relativamente protegido dos malefícios de uma doença metabólica hereditária em virtude da função da placenta materna tanto para o fornecimento de nutrientes quanto para a filtragem de metabólitos tóxicos. Por isso, muitas doenças metabólicas se manifestam nos primeiros dias de vida após o nascimento, quando o bebê não pode mais se beneficiar da ajuda fisiológica da mãe para compensar suas deficiências.

No início, os sinais e sintomas das doenças podem ser discretos, mas se tornam cada vez mais aparentes e difíceis de tratar de acordo com o grau de comprometimento metabólico do paciente e das lesões, em muitos casos irreversíveis, que vão se instalando durante as crises de descompensação.

Deve-se suspeitar de EIM sempre que o paciente apresentar história de irmãos falecidos no período neonatal sem diagnóstico etiológico, membros da família com sintomas clínicos não esclarecidos e a existência de consanguinidade.

No período neonatal, os EIM podem se apresentar como sintomas neurológicos, alimentares e respiratórios, como hipotonia, letargia, coma, convulsões, diarreia, vômitos, icterícia, hepatomegalia, falência hepática, hipoglicemia, cardiomiopatia, arritmia, hiperamonemia, acidose metabólica e outros.

Os sinais e sintomas mais frequentes de apresentação tardia são os episódios recorrentes de vômitos, coma, ataxia e letargia; os menos frequentes são dores abdominais recorrentes, intolerância ao exercício, comprometimento cardíaco com arritmia ou falência cardíaca e sintomas psiquiátricos.

A apresentação aguda das doenças metabólicas hereditárias é, em geral, inespecífica e se assemelha a um quadro de septicemia ou de intoxicação exógena e deve ser considerada um diagnóstico diferencial.

Uma doença metabólica hereditária pode ainda provocar alterações hematológicas, como a diminuição das células de defesa do organismo, facilitando a instalação do quadro infeccioso, portanto uma infecção aguda pode ser a causa ou o efeito de um episódio de descompensação de um paciente com doença metabólica hereditária.

Qualquer situação que provoque o desequilíbrio da homeostase do organismo, como febre, vômitos ou diarreia, pode desencadear o aparecimento dos sinais e sintomas de uma doença metabólica hereditária.

A suspeita clínica é essencial para que testes laboratoriais sejam solicitados para complementar a investigação diagnóstica, e eles podem ser divididos em duas categorias: os de rotina e os especializados.

Os exames de rotina, como hemograma, bioquímica sanguínea, gasometria e urina, geralmente são solicitados para avaliação das condições clínicas e orientação no diagnóstico diferencial.

Para o caso específico de suspeita de um EIM, uma amostra de urina do paciente é, em geral, submetida a uma triagem urinária básica composta por testes bioquímicos colorimétricos: teste de Benedict, cloreto férrico, dinitrofenilidrazina, nitrosonaftol, cianetonitroprussiato, paranitroanilina, brometo de CTMA, azul de toluidina e cromatografias em camada delgada. Esses tipos de triagem bioquímica sofrem muitas interferências (urina diluída, alimentação, medicamentos, prematuridade, baixo peso ao nascer, entre outros) e podem apresentar resultados falso-positivos e falso-negativos. Esses métodos de triagem vêm sendo gradativamente substituídos por metodologias analíticas com menos interferentes e mais específicas.

Neste capítulo, será abordada a análise de ácidos orgânicos urinários, considerado um teste especializado.

ANÁLISE DE ÁCIDOS ORGÂNICOS NA URINA

Mais de 250 ácidos orgânicos têm sido identificados em indivíduos normais e saudáveis. Muitos deles só aparecem como “traços”, e a quantidade excretada em mmol/mol de creatinina varia amplamente com a idade.

A análise dos ácidos orgânicos na urina é de grande importância para identificar perfis metabólicos anormais que ocorrem em cerca de 150 doenças genéticas distintas, em qualquer idade.

Alguns padrões de alteração de ácidos orgânicos urinários só são evidentes em períodos de exacerbação da doença, e as alterações sutis são um verdadeiro desafio para investigar pacientes assintomáticos com resultados alterados na triagem neonatal expandida.

Um número considerável de doenças metabólicas só pode ser identificado por meio da análise dos ácidos orgânicos na urina.

A urina ideal para análise de ácidos orgânicos (AO) é a primeira da manhã, após o maior tempo de retenção possível, para favorecer o acúmulo de metabólitos. Para lactentes e crianças sem controle de esfíncter uretral, a recomendação é a coleta de micção ocasional em saco coletor após higienização e lavagem da genitália com água. Em qualquer das circunstâncias, coletar amostra de urina em momentos de crise de descompensação é o ideal para obter uma amostra para análise de AO. Um volume entre 5 e 10 mL deve ser refrigerado imediatamente após a coleta, para impedir o crescimento de microrganismos

que interferem no resultado da análise. O congelamento a -20°C é obrigatório, caso a análise não seja iniciada nas primeiras 2 horas após obtenção da urina. Em necessidade de transporte da amostra, ela deve permanecer congelada até o destino final.

MÉTODO DE ANÁLISE

Os rins extraem os resíduos solúveis da corrente sanguínea, o excesso de água, açúcares e uma variedade de outros compostos. A urina resultante contém 95% de água, 2% de ureia, 2% de sais e 1% de pequenas moléculas e representa o processo metabólico ou fisiológico do organismo que ocorreu horas ou dias antes da coleta.

Neste 1% de pequenas moléculas, é possível analisar mais de 250 ácidos orgânicos e derivados da glicina que podem ser encontrados em uma análise de ácidos orgânicos urinários, dependendo do método e do equipamento utilizados na investigação. Os métodos de análise podem variar entre diferentes laboratórios e nem sempre são comparáveis diretamente, de modo que testes de proficiência são indispensáveis para o controle de desempenho do método.

A cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS) é a técnica mais indicada para análise de ácidos orgânicos urinários, pois permite separar e identificar marcadores de baixo peso molecular e solúveis em água.

A amostra de urina é injetada na coluna, sob condições controladas de temperatura e fluxo de gás de arraste, neste caso, hélio de alta pureza.

A amostra é aquecida na entrada do injetor ocasionando sua vaporização e arraste para o interior do tubo que forma a coluna cromatográfica, responsável pelo processo de separação dos componentes que formam a amostra. Conforme o vapor da amostra migra ao longo da coluna, os diferentes compostos presentes interagem mais ou menos intensamente com uma fase estacionária depositada na parede interna da coluna, separando esses compostos.

Na medida em que os compostos saem da coluna, eles entram na fonte de íons do espectrômetro de massas, que é o detector de massas, no qual são bombardeados por um feixe de elétrons de alta energia. Ao colidir com uma molécula, os elétrons transferem sua energia para ela, tornando-a mais instável e, por isso, suscetível ao processo de fragmentação molecular, típico para cada composto em particular. Pelo fato de esse processo sempre gerar um mesmo padrão de fragmentos com pesos moleculares conhecidos, é possível armazenar cópias em bancos de fragmentação ou as chamadas bibliotecas de massas. Desde que as condições de operação e análise sejam controladas ade-

quadamente, essas bibliotecas podem ser utilizadas na identificação dos mais diversos compostos orgânicos.

Assim, baseado no tempo que cada composto leva para percorrer a coluna cromatográfica, ou seja, no tempo de retenção, aliado ao padrão de fragmentação típico do composto, é possível inferir não só sua estrutura, como também sua quantidade presente em uma dada amostra sob análise.

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Após a identificação e a quantificação dos metabólitos, a próxima etapa é a interpretação do perfil de ácidos orgânicos urinários encontrados na amostra, o que pode ser difícil em razão da variabilidade dos metabólitos excretados e também pelo considerável grau de ambiguidade na origem (um mesmo ácido proveniente de diferentes precursores) e/ou significado de determinado ácido.

Para uma correta interpretação do perfil encontrado, este deve ser correlacionado com informações do paciente, como história clínica atual e pregressa, tempo de jejum, uso de medicamentos e de fórmulas alimentares antes da coleta.

Os ácidos orgânicos urinários podem ser provenientes do metabolismo intermediário de várias vias metabólicas, como de aminoácidos, ácidos graxos, purinas, pirimidinas, carboidratos, neurotransmissores, colesterol, além do metabolismo de compostos exógenos, como microrganismos, medicamentos, alimentos e contaminantes provenientes da coleta e/ou do armazenamento da amostra de urina a ser analisada.

Embora resultados alterados apresentem uma concentração muito acima dos intervalos de referência para cada faixa etária, pequenas elevações das concentrações podem ser encontradas em alguns pacientes, sobretudo naqueles clinicamente estáveis ou sob um bom controle dietoterápico.

Alguns pacientes identificados com deficiências enzimáticas hereditárias podem apresentar concentrações normais de ácidos orgânicos urinários em mais de uma ocasião; por isso, deve ser enfatizado que um perfil normal em uma única ocasião, especialmente quando o paciente estiver compensado metabolicamente, não descarta uma acidúria orgânica. Se houver uma forte suspeita de uma acidúria orgânica, uma nova amostra de urina deverá ser coletada, preferencialmente em um momento de descompensação metabólica.

Descompensações metabólicas, como uma acidose láctica, cetose ou falência hepática, dão origem a excreção urinária anormal de ácidos que podem estar

ou não envolvidos em EIM, às vezes dificultando ainda mais a correlação dos achados laboratoriais com a clínica do paciente.

Quando houver uma discreta elevação de determinado ácido em uma criança com uma doença inespecífica, esta alteração pode ser apenas transitória, e não indicativa de um EIM; nesse caso, será importante coletar uma amostra de urina, em outro momento, para uma nova avaliação de ácidos orgânicos.

Um mesmo indivíduo pode apresentar diferentes perfis de ácidos orgânicos, cuja variação pode estar relacionada com o intervalo de jejum, o grau de conservação da amostra, a condição clínica, medicamentos, a alimentação enteral e parenteral, entre outros.

A interpretação das concentrações dos ácidos orgânicos para fins de diagnóstico depende fortemente de um perfil de alterações, bem como tanto da presença quanto da ausência de determinados metabólitos, já que a elevação de um único ácido em determinados casos pode não ser suficiente para estabelecer um diagnóstico.

As amostras de urina coletadas durante jejum ou descompensação metabólica são consideradas de grande valor diagnóstico porque, na maioria dos casos, os metabólitos de interesse são excretados seletivamente ou em maior concentração.

A má conservação da amostra também faz os microrganismos ali existentes produzirem ou degradarem alguns ácidos encontrados.

Para obter um diagnóstico final, é importante que os dados da análise de ácidos orgânicos sejam correlacionados e/ou confirmados por outros testes, como perfil de aminoácidos, perfil de acilcarnitinas, atividade enzimática e testes de DNA, para identificar a mutação genética causadora da doença.

O termo ácidos orgânicos é limitado aos ácidos carboxílicos e seus aminoácidos conjugados, mas excluem os aminoácidos propriamente ditos.

Embora uma variedade de ácidos orgânicos seja gerada pelo metabolismo dos carboidratos (p. ex., ácido lático) e lipídios (p. ex., ácido acetoacético), muitos dos estados patológicos decorrem do acúmulo anormal de produtos catabólicos do metabolismo dos aminoácidos. Vale salientar que esses produtos são intermediários normais das vias metabólicas envolvidas e que as quantidades anormais excretadas é que são patológicas. Esses produtos podem ser encontrados no sangue (acidemias orgânicas), porém em concentração muito menor que na urina (acidúrias orgânicas), tornando esta a amostra biológica preferencial para análise de ácidos orgânicos.

Alguns medicamentos, como o ácido valproico, ou suplementos alimentares, como os triglicérides de cadeia média, podem produzir perfis anormais de ácidos orgânicos e mascarar uma doença metabólica de base.

DOENÇAS E CONDIÇÕES QUE APRESENTAM ALTERAÇÕES NOS ÁCIDOS ORGÂNICOS DETECTÁVEIS NA URINA

- Acidúria metilmalônica.
- Acidúria propiônica.
- Acidúria isovalérica.
- Acidúria glutárica tipo 1.
- Acidúria 2-cetoadípica.
- Acidúria mevalônica.
- Acidúria 4-hidroxi-butírica.
- Acidúria glicérica (formas D e L).
- Deficiência de 3-metilcrotonil-CoA carboxilase.
- Deficiência múltipla das carboxilases (deficiência de holocarboxilase sintetase, deficiência de biotinidase).
- Deficiência de betacetotiolase;
- Acidúria 3-metilglutacônica (tipos I, II, III, IV, V).
- Deficiência de 2-metilbutiril-CoA desidrogenase.
- Acidúria fumárica.
- Acidúria malônica.
- Acidúria 2-hidroxi-glutárica (formas D e L).
- Doença de Canavan.
- Doença da urina do xarope de bordo (MSUD).
- Fenilcetonúria (PKU).
- Acidúria arginino-succínica.
- Deficiência de ornitina transcarbamilase.
- Citrulinemia (tipos 1 e 2).
- Argininemia.
- Lisinúria com intolerância a proteína;
- Síndrome HHH (hiperornitinemia, hiperamonemia, homocitrulinúria).
- Acidúria orótica.
- Deficiência de di-hidropirimidina desidrogenase.
- Hawkinsinúria.
- Alcaptonúria.

- Tirosinemia (tipos I, II, III e transitória).
- Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCAD).
- Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia longa (LCHAD).
- Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia curta (SCAD).
- Deficiência de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liase.
- Deficiência múltipla das acil-CoA desidrogenases (MADD).
- Deficiência de 3-hidroxi-acil-CoA desidrogenase de cadeia média/curta (M/SCHAD).
- Cetonúria.
- Acidúria lática.
- Acidúria dicarboxílica.
- Cetoacidúria lática.
- Hiperossalúria tipo 1.
- Hiperossalúria tipo 2.
- Acidúria piroglutâmica.

Sintomas como letargia, hipotonia, coma, hipertonia, taquipneia, convulsões, ataxia, vômitos, atraso no desenvolvimento, hepatomegalia e citopenia podem decorrer de anormalidades no metabolismo dos ácidos orgânicos.

Alterações laboratoriais como acidose metabólica, bicarbonato baixo, aumento de ânion *gap*, hiperamonemia, hipoglicemia, acidemia lática, hipertrigliceridemia, aumento de ácidos graxos livres e cetose também sugerem anormalidades no metabolismo dos ácidos orgânicos.

O diagnóstico precoce das doenças metabólicas hereditárias que podem receber algum tipo de tratamento certamente resulta em um melhor prognóstico para o paciente, principalmente se for possível evitar que repetidos episódios de descompensação metabólica ocorram. Para outras condições atualmente incuráveis, o diagnóstico definitivo permite o aconselhamento genético da família.

BIBLIOGRAFIA

1. CHALMERS RA, LAWSON AM. Organic acids in man. London: Chapman and Hall, 1982.
2. GOODMAN SI. Diagnosis of organic acidemias by gas chromatography-mass spectrometry (Laboratory and research methods in biology and medicine). Nova York: Alan R Liss, 1981.
3. HOFFMANN GF, FEYH P. Organic acid analysis. In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM (eds.). Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. Berlin: Springer-Verlag, 2002.

4. KUHARA T, SHINKA T, INOUE Y, OHSE M, ZHEN-WEI X, YOSHIDA I, ET AL. Pilot study of gas chromatographic-mass spectrometric screening of newborn urine for inborn errors of metabolism after treatment with urease. *J Chromatogr B Biomed SciAppl* 1999;731(1):141-7.
5. KUMPS A, DUEZ P, MARDENS Y. Metabolic, nutritional, iatrogenic and artifactual sources of urinary organic acids: a comprehensive table. *Clin Chem* 2002;48(5):708-17
6. OGIER DE BAULNY H, DIONISI-VICI C, WENDEL U. Branched chain organicacidurias/acidaemias. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds.). *Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment*. 5.ed. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012.
7. SANJURJO P, BALDELLOU A (EDS.). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Madrid: Ergon, 2006.
8. SCRIVER CR, BEAUDET AL, SLY WS. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, Vol. 1. Nova York: McGraw-Hill, 2001.
9. SEASHORE MR. The organic acidemias: an overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al. (eds.). *Gene reviews*. Seattle: University of Washington, 2009.
10. SHENNAR HK, AL-ASMAR D, KADDOURA A, AL-FAHOUM S. Diagnosis and clinical features of organic acidemias: a hospital-based study in a single center in Damascus, Syria. *Qatar Med J* 2015; 2015(1):9.
11. WAJNER M, BARCHAK A, LUFT AP, PIRES R, GRILLO E, LOHR A, ET AL. Organic aciduria: diagnosis in high-risk Brazilian patients. *J Pediatr (Rio J)* 2001;77(5):401-6.

17. O Exame de Urina como Recurso Diagnóstico de Doenças Infecciosas

A **INFECÇÃO DO** trato urinário (ITU) é uma doença comum, conhecida desde a Antiguidade. Os antigos egípcios mencionaram as ITU no Papyrus de Ebers, um dos tratados médicos mais antigos e importantes que se conhece, escrito no Antigo Egito e datado de aproximadamente 1550 a.C. Hipócrates acreditava que a ITU resultava de desarmonia entre os quatro humores, e os médicos romanos recomendavam repouso, dieta, ervas e narcótica na gestão dessas infecções. O efetivo tratamento não ocorreu até o desenvolvimento e a disponibilidade dos antibióticos em 1930; antes, o tratamento era feito apenas com ervas.

Sendo uma das mais prevalentes infecções, a ITU é um grave problema de saúde. Um levantamento da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo mostra que, em média, 95 pessoas são internadas em hospitais públicos do Estado em decorrência desta infecção. Segundo os dados, em 2014 foram registrados 34.343 internações pela ITU.

Os números mostram que a infecção urinária atinge 50 a 60% das mulheres entre 20 e 40 anos com vida sexual ativa. Deste total, em média 30% podem desenvolver infecção de repetição, caracterizada pela ocorrência de pelo menos dois episódios no período de 6 meses.

A ITU caracteriza-se pela invasão e multiplicação de microrganismos em qualquer segmento do trato urinário, ocasionando sintomas ou não. Ela pode acometer o trato inferior, manifestando-se como cistites ou uretrites, e o trato superior, acometendo rins e pelve renal, apresentando-se como pielonefrites.

Os principais sintomas da infecção urinária não complicada são disúria, polaciúria, urgências miccionais e, raramente, hematúria. A grande maioria dos

casos de ITU em pacientes ambulatoriais é simples. As ITU complicadas geralmente estão associadas ao trato urinário superior e a fatores de riscos, como diabetes, imunossupressão e paciente idoso, em geral acompanhados de dor abdominal ou torácica, febre, náusea e vômitos, chegando mesmo a ocorrerem alterações do estado mental, principalmente no paciente idoso.

A principal etiologia das ITU é bacteriana, sendo a mais prevalente a *Escherichia coli*, chegando a ser responsável por 80 a 85% das infecções adquiridas na comunidade; o *Staphylococcus saprophyticus* é responsável por 5 a 10% e, geralmente, o *Staphylococcus aureus* está associado à uma infecção sistêmica. Micobactérias, fungos e vírus também podem causar essa infecção.

Há pacientes que podem apresentar bacteriúria assintomática caracterizada pela presença de $\geq 10^5$ UFC/mL de urina sem sinais clínicos da infecção de urina. Para esse diagnóstico na mulher, são necessárias duas amostras de urina de jato médio consecutivas, adequadamente coletadas; no homem, uma amostra é suficiente.

O diagnóstico é feito com exames de laboratório, sendo o mais importante entre eles a cultura de urina, que definirá o tipo de bactéria e qual o melhor antibiótico a ser utilizado. A cultura é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico etiológico da ITU. Apenas amostras de urina em que o sedimento urinário apresenta leucocitúria, demonstrada por teste da fita pela leucocitoesterase ou outros indicadores de PMN, podem aumentar a probabilidade de uma cultura positiva; no entanto, às vezes, amostras produzindo testes de triagem positivos podem levar a resultados de cultura negativos e vice-versa, por exemplo, na tuberculose renal, em que geralmente há uma leucocitúria asséptica.

O paciente pode apresentar recidiva dos sintomas de infecção urinária, o que geralmente o faz retornar ao médico que, por sua vez, deve saber identificar uma recorrência, uma falha no tratamento ou a necessidade de mais exames para avaliar outras condições que possam estar predispondo o paciente à doença.

As recomendações das diretrizes para o tratamento da ITU são frequentemente atualizadas e alertam para o amplo e acrítico uso de fluoroquinolonas para infecções não complicadas, pois essa prática de prescrição colabora com o aumento da resistência aos antimicrobianos. Portanto, é de responsabilidade do laboratório de microbiologia liberar um resultado que possibilite o tratamento adequado e seguro.

BIBLIOGRAFIA

1. AL-ACHI A. An introduction to botanical medicines: history, science, uses, and dangers. Westport: Praeger Publishers, 2008. p.126.
2. PIERETTI B, BRUNATI P, PINI B, COLZANI C, CONGEDO P, ROCCHI M, ET AL. Diagnosis of bacteriuria and leukocyturia by automated flow cytometry compared with urine culture. *J Clin Microbiol* 2010;48(11):3990-6.
3. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. Infecção urinária interna 94 por dia em São Paulo. 27/3/2015. Disponível em: www.saude.sp.gov.br/ses/noticias/2015/marco/infeccao-urinaria-interna-94-por-dia-em-sp.
4. Frequently Asked questions: urinary tract infection (catheter-associated urinary tract infection [CAUTI] and non-catheter-associated urinary tract infection [UTI]) and other urinary system infection [USI] events. Disponível em: www.cdc.gov/nhsn/pdfs/faqs/psc/faqs-uti.pdf.
5. ZALMANOVICI TRESTIOREANU A, LADOR A, SAUERBRUN-CUTLER MT, LEBOVICI L. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD009534.

18. O Exame de Urina como Recurso Diagnóstico de Doenças Infecciosas: Requisitos da Fase Pré-analítica do Exame

OS CUIDADOS NA fase pré-analítica podem interferir nos resultados que afetam o diagnóstico e o manejo do paciente. De forma a evitar contaminação da amostra, devem ser seguidos protocolos em relação à técnica apropriada de coleta, conservação, armazenamento e transporte da amostra.

TIPOS DE COLETA DA AMOSTRA

Ao contrário do que se tem nos exames de bioquímica, em que muitas vezes há opção quanto ao período de coleta da urina (isolada, 24 horas, 12 horas), a amostra coletada para detecção de agentes infecciosos é sempre isolada. Outra recomendação específica é exigir que a coleta seja feita em frasco estéril.

Existe preferência pela primeira urina da manhã para urocultura; quando isso não é possível, que haja o maior tempo possível entre a coleta e a última micção. Este tempo, segundo recomendação da American Society for the Microbiology,¹ é de, pelo menos, 2 horas. Amostras obtidas após grandes administrações de fluidos devem ser rejeitadas.

A classificação das formas de coleta de urocultura pode ser relacionada com o tipo de amostra ou o procedimento ao qual esta amostra se destina. Considerando-se o tipo de amostra, pode haver:

1. Urina de primeiro jato: para diagnóstico de patógenos associados a uretrite.
2. Urina de jato médio: é a forma mais comum de coleta e se destina ao isolamento dos microrganismos mais frequentemente associados a ITU. Trata-se da amostra preferível para pacientes com controle de esfíncter, uma vez

que é a forma menos traumática, apesar da possibilidade de contaminação com microbiota do trato geniturinário.

3. Amostras comparativas de urina do primeiro jato, urina do jato médio, expressão da secreção prostática e urina pós-massagem prostática: essas amostras são analisadas quanto a contagem de leucócitos após centrifugação e cultura e é uma técnica indicada para o diagnóstico de prostatite.
4. A fim de evitar contaminação, devem-se tomar alguns cuidados, como proceder a retração do prepúcio em pacientes do sexo masculino e afastamento e limpeza prévia com água e sabão nos grandes lábios nas mulheres. O uso de antissépticos é bastante discutível. Existem relatos de que o uso de clorexidina possa levar a contagens bacterianas diminuídas e que o polivinil-pirrolidona-iodo (PVPI) pode ser responsável por uma reação falso-positiva na pesquisa da presença de sangue oculto.
5. Urina obtida por punção suprapúbica (PSP): apesar de ser o método que oferece o menor risco de contaminação externa, por ser um procedimento invasivo, deve ser usado com cautela. Apresenta uma contraindicação importante em pacientes com coagulopatia; a hematúria transitória e a perfuração de bexiga são muito raras após o procedimento. De qualquer forma, as principais indicações de PSP são em crianças em que outros métodos não possam oferecer resultados satisfatórios, principalmente se a sondagem vesical estiver contraindicada, for tecnicamente difícil ou, finalmente, se existir a possibilidade de que a infecção possa ser causada por bactéria anaeróbia.
6. A amostra obtida com uso de saco coletor, apesar de bastante difundida em crianças sem controle de esfíncter, é a que tem maior chance de contaminação e resultados falso-positivos; os resultados reportados por este método têm maior significado quando negativos do que quando positivos. A manutenção de cuidados rigorosos de assepsia, o processamento imediato ou mantê-la sob refrigeração e troca do saco coletor a cada 30 a 40 minutos caso não haja micção podem minimizar o risco. Contudo, trocas frequentes estão associadas a possibilidade maior de dermatite.
7. Amostra de urina utilizando todo o volume da micção: a sua indicação tem finalidade para o isolamento de *Mycobacterium* do complexo *tuberculosis*. Segundo o Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose do Ministério da Saúde,² recomendam-se um mínimo de três amostras e no máximo seis em dias consecutivos, com todo o volu-

me da primeira micção, sendo 40 mL o volume mínimo. A amostra deve ser transportada a temperatura ambiente em um período máximo de 2 horas.

Existem ainda *kits* de coleta para identificação de alguns patógenos relacionados com o método e/ou fabricante do equipamento, por exemplo, *Neisseria gonorrhoea/Chlamydia trachomatis*.

TRANSPORTE E CONSERVAÇÃO

O transporte da amostra é um item crucial, porque o valor do resultado da urocultura depende da quantificação, e, como a urina é um meio de cultura extremamente rico, se não forem seguidas certas rotinas nesse momento, ocorre a multiplicação bacteriana antes da semeadura, podendo resultar em interpretação de resultados falso-positivos.

As amostras que não são processadas em até 1 hora devem ser mantidas refrigeradas a temperatura de 4°C, de forma a prevenir a fase logarítmica da curva de crescimento bacteriano, e por não mais de 24 horas.

Existem formas de minimizar o problema da demora do transporte e processamento da amostra, que incluem utilização de meio de transporte ou laminocultivo, no qual a urina já é diretamente semeada na superfície do ágar. A utilização de conservantes como o ácido bórico também é citada na literatura.

Para amostras que se destinam à identificação de vírus, a urina deve ser coletada em tubo seco e mantida refrigerada.

Em 2016, LaRocco *et al.*³ publicaram uma metanálise de trabalhos que influenciam fatores pré-analíticos em amostras de uroculturas. Os requisitos que tiveram evidências suficientes de recomendação ou não estão descritos na Tabela 17.

Considerando esse mesmo estudo, faltaram dados suficientes para indicar ou contraindicar as seguintes situações de coleta:

- Demora em processar a amostra armazenada em temperatura ambiente *versus* refrigerada *versus* ácido bórico.
- Jato médio em mulheres sem higiene prévia.
- Jato médio *versus* sondagem em mulheres.
- Sem higiene prévia em homens.
- Com cateter *versus* jato médio *versus* punção suprapúbica em crianças.

TABELA 17 Relação dos fatores pré-analíticos e contaminação de amostras de uroculturas com alto poder de evidência, segundo LaRocco et al.³

Recomendação	Recomendado	Não recomendado
Coleta de jato médio em mulheres após higiene prévia	X	
Coleta em homens com higiene prévia	X	
Primeiro jato em homens		X
Jato médio em crianças com higiene prévia	X	
Jato médio em crianças sem higiene prévia		X
Crianças com saco coletor		X

SOLICITAÇÃO MÉDICA

A análise do pedido médico é fundamental para guiar todas as etapas do procedimento a partir da coleta.

Como descrito anteriormente, o tipo de coleta como primeiro jato ou jato médio, por exemplo, tem que estar associado ao diagnóstico clínico do paciente.

Deve definir o procedimento que será realizado, seja o isolamento do patógeno por meio de cultura, seja por métodos moleculares.

A urina também pode ser utilizada para detectar antígenos bacterianos oriundos de doenças não localizadas no trato urinário. Para tanto, podem ser utilizados testes rápidos imunocromatográficos que detectam *Legionella pneumophila* e *Streptococcus pneumoniae*.

BIBLIOGRAFIA

1. BARON EJ, MILLER JM, WEINSTEIN MP, RICHTER SS, GILLIGAN PH, THOMSON RB JR., ET AL. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious disease: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for the Microbiology (ASM). Clin Infect Dis 2013;57(4):458-8.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Manual nacional de vigilância laboratorial de tuberculose e outras micobactérias. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvsm/publicacoes/manual_vigilancia_laboratorial_tuberculose.pdf. Acesso em: 10/4/2016.
3. LAROCO MT, FRANEK J, LEIBACH EK, WEISSFELD AS, KRAFT CS, SAUTTER RL, ET AL. Effectiveness of preanalytic practices on contamination and diagnostic accuracy of urine cultures: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Rev 2016;29(1):105-47.
4. MARTINO MDV, TOPOROVSKI J, MIMICA IM. Métodos bacteriológicos de triagem em infecções do trato urinário na infância e adolescência. J Bras Nefrolol 2002;24(2):71-80.

19. Utilização do Exame de Urina nas Síndromes

Bacterianas e Fúngicas

APESAR DE A urina ser um material normalmente estéril ou apenas colonizado transitoriamente com pequeno número de organismos, a contaminação da amostra urinária por microrganismos normalmente presentes na uretra ou região periuretral pode levar a enganos de interpretação e falsos resultados de culturas, o que gera, em última instância, efeitos adversos aos pacientes. Daí a importância da técnica de coleta e dos cuidados pré-analíticos já citados anteriormente. Amostras de urina contaminadas constituem um grande dilema diário para os microbiologistas, pois requerem mais tempo e perícia do que uma cultura verdadeiramente positiva. Um dos maiores desafios para o laboratório é conscientizar e educar os profissionais de saúde e pacientes sobre a importância da coleta adequada. Apesar de a contaminação não ser totalmente evitável, foi demonstrado que o fornecimento de instruções claras aos pacientes, seguido de refrigeração precoce da amostra, está associado a menores taxas de contaminação.

As infecções do trato urinário (ITU) são causadas pela presença e multiplicação de microrganismos no trato urinário e podem resultar em várias síndromes clínicas, incluindo pielonefrite aguda ou crônica (infecção do rim ou pelve renal), cistite, uretrite, epididimite e prostatite. As infecções também podem se espalhar para os tecidos adjacentes (p. ex., abscesso perinefrético) ou para a corrente sanguínea. Uma cultura de urina positiva, mesmo com baixa contagem de microrganismos e com ausência de leucocitúria significativa, pode ser indício de bacteriemia ou infecção sistêmica, principalmente em pacientes graves e internados em unidades de terapia intensiva (UTI).

A infecção urinária é definida como a combinação de sinais clínicos e presença de bacteriúria. Bacteriúria assintomática é a ocorrência de bactérias na urina sem causar sintomas. Quando os sintomas aparecem, passa a ser bacteriúria sintomática. A maioria dos casos de cistite apresenta contagens de colônias $> 10^5$ UFC/mL, enquanto são consideradas significativas contagens entre 10^3 e 10^2 UFC/mL para prostatite e uretrite, respectivamente. Alguns autores sugerem que a coleta de cultura de urina deveria ser realizada principalmente em casos de ITU alta ou complicada e que, na maioria dos casos de cistite inicial não complicada, não há necessidade de realizar cultura, valendo-se do tratamento empírico. No entanto, em locais onde há prevalência mais elevada de bactérias com perfis de resistência não tão favoráveis, pode haver necessidade da cultura para ajuste terapêutico ou avaliação de recidivas.

Ainda há controvérsias sobre os critérios de interpretação dos resultados dados pelas diferentes sociedades e na literatura, gerando confusão entre clínicos e microbiologistas. No guia da Infectious Diseases Society of America (IDSA) de 2005, ficou estabelecido que bacteriúria significativa em mulheres é definida como duas amostras de micção espontânea consecutivas com o isolamento do mesmo agente em contagens $\geq 10^5$ UFC/mL e, em homens, como apenas uma amostra de micção espontânea com contagens $\geq 10^5$ UFC/mL. Para pacientes sondados, o encontro de ≥ 1 agente com contagens $\geq 10^3$ indica bacteriúria significativa em pacientes sintomáticos. É importante salientar que, para a coleta de urina em pacientes com sondagem urinária de longa duração, é recomendável que seja feita a troca e a urina coletada após a passagem de nova sonda, antes da antibioticoterapia. As amostras nunca devem ser coletadas da bolsa de drenagem.

No paciente sondado, piúria não diferencia colonização de infecção e também não deve ser usada como critério para indicação de antibioticoterapia. Em contraste, a ausência de piúria em paciente sintomático sugere um diagnóstico diferente de ITU.

O diagnóstico é particularmente difícil na população idosa em que é maior a probabilidade de bacteriúria assintomática, tornando a cultura de urina um teste pouco confiável nessa faixa etária.

Pacientes idosos em tratamento tipo *homecare* frequentemente são submetidos a tratamento antibiótico desnecessário para bacteriúria assintomática, apesar de evidências claras de efeitos adversos sem benefício clínico compensatório, além de aumentar os riscos de eventos adversos, como infecção por *Clostridium difficile* e infecções por microrganismos resistentes, incluindo

do MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina) e *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL (betalactamases de espectro ampliado) ou resistentes a carbapenêmicos.

As Tabelas 18 e 19 mostram uma sugestão de fluxo de trabalho de amostras para cultura de urina de acordo com o tipo de coleta por micção espontânea ou invasiva.

TABELA 18 Fluxo de trabalho para amostras de urina por micção espontânea.¹

Nº de isolados	Contagem de colônias/mL	Identificação definitiva + antibiograma
1	$\geq 10^4$ $< 10^4$	Sim, se potencial uropatógeno Não (somente identificação)
2	Ambos $\geq 10e^4$ Ambos $< 10e^4$ $1 \geq 10e^4$ e $1 < 10e^4$	Sim, se potencial patógeno Não (somente identificação) Sim, somente para $1 \geq 10^4$, se potencial patógeno
3	$1 \geq 10e^5$ Qualquer outra combinação	Sim, se potencial patógeno Não (somente identificação)

TABELA 19 Fluxo de trabalho para amostras de urina por métodos invasivos.¹

Nº de isolados	Contagem de colônias/mL	Identificação definitiva + antibiograma
1	$\geq 10^3$ $< 10^3$	Sim, se possível uropatógeno Não (somente identificação)
2	Ambos $\geq 10^3$ Ambos $< 10^3$ $1 \geq 10^3$ e $1 \leq 10^3$	Sim, se potencial patógeno Não (somente identificação) Sim, somente para $1 \geq 10^4$ se potencial patógeno
3	$1 \geq 10^4$ Qualquer outra combinação	Sim, se potencial patógeno Não (somente identificação)

Na prática diária, para além do que está estabelecido em literatura, é tarefa desafiadora para o laboratório de microbiologia estabelecer um fluxo de trabalho que atenda e esclareça todas as controvérsias relacionadas com o tema em razão das inúmeras variáveis envolvidas, sendo, muitas vezes, necessária a comunicação entre o microbiologista e o médico ou enfermeiro(a) para melhor esclarecimento diagnóstico, solicitação de nova coleta para confirmação ou incremento do laudo microbiológico com notas e observações indicando possível contaminação ou colonização, principalmente quando há contagens baixas de colônias, discrepâncias entre leucocitúria e bacteriúria e a presença de múl-

tiplos microrganismos, em que o diagnóstico laboratorial depende principalmente da avaliação clínica da sintomatologia e dos fatores de risco do paciente.

Para o diagnóstico laboratorial de ITU, não existe um método único padronizado para todos os tipos de amostras e laboratórios. O volume de urina a ser cultivado, os tipos de meios utilizados e o tempo de incubação podem variar de acordo com o tipo de serviço prestado pelo laboratório e a origem da população assistida (p. ex., pacientes externos, internados em enfermarias ou UTI, *homecare*, pediátricos, imunossuprimidos ou com lesão medular, entre outros). Portanto, cada laboratório deve estabelecer seus próprios guias para o processamento de amostras urinárias.

De acordo com o consenso entre a IDSA e a American Society for Microbiology (ASM), publicado em 2013,² um dos pontos mais importantes para o diagnóstico mais adequado de ITU é que a amostra de urina não deve ficar em temperatura ambiente por mais de 30 minutos, mas idealmente ser mantida sob refrigeração (2 a 10°C), se não cultivada dentro desse período. Amostras de micção espontânea ou coletadas por sonda vesical de demora ou saco coletor são mais sujeitas a contaminação com microbiota urogenital ou colonização, e é menos provável que amostras coletadas por meio de procedimentos invasivos, como cateterização isolada, punção suprapúbica, cistoscopia e nefrostomia, contenham contaminantes.

Para as amostras não invasivas de rotina, 0,001 mL devem ser semeados em cada placa de meio, de maneira que seja possível detectar de 10^3 a 10^5 UFC/mL.

Quando necessário detectar contagem de menor número de colônias, recomenda-se a semeadura de 0,01 mL e 0,001 mL, a fim de que sejam obtidas contagens de 10^2 a $> 10^5$ UFC/mL, o que pode ser feito mediante solicitação ou de forma automática para amostras obtidas por coletas mais invasivas, como cateterização, punção suprapúbica, nefrostomia, cistoscopia, em casos de síndrome uretral aguda em mulheres jovens e em pacientes urológicos, imunossuprimidos ou transplantados, quando essas informações estiverem prontamente acessíveis ao laboratório.

Para inoculação das placas com alça calibrada descartável ou de metal flambada e esfriada, segurar a alça verticalmente e imergir logo abaixo da superfície da urina bem homogeneizada e não centrifugada.

Para o volume de 0,001 mL (1 mL), transferir uma alça para cada meio, realizar uma estria linear de ponta a ponta no centro da placa e, em seguida, espalhar por toda a superfície em movimentos em zigue-zague, girando a placa em três ou quatro direções, de forma quantitativa.

Para o volume de 0,01 mL (10 mcL), pode-se usar a alça calibrada como já citado ou pipeta estéril. Neste último caso, transferir o volume de urina para a superfície do meio em um lado da placa, deixar escorrer para o outro lado e estriar espalhando por toda a superfície com alça em várias direções, conforme descrito anteriormente.

A coloração de Gram é um método rápido e útil para determinar o tipo de microrganismo possivelmente implicado na ITU antes mesmo de as culturas ficarem positivas, e deve ser realizada quando solicitado. Para confeccionar a lâmina, colocar 10 mcL (0,01 mL) de urina bem homogeneizada e não centrifugada em uma lâmina e deixar secar ao ar, sem espalhar. Fixar com metanol antes de aplicar a coloração. A leitura é realizada em campo de imersão e estima-se que cada bactéria visualizada corresponde a uma contagem aproximada de 10^5 /mL de urina. A presença de numerosas células epiteliais e diferentes tipos morfológicos bacterianos sugere contaminação.

Após o período de incubação estabelecido para as culturas, é feita a contagem de UFC/mL, multiplicando-se o número de colônias encontrado por placa por 1.000 ou por 100, respectivamente, para os volumes inoculados de 0,001 mL ou 0,01 mL.

As placas de rotina são incubadas em estufa com ar ambiente a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ *overnight* de 16 a 48 horas, seguindo os critérios de cada instituição. Não é recomendada incubação por menos de 16 horas, pois as colônias ainda estão muito pequenas, dificultando a diferenciação de culturas mistas.

Há suporte na literatura para descarte das placas negativas após 24 horas de incubação (no mínimo 18 horas) quando associado a outros parâmetros, como amostras de jato médio por micção espontânea, pacientes externos (ambulatoriais), com menos de 65 anos de idade e ausência de leucocitúria significativa.

Piúria associada à bacteriúria, em geral, é um bom indicador de infecção bacteriana; porém, nem sempre está presente, particularmente em infecções associadas a sondas, em homens sintomáticos e em pacientes neutropênicos.

Para as amostras obtidas por sonda vesical de demora, pacientes geriátricos com 65 anos de idade ou mais e pacientes internados, os resultados negativos normalmente são liberados em 2 dias (mínimo de 36 horas).

Já para amostras obtidas de forma invasiva ou cirúrgica como citadas anteriormente e com o intuito de isolar germes fastidiosos e leveduras, o tempo de incubação recomendado é de 2 ou 3 dias (mínimo de 48 horas).

Os métodos de cultivo rotineiros devem ser capazes de detectar patógenos urinários mais comuns, como *Enterobacteriaceae* e outros bacilos Gram-

-negativos, *Staphylococci*, *Streptococci*, *Enterococcus* e *Streptococcus agalactiae* (grupo B). Para isso, uma variedade de meios cromogênicos está disponível para identificação e diferenciação presuntiva de patógenos urinários, como o CPS ID3® (bioMérieux) e o CHROMAgar Orientation® (BBL), entre outros disponíveis no mercado. A maior vantagem desses meios é a facilidade de detectar culturas mistas e reduzir o número de identificações a serem realizadas, tornando-se método com bom custo-benefício. Outros meios mais frequentemente utilizados incluem o ágar CLED (não seletivo) ou a dupla ágar sangue e ágar MacConkey. Para amostras obtidas cirurgicamente ou oriundas de região prostática, pode ser recomendada a adição de ágar chocolate para isolamento de microrganismos fastidiosos, com incubação em atmosfera de CO₂ a 35 ± 2°C por até 72 horas.

Cultura anaeróbia somente está indicada quando solicitada em amostras obtidas por punção em procedimentos invasivos ou quando se observam bactérias sugestivas na microscopia que não crescem na cultura aeróbia.

Após o período de incubação, independentemente do algoritmo adotado, é importante que o laboratório reporte os resultados de culturas com interpretações e notas que auxiliem o clínico sobre a relevância do achado. Para as culturas negativas, recomenda-se que o resultado não seja reportado simplesmente como “negativo” ou “ausência de crescimento bacteriano”, mas também que haja alguma menção sobre a sensibilidade do método (10² ou 10³ UFC/mL), a depender do volume de urina utilizado para o cultivo (0,01 ou 0,001 mL).

As culturas positivas devem ser acompanhadas da identificação dos potenciais patógenos e de eventual descrição de outros tipos morfológicos, com as respectivas contagens de colônias. Culturas mistas em quantidades variáveis, quando classificadas como sugestivas de contaminação, preferencialmente devem ser seguidas de uma solicitação de nova coleta quando viável ou, no mínimo, acompanhadas de notas sugerindo esta hipótese e indicando a necessidade de nova coleta. Recomenda-se que o isolamento de patógenos não usuais seja discutido com o médico para melhor correlação clínica.

Entre os bacilos Gram-negativos, *Escherichia coli* ainda é o patógeno urinário mais frequentemente isolado, sendo responsável por cerca de 70 a 90% das cistites não complicadas e, aproximadamente, 50% das infecções complicadas. *Klebsiella pneumoniae* é o segundo mais comum, ganhando cada vez mais importância principalmente em pacientes transplantados, com histórico de internações e uso prévio de antibióticos ou oriundos de serviços de assistência à saúde, onde a incidência de isolados multirresistentes tem aumentado signi-

ficativamente. *Proteus mirabilis* e *Morganella* spp são frequentemente associados à formação de cálculos renais. *Pseudomonas aeruginosa* é mais encontrada em infecções nosocomiais. Já entre os cocos Gram-positivos, *Staphylococcus saprophyticus* é um dos agentes mais comuns isolados em ITU comunitária, principalmente em adolescentes e mulheres jovens. *Enterococcus* spp é mais frequente em infecções complicadas, como pielonefrites e associadas a anormalidades ou manipulações urológicas prévias. *S. aureus* é raro como agente de ITU e, muitas vezes, representa infecção em associação à bacteriemia ou em pacientes sondados. O isolamento de *Streptococcus agalactiae* (grupo B) em urina pode ser usado para determinar o estado de portadora vaginal em grávidas e também é um agente importante em pacientes diabéticos e em idosos.

A seguir, estão descritos alguns patógenos não usuais que necessitam de condições especiais para crescimento, são mais encontrados em pacientes com condições específicas e recentemente têm sido identificados com mais facilidade, com o advento da técnica de *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization* (MALDI-TOF).

Corynebacterium urealyticum é um agente incomum e está associado a urinas alcalinas, cistite, pielite e formação de cálculos em crianças e adultos, havendo como fatores de risco o uso prévio de antibióticos, hospitalização prolongada, manipulação urológica e transplante renal. Cresce melhor em ágar sangue ou em meio seletivo específico, porém sua pesquisa de rotina não é mandatória.

Membros do gênero *Aerococcus* spp podem ser considerados patógenos emergentes. As características das colônias alfa-hemolíticas, as reações de catalase negativa e PYR (pirrolidonilamino peptidase) positiva podem facilmente confundir com bactérias do gênero *Enterococcus*. O que os distingue é a disposição na coloração de Gram. *Aerococcus* aparecem em agrupamentos ou tétrades, lembrando *Staphylococcus*, diferentemente de *Enterococcus* spp, que se dispõem em pares e cadeias curtas. As espécies mais associadas à ITU são *A. urinae* e *A. viridans*, principalmente em pacientes com antecedentes urológicos, como também em mulheres idosas e com sondagem vesical.

Gardnerella vaginalis pode ser encontrado em amostras de urina de rotina, mas só eventualmente pode estar associado à infecção. Como faz parte da microbiota vaginal normal, pode também ser isolado em urina, sugerindo contaminação na maioria das vezes. O isolamento desse agente em urocultura sem correlação com sintomatologia ou presença de piúria e em culturas mis-

tas é mais sugestivo de contaminação. Se o isolamento se der em cultura pura, recomenda-se conversar com o médico antes de reportá-lo como potencial agente causal de ITU. Esforço para isolamento deste agente em urina como rotina deve ser desencorajado.

Haemophilus spp raramente é isolado em uroculturas e, como não é procurado de rotina, sua incidência é desconhecida e o significado clínico é limitado, não havendo justificativa para ser cultivado de rotina.

Piúria com cultura negativa é condição comumente encontrada nos laboratórios de rotina e frequentemente questionada pelos médicos e pacientes. Quase todos os tipos de agressão ou lesão do trato urinário podem levar a esta condição. Ocorre com frequência em pacientes sondados, pode estar associada a doenças sistêmicas ou localizadas e como consequências de causas não infecciosas, por exemplo, refluxo vesicoureteral, cistite intersticial, doença renal policística, cálculos, nefrites imunológicas, alterações prostáticas, neoplasias e lesões adjacentes ao sistema urinário. Algumas causas infecciosas de piúria estéril que não são contempladas no exame de rotina incluem, por exemplo, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, doenças fúngicas sistêmicas, tuberculose ou leptospirose. Além disso, infecções por anaeróbios que requerem coleta por punção ou outras causadas por germes fastidiosos são raras, mas podem ocorrer.

Nas síndromes uretrais, a causada por *Neisseria gonorrhoeae* normalmente é acompanhada de sintomatologia exuberante. Esse agente é facilmente visualizado na coloração de Gram da secreção uretral e cultivável em ágar chocolate suplementado em atmosfera de CO₂. As uretrites inespecíficas, que normalmente causam menos sintomas e muitas vezes requerem a coleta de urina de primeiro jato para pesquisa, têm como agentes mais comuns a *Chlamydia trachomatis*, que pode ser pesquisada por métodos imunocromatográficos ou imunofluorescência, porém revelam-se melhores resultados por biologia molecular (PCR para *Chlamydia trachomatis/N. gonorrhoeae*). *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma* spp podem ser pesquisados por métodos de cultivo em caldos ou meios em placa específicos para o isolamento desses agentes. Cerca de 15% das uretrites são de etiologia desconhecida ou causadas por agentes não cultiváveis.

A detecção de fungos (quase sempre *Candida* spp) em urina de pacientes saudáveis é incomum, mas é um problema crescente em pacientes hospitalizados, principalmente em unidades de terapia intensiva e de pacientes crônicos. A levedura mais frequentemente isolada é a *Candida albicans*, no entanto vem

umentando a incidência de leveduras não *albicans*, principalmente *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata*, esta última com a particularidade de ter sensibilidade diminuída aos azólicos, o que limita as opções terapêuticas. Os principais fatores de risco para candidúria incluem diabetes melito, neoplasias, uso prévio de antibióticos de amplo espectro ou corticosteroides, cateterização urinária, procedimentos cirúrgicos recentes, sexo feminino, idade avançada e longo tempo de internação. A maioria dos pacientes é assintomática e, em grande parte das vezes, a presença de candidúria indica colonização da bexiga, do períneo ou do cateter urinário. Pielonefrite por *Candida* pode ocorrer via ascendente ou via hematogênica, nos casos de candidíase disseminada.

O maior desafio na interpretação do achado de candidúria é distinguir infecção de colonização ou contaminação. Não há critérios estabelecidos de quantificação de culturas de urina para *Candida*. A presença de piúria concomitante pode ser útil, mas somente para pacientes não cateterizados. Em pacientes sondados, foram documentadas infecção renal com apenas 10^4 UFC/mL e colonização com contagens mais elevadas, como 10^4 a 10^5 UFC/mL. Portanto, qualquer contagem pode ser associada a envolvimento renal.

O achado isolado de candidúria sem sinais e sintomas em sua maioria não apresenta maior importância clínica. No entanto, em pacientes diabéticos e imunossuprimidos, pode ter significado clínico; naqueles em terapia intensiva com sinais de sepse e em neonatos, normalmente é significativa e com frequência está associado à disseminação hematogênica.

Para o isolamento de *Candida* spp, não é necessário inocular urina em meios específicos para cultura de fungos, pois estas se desenvolvem nos meios utilizados de rotina. Contudo, é preciso um tempo maior de incubação de até 48 a 72 horas para detecção de leveduras de crescimento mais lento ou em baixas contagens. Idealmente, deve-se cultivar o volume de 0,01 mL. Como não há associação direta entre significado clínico e quantificação de colônias, não existem fluxogramas de trabalho estabelecidos para o achado de leveduras na urina, devendo ser estabelecido por cada laboratório.

Apesar de a cultura de urina ainda ser considerada padrão-ouro para definição diagnóstica de ITU, pois fornece identificação, quantificação e antibiograma do uropatógeno, é um método caro e trabalhoso. Os métodos de identificação e testes de sensibilidade tradicionais ou automatizados normalmente requerem no mínimo 18 a 72 horas para um resultado final. Em geral, até 70% das uroculturas são negativas, com alto custo para um teste que poderia ser desnecessário. Diante desse cenário, têm surgido com grande expectativa metodologias que

proporcionam maior agilidade no diagnóstico. Analisadores automáticos com leituras de turbidez e extrapolação para curvas de crescimento e triagem rápida de urinas negativas (em menos de 4 horas) estão sendo cada vez mais avaliados e utilizados. Somente as amostras positivas são encaminhadas para cultivo a fim de obter contagens de colônias e identificação do microrganismo.

Em associação à metodologia aqui descrita ou, ainda, analisando diretamente a amostra de urina, a espectrometria de massa por MALDI-TOF tem sido sugerida como método rápido e confiável para identificação bacteriana direto da amostra, principalmente em casos positivos por bactérias Gram-negativas presentes em alta contagem. Dessa forma, os resultados de triagem e identificação rápida auxiliam no diagnóstico mais preciso, diminuindo o uso de antibióticos desnecessários ou ajustando a terapia empírica mais precocemente, contribuindo para uma melhor evolução clínica e com o uso racional de antimicrobianos.

BIBLIOGRAFIA

1. PEZZLO M. Laboratory Diagnosis of urinary tract infection: guidelines, challenges and innovations. *Clin Microbiol Newsletter* 2014;36(12):87-93.
2. BARON EJ, MILLER JM, WEINSTEIN MP, RICHTER SS, GILLIGAN PH, THOMSON RB JR., ET AL. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis* 2013;57(4):e22-e121.
3. DONNENBERG MS. Uncomplicated cystitis – Not so simple. *N Engl J Med* 2013;369(20):1959-60.
4. FERREIRA L, SÁNCHEZ-JUANES F, GONZÁLEZ-AVILA M, CEMBRERO-FUCIÑOS D, HERRERO-HERNÁNDEZ A, GONZÁLEZ-BUITRAGO JM ET AL. Direct identification of urinary tract pathogens from urine samples by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2010;48(6):2110-5.
5. ISENBERG HD (ED.). *Clinical microbiology procedures handbook*. 2.ed. American Society Microbiology, 2007.
6. KAUFFMAN CA, FISHER JF, SOBEL JD, NEWMAN CA. Candida urinary tract infections – Diagnosis. *Clin Inf Dis* 2011;52(Suppl 6):5452-6.
7. LAHANAS S, STATHOPOULOS G, CHAN RC, VAN HAL SJ. Evaluation of the Alfred 60/AST device as a screening test for urinary tract infections. *J Clin Microbiol* 2013;51(10):3406-8.
8. MCCARTER YS, BURD EM, HALL GS, ZERVOS M. *Cumitech 2C, Laboratory diagnosis of urinary tract infections*. Washington: ASM Press, 2009.

20. Utilização do Exame de Urina nas Síndromes Virais

OS VÍRUS PODEM causar infecção do trato urinário em pacientes imunocomprometidos. Geralmente, acometem o trato urinário inferior causando cistite hemorrágica ou uretrite, mas também podem ser agentes de nefropatia. BK vírus e adenovírus são os vírus mais comumente encontrados em cistite hemorrágica em pacientes submetidos a transplante de medula óssea e órgãos sólidos. O BK vírus pode causar, além da cistite hemorrágica, nefrite intersticial e estenose uretral, sendo quase sempre tratado com antivirais. A cistite hemorrágica causada por adenovírus é, geralmente, autolimitada, e o tratamento depende do quadro clínico. O estado imunológico do paciente modifica sua habilidade de combater a infecção e altera o curso clínico. A mortalidade em pacientes imunossuprimidos por infecção do trato urinário inferior é extremamente baixa, entretanto a infecção com alta carga viral pode ser associada a viremia e infecção viral em múltiplos órgãos, levando a sua falência. O diagnóstico e o tratamento devem ser instituídos precocemente, entretanto uso de antivirais, por si só, representa um risco significativo de ocorrência de efeitos colaterais e possível indução à rejeição do enxerto.

O diagnóstico das infecções virais é um desafio para o clínico e para o laboratório, uma vez que não é possível visualizá-los por microscopia óptica e a cultura viral pode demorar 14 a 28 dias para finalização, sendo um método restrito a laboratórios de pesquisa. A citologia urinária pode ser indicativa da infecção por BK vírus decorrente da identificação das chamadas células *decoy*. Entretanto, a sensibilidade dessas células no diagnóstico da infecção por BK vírus na cistite hemorrágica é baixa. Atualmente, o diagnóstico das infecções virais do trato urinário é baseado em métodos moleculares, imunológicos ou

de imunofluorescência. O diagnóstico de infecção viral deve associar as informações laboratoriais aos sintomas inflamatórios, como hematúria, dor abdominal, urgência e frequência miccional, pois a presença do agente viral pode ocorrer em urinas de pessoas saudáveis e assintomáticas.

Na imunofluorescência, o patógeno é detectado no fluido ou nas células pela utilização de anticorpos contra antígenos específicos do vírus e anticorpos secundários ligados a fluorocromos. O método é relativamente simples e rápido, porém não é quantitativo e não pode ser utilizado em viroses que modificam seus antígenos rapidamente. A sorologia detecta mudanças nos títulos de anticorpos séricos contra determinado patógeno. Em virtude do tempo necessário para a produção de anticorpos em resposta à presença viral e pelo fato de o uso de imunossuppressores levar à modulação dessa resposta, a presença ou ausência de anticorpos pode não excluir ou confirmar o diagnóstico. Durante a infecção aguda ou recente, títulos de imunoglobulina M permitem a diferenciação entre uma infecção recente e a exposição passada. Esta se eleva dentro de 2 semanas da exposição ao vírus. A elevação dos títulos de imunoglobulinas torna mais provável a hipótese de infecção recente. Em decorrência das limitações das técnicas sorológicas e da baixa correlação entre a carga viral e o resultado da sorologia, atualmente o método de escolha para o diagnóstico de infecções virais é a detecção molecular, sendo a reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) o método de escolha, por permitir a quantificação da carga viral, útil no diagnóstico e no acompanhamento do tratamento. O método consiste na extração das moléculas de ácidos nucleicos, na amplificação rápida e específica de um fragmento pequeno do genoma viral e na detecção por fluorimetria em tempo real. O resultado é reportado em número de cópias por mL de amostra. A detecção em ensaios de RT-PCR multiplex para BK vírus, adenovírus e JC vírus pode ser realizada em amostras de urina com elevada sensibilidade e especificidade.

Apesar de a PCR ser um método extremamente sensível, a elevada especificidade é também uma de suas limitações, uma vez que o genoma viral não é estável e pequenas mutações na sequência de nucleotídeos podem afetar a ligação dos iniciadores, impossibilitando a detecção da presença do vírus. Os vírus também podem apresentar múltiplos genótipos, por exemplo, o adenovírus apresenta 51 genótipos e, com frequência, um único ensaio pode não detectar todos os genótipos. Resultados falso-positivos podem decorrer da contaminação, não infrequente, no laboratório de métodos moleculares.

O momento ideal para coleta de urina com objetivo de estabelecer o diagnóstico de infecções virais está relacionado com o início dos sintomas. A concentração de partículas, antígenos e moléculas de ácidos nucleicos virais é maior um pouco antes do início dos sintomas e diminui gradativamente com a melhora destes. O período entre o 1º e o 3º dia da manifestação dos sintomas é idealmente o melhor para a coleta da amostra. A urina deve ser coletada em recipiente estéril, sem conservantes e distinto de outros possíveis testes laboratoriais, como urina de rotina ou urocultura, para evitar manipulação e contaminação da amostra. O volume coletado de urina deve ser centrifugado e o sobrenadante é utilizado para a extração dos ácidos nucleicos ou congelado para processamento futuro.

A urina pode ainda ser utilizada como amostra clínica para o diagnóstico de infecções virais em outros sítios corpóreos. Um exemplo é a detecção do vírus JC, agente etiológico da leucoencefalopatia progressiva multifocal, e, mais recentemente, a infecção pelo Zika vírus.

BIBLIOGRAFIA

1. COMERLATO J, CAMPOS FS, OLIVEIRA MT, CIBULSKI SP, CORRÊA L, KULMANN MI, ET AL. Molecular detection and characterization of BK and JC polyomaviruses in urine samples of renal transplant patients in Southern Brazil. *J Med Virol* 2015;87(3):522-8.
2. DE M CAMPOS R, CIRNE-SANTOS C, MEIRA GL, SANTOS LL, DE MENESES MD, FRIEDRICH J, ET AL. Prolonged detection of Zika virus RNA in urine samples during the ongoing Zika virus epidemic in Brazil. *J Clin Virol* 2016;77:69-70.
3. FUNAHASHI Y, IWATA S, ITO Y, KOJIMA S, YOSHIKAWA T, HATTORI R, ET AL. Multiplex real-time PCR assay for simultaneous quantification of BK polyomavirus, JC polyomavirus, and adenovirus DNA. *J Clin Microbiol* 2010;48(3):825-30.
4. HALE GA, ROCHESTER RJ, HESLOP HE, KRANCE RA, GINGRICH JR, BENAİM E, ET AL. Hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation in children: clinical characteristics and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9(11):698-705.
5. MYLONAKIS E, GOES N, RUBIN RH, COSIMI AB, COLVIN RB, FISHMAN JA. BK virus in solid organ transplant recipients: an emerging syndrome. *Transplantation* 2001;72(10):1587-92.
6. PADUCH DA. Viral lower urinary tract infections. *Curr Urol Rep* 2007;8(4):324-35.

21. Micobacterioses

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) se mantém como um sério problema de saúde pública. Ela se apresenta como infecções pulmonares e extrapulmonares, sendo a TB geniturinária a 2ª mais comum das extrapulmonares, depois da ganglionar. A *Micobacterium tuberculosis* é a micobactéria mais prevalente nas infecções geniturinárias, ainda que, com menos frequência, outras micobactérias que não são do complexo *Micobacterium tuberculosis* possam ser responsáveis por infecção do trato urinário.

A TB geniturinária pode afetar homens ou mulheres, com idade de 20 a 40 anos. A não especificidade dos sinais e sintomas dessa infecção pode dificultar e retardar o seu diagnóstico e tratamento, o que pode gerar várias morbidades ao paciente, podendo chegar ao quadro de esterilidade ou disfunção renal.

Dentro do panorama atual, as formas extrapulmonares da tuberculose, embora não representem fatores de risco no que diz respeito à transmissão da doença, ganham cada vez mais importância em virtude do aumento da sua incidência, em países desenvolvidos ou não, e das morbidades relacionadas com essas infecções.

Infecções urinárias causadas por micobactérias são menos frequentes em pacientes imunocompetentes, mas são mais frequentes e mais graves em pacientes imunocomprometidos. A infecção por *Micobacterium tuberculosis* tem um importante impacto nos receptores de transplante renal.¹⁻³

EPIDEMIOLOGIA

Em 2014, 6 milhões de novos casos de tuberculose foram notificados à Organização Mundial da Saúde (OMS), menos de dois terços (63%) dos 9,6 milhões

de pessoas que se estima terem apresentado a doença. Isso significa que, em todo o mundo, 37% dos novos casos diagnosticados foram ou não relatados. Globalmente, estima-se que 3,3% dos novos casos de TB e 20% dos casos tratados anteriormente têm TB multirresistente aos quimioterápicos (MDR-TB), um nível que pouco mudou nos últimos anos. Em 2014, aproximadamente 190 mil pessoas morreram de MDR-TB.^{1,2}

A incidência de TB extrapulmonar (TBEP), em particular a geniturinária, tem sofrido alterações nos últimos anos, sendo as taxas menores nos países desenvolvidos. As TBEP correspondem a aproximadamente 10% do total de casos de TB, e, destes, 40% são casos de TB geniturinária. Estima-se que mais de 20% dos pacientes com TB pulmonar tenham envolvimento urogenital.³

FISIOPATOLOGIA

A infecção pulmonar é o foco primário na maioria dos casos de envolvimento renal ou como doença geniturinária localizada. Após a exposição, os bacilos permanecem armazenados nos macrófagos, nos quais se multiplicam lentamente; na maior parte dos casos, a infecção primária é autolimitada. Os rins são comumente acometidos na tuberculose miliar. A disseminação teratogênica dos bacilos ocorre após a erosão de um vaso, geralmente uma veia, no pulmão, com êmbolos contendo microrganismos caindo na circulação sistêmica. O *M. tuberculosis* necessita de determinadas condições do meio para poder proliferar, o que leva à predileção por alguns órgãos, como rins, epidídimo, tubas uterinas, medula óssea e encéfalo. Nos rins, o local preferido para a colonização pelo *M. tuberculosis* é a região medular, na qual ocorre a formação de lesões granulomatosas, com necrose caseosa, levando à destruição do tecido local. O bacilo da tuberculose se aloja na junção corticomedular, formando granulomas corticais. Esses granulomas ficam estáveis por anos e, durante uma reativação, os organismos invadem a medula renal, originando uma papilite. Com a progressão da doença, extensas áreas de necrose papilar originam cavidades que destroem o parênquima renal, podendo envolver, inclusive, o sistema coletor. A infecção pode causar insuficiência vascular das papilas renais, por causa do dano vascular, levando à necrose papilar. A disseminação da infecção para a pelve renal pode produzir uma pielonefrite tuberculosa, que pode evoluir para pionefrose. A infecção geralmente se dissemina através dos ureteres até a bexiga, produzindo lesões granulomatosas associadas à fibrose. As consequências clínicas dessa

disseminação incluem autonefrectomia. As lesões renais podem disseminar-se além da cápsula renal e levar ao desenvolvimento de lesões em massa, mimetizando uma lesão neoplásica. O envolvimento ureteral pode causar estenoses e dilatações segmentares, levando à obstrução e/ou ao refluxo no sistema urinário.⁴ A doença avançada pode desenvolver estenose infundibular e pélvica. O envolvimento dos cálices renais pode ser único ou múltiplo, em um ou em ambos os rins. O resultado final da doença são destruição do órgão, perda da função renal e calcificações difusas.⁵

SINTOMAS

Muitos pacientes apresentam sintomas de cistite, e somente após falha do tratamento usual ou presença de piúria no sumário de urina e cultura de urina com métodos rotineiros negativos é que o diagnóstico diferencial de tuberculose renal passa a ser considerado.

Geralmente, manifesta-se como infecção urinária de evolução crônica com sintomas de febre, disúria e hematúria, que pode ser apenas microscópica e associada à piúria asséptica. A tríade clássica, outrora considerada patognomônica da tuberculose renal em pacientes assintomáticos, consiste em hematúria, piúria asséptica e pH ácido, hoje tem valor relativo, podendo ser associada a outras infecções que não a TB.^{4,6}

Alguns pacientes apresentam dor lombar, em flanco e/ou em região suprapúbica, hematúria, polaciúria e noctúria, sugerindo, a princípio, uma cistite bacteriana comum. Mais de 90% dos pacientes assintomáticos apresentam piúria estéril acompanhada ou não de hematúria microscópica. Menos de 10% dos pacientes apresentam sintomas de cólica renal, e apenas um terço, alterações radiográficas.^{4,6}

A tuberculose renal deve ser sempre investigada em homens com diagnóstico de tuberculose genital, pela associação frequente de ambas. Pacientes com massa escrotal devem ser submetidos à cirurgia e, caso a tuberculose genital seja comprovada, a investigação renal deve ser feita.⁶

DIAGNÓSTICO

Exame de urina de rotina

O diagnóstico microbiológico da TB renal é feito, em geral, por meio do isolamento do patógeno na urina ou a partir de biópsia, mas o exame de sedimento urinário pode apresentar alterações que sugerem a doença. Tais alterações consistem de hematúria em 2 a 18% dos casos, piúria assépti-

ca em 17 a 81% e pH ácido principalmente quando a cultura de urina for negativa.^{7,8}

O diagnóstico das infecções urogenitais por micobactérias é feito pela pesquisa de bacilo álcool-acidorresistente (BAAR) e cultura de urina. Essa avaliação deve ser feita em três amostras de urina, coletadas seguindo as normas específicas de coleta, em dias consecutivos, com o objetivo de aumentar a sensibilidade dos métodos.

Preparo da amostra de urina para o exame microbiológico para a detecção de micobactérias

A amostra de urina deve ser processada seguindo as medidas de biossegurança, portanto em capela de fluxo laminar tipo BII, previamente preparada. Esta e sua lâmpada UV devem ser ligadas durante 15 minutos antes do uso.

Colocar as amostras em ordem e numeradas. Em seguida, fazer a concentração das amostras por centrifugação de 10 mL de urina a 3.500 rpm, por 15 minutos, em centrífuga com tampa de proteção, cuidadosamente calibrada. Depois da centrifugação, aguardar 5 minutos para abrir a centrífuga e retirar a amostra. Desprezar o sobrenadante, deixando 2 mL do sedimento. Fazer a homogeneização do sedimento utilizando o vórtex e proceder à descontaminação deste usando o método de Petroff.

Método de Ziehl-Neelsen

As micobactérias são bacilos cujas paredes são compostas de grande quantidade de ácidos graxos, o que lhes confere a característica de BAAR, e podem ser observados à microscopia de esfregaço preparado da urina centrifugada e corado pelo método de Ziehl-Neelsen. Este método é barato, rápido e de fácil execução, mas tem baixa sensibilidade, de 0 a 81%.^{6,9} A especificidade para detecção de BAAR pode chegar a 100%, mas para caracterização de micobactérias é menor, já que outros microrganismos que não micobactérias podem aparecer corados (p. ex., *Nocardia* spp, *Rhodococcus* spp, entre outros). Deve-se dar atenção para casos em que são vistos poucos bacilos, pois há risco de julgamento falso-positivo por contaminação da uretra distal por microrganismos saprófitos. Se apenas um a dois bacilos são observados em toda a lâmina, este resultado não deve ser reportado antes de ser realizado em outra lâmina. Se o resultado persistir, ligar para o médico responsável pelo paciente para discutir o caso.^{6,9,10}

Cultura de urina

É considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de infecção por micobactérias. As amostras de urina podem ser contaminadas durante sua coleta, podendo apresentar flora mista de bactérias. Por isso, elas devem ser tratadas para minimizar o crescimento desses microrganismos contaminantes, que crescem mais rápido, impossibilitando o crescimento das micobactérias. O método utilizado para esse fim é o Petroff. Após a descontaminação da amostra, ela deve ser neutralizada, obtendo-se o pH 7,0, e inoculada em meio de cultura sólido ou líquido.

Cultura em meio sólido

O meio sólido mais utilizado é o Lowenstein Jensen (LJ), que é um meio não seletivo rico em gorduras, pois é feito com base de ovo. Estão disponíveis no mercado outros meios, como Middlebrook 7H10 e Middlebrook 7H11, mas uma das vantagens do LJ é sua maior durabilidade antes do uso.

Semear cerca de 5 gotas da urina sedimentada, descontaminada e neutralizada no meio de cultura usando pipeta de bulbo, levar o tubo tampado frouxamente e reclinado em estufa de 35 a 37°C. Examinar o meio de cultura 3 a 5 dias após a inoculação, duas vezes nas próximas 4 semanas e semanalmente até completar 8 semanas, se não houver nenhuma visualização de crescimento. Se houver crescimento, encaminhar o isolado para a identificação. A cultura em meio sólido apresenta sensibilidade maior que a pesquisa pela microscopia direta, mas pode levar de 6 a 8 semanas para a obtenção do resultado, limitando, assim, o diagnóstico e a conduta terapêutica.

Cultura em meio líquido, automatizada

Os sistemas automatizados utilizam o meio líquido Middlebrook 7H9, completado com nutrientes ou antimicrobianos. Existem alguns sistemas disponíveis no mercado para detecção de micobactérias em amostras biológicas, como:

- Bactec MGIT 960 System da Becton Dickinson Diagnostic System, que utiliza um sistema de fluorescência para revelar a presença de metabolismo microbiano, mas não está validado para amostras de urina e sangue.
- MB/Bact Mycobacterial Detection System da bioMérieux, Hazelwood, Mo, que utiliza um método de detecção colorimétrico para detectar a produção de CO₂ pelo metabolismo microbiano.

- Versa TREK (ESP Culture System II) da Trek Diagnostic System, Inc., que utiliza o sistema de monitoramento a cada 24 minutos para verificar o consumo de oxigênio pelo microrganismo.

Quando há detecção de metabolismo em qualquer um desses sistemas automatizados, há a necessidade de confirmação da presença de BAAR no frasco indicado como cultura positiva. Em caso de crescimento microbiano, fazer um esfregaço da cultura em lâmina, de acordo com as recomendações do fabricante, secar, fixar e fazer a coloração recomendada para a baciloscopia. Observar e anotar a presença de BAAR, a formação de corda e a presença de contaminantes.

Resultado

- Cultura negativa: ausência de crescimento.
- Cultura positiva para BAAR: quando for confirmado BAAR no esfregaço em lâmina.
- Cultura contaminada: crescimento de quaisquer outros microrganismos que não micobactérias.
- Formação de corda: as espécies do complexo *M. tuberculosis* apresentam a formação de corda ou grumos aglomerados lineares. A formação de corda é mais evidente na cultura em meio líquido.

Métodos moleculares

Recentemente, as técnicas moleculares vêm sendo utilizadas para detectar com maior rapidez e sensibilidade à presença de *M. tuberculosis* e outras micobactérias, podendo também ser empregadas para a detecção da resistência aos medicamentos anti-TB e para tipagem epidemiológica.

Estas técnicas se baseiam na amplificação por PCR (reação em cadeia da polimerase) de diferentes alvos do genoma das micobactérias, como o IS6110, o 16S rDNA e o hsp65. Atualmente, existem diferentes métodos comerciais que detectam o complexo *M. tuberculosis* a partir de materiais clínicos, como PCR-based Amplicor (Roche), reação da ligase em cadeia (Lcx; Abbott Systems), amplificação mediada por transcrição (TMA; Gen-Probe) e ensaio RAPID-BAP-MTB (AsiaGen, Taiwan). Todavia, esses métodos não diferenciam *M. tuberculosis* das outras espécies do complexo *M. tuberculosis*, sendo essa distinção importante para orientar o esquema do tratamento e para os estudos epidemiológicos. Os métodos *in-house* baseados na am-

plificação por PCR seguido de digestão com enzimas de restrição, técnica chamada de PCR-RFLP, apresentam a vantagem de diferenciar as espécies de micobactérias. Alguns estudos sugerem que, apesar de a urina ter espécies com substâncias inibitórias, a técnica de PCR se mostrou sensível e específica para a detecção do patógeno.^{9,11} Os métodos de PCR para a detecção de DNA de *M. tuberculosis* na urina apresentam sensibilidade variando de 25 a 93% e elevada especificidade (95 a 100%), dependendo do alvo genômico amplificado e do tratamento prévio para a eliminação de substâncias inibitórias, sendo, portanto, recomendado para o diagnóstico rápido das infecções urogenitais.^{9,11-13}

O uso da PCR para detecção de *M. tuberculosis* na urina ou em tecido renal melhora a capacidade de diagnóstico, assim como a sensibilidade e a especificidade, quando comparado aos outros testes rotineiramente utilizados no diagnóstico das infecções renais pelas micobactérias.^{9,11-14}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report. 2015.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Treatment of tuberculosis. Guidelines for National Programmes, 2010. 4.ed. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/9789241547833/en/>.
3. FIGUEIREDO A, LUCON AM. Urogenital tuberculosis: update and review of 8961 cases from the world literature. *Rev Urol* 2008;10:207.
4. EASTWOOD JB, CORBISHLEY CM, GRANGE JM. Tuberculosis and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(6):1307-14.
5. MUTTARAK M, CHIANGMAI WN, LOJANAPIWAT B. Tuberculosis of the genitourinary tract: imaging features with pathological correlation. *Singapore Med J* 2005;46(10):568-74.
6. GOLDEN MP, VIKRAM HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician* 2005;72:1761-68.
7. VAN VOLLENHOVEN P, HEYNS CF, DE BEER PM. Polymerase chain reaction in the diagnosis of urinary tract tuberculosis. *Urol Res* 1996; 24:107-11.
8. GHALEB K, AFIFI M, EL-GOHARY M. Assessment of diagnostic techniques of urinary tuberculosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013;5(1):e2013034.
9. MOUSSA OM, ERAKY I, EL-FAR MA, OSMAN HG, GHONEIM MA. Rapid diagnosis of genitourinary tuberculosis by polymerase chain reaction and non-radioactive DNA hybridization. *J Urol* 2000;164(2):584-8.
10. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Manual de microbiologia clínica para controle de infecção relacionada à assistência à saúde. Detecção e identificação de micobactérias de importância médica. Módulo 7. 2010. Disponível em: www.anvisa.gov.br.

11. KAFWABULULA M, AHMED K, NAGATAKE T, GOTOH J, MITARAI S, OIZUMI K, ET AL. Evaluation of PCR-based methods for the diagnosis of tuberculosis by identification of mycobacterial DNA in urine samples. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(8):732-7.
12. PORTILLO-GOMEZ L, MORRIS SL, PANDURO A. Rapid and efficient detection of extra-pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* by PCR analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(4):361-70.
13. MOHAMMED ADS, KHALID JK, LIN ASA. Comparison between polymerase chain reaction and Ziehl-Neelsen stain for detection renal tuberculosis. *Int J Curr Microbiol App Sci* 2014; 3(6):408.
14. CHAWLA A, CHAWLA K, REDDY S, ARORA N, BAIRY I, RAO S, ET AL. Can tissue PCR augment the diagnostic accuracy in genitourinary tract tuberculosis? *Urol Int.* 2012;88(1):34-8.

22. Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos para Isolados da Urina

A REALIZAÇÃO DO teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) para os isolados bacterianos do trato urinário pode ser um grande desafio, assim como a seleção de agentes a serem testados. Em sua grande maioria, as infecções não complicadas do trato urinário são conduzidas com tratamento empírico. Apesar do aumento da resistência bacteriana aos antimicrobianos comumente utilizados, em geral, a cultura de urina e o teste de sensibilidade são reservados para os casos mais complexos, recorrentes ou que apresentam falha de tratamento. O uso prévio de antimicrobiano ou a hospitalização recente são informações adicionais importantes para a indicação da cultura de urina e realização do teste de sensibilidade, caso algum uropatógeno seja isolado. Essas informações podem não estar à disposição dos microbiologistas no laboratório clínico. Entretanto, o rastreamento e o tratamento da bacteriúria assintomática podem ser benéficos, evitando-se eventos adversos. Dessa forma, recomenda-se a cultura de urina para gestantes e pacientes que serão submetidos a procedimentos invasivos, mesmo que estejam assintomáticos. A escolha dos antimicrobianos a serem incorporados no teste de sensibilidade constitui-se uma tarefa do setor de microbiologia do laboratório, em consonância com as equipes médica e farmacêutica. Nessa ocasião, deve-se levar em consideração os dados de sensibilidade de uropatógenos aos antimicrobianos em determinada área geográfica, a disponibilidade no mercado e na instituição dos antimicrobianos selecionados e as recomendações de diretrizes e sociedades científicas.

O teste de sensibilidade aos antimicrobianos deve ser reportado classificando as combinações de bactéria e antimicrobiano dentro das possíveis catego-

rias de sensibilidade: sensível, intermediária ou resistente. As combinações em que o isolado bacteriano é inibido pelas concentrações séricas do antimicrobiano, geralmente alcançadas quando utilizadas dose e via de administração recomendadas para o tratamento da infecção, são classificadas como sensíveis, resultando em provável eficácia clínica. Quando o valor da concentração inibitória mínima está próximo ao da concentração sérica ou tecidual alcançada para determinado antimicrobiano, e para os quais a resposta pode ser inferior aos isolados sensíveis, este é considerado na categoria intermediária. É importante notar que a categoria intermediária pode implicar eficácia clínica em sítios anatômicos onde o antimicrobiano é fisiologicamente concentrado. Ressalta-se que as diretrizes utilizadas para interpretação dos testes de sensibilidade e classificação em categorias de sensibilidade estão baseadas nas concentrações séricas de determinado antimicrobiano, entretanto pode haver baixa correlação entre a concentração sérica de um antimicrobiano e o desaparecimento da bacteriúria. Muitos antimicrobianos concentram-se nos túbulos renais e atingem altos níveis urinários que são inibitórios para os microrganismos neste sítio anatômico. Dessa forma, há uma boa correlação entre o desaparecimento da bacteriúria e os níveis de antimicrobianos alcançados na urina. Portanto, o significado clínico de resistência não é completamente compreendido para os isolados urinários porque os testes de sensibilidade não refletem as concentrações urinárias dos antimicrobianos.

Na América Latina, o espectro microbiológico das infecções não complicadas do trato urinário consiste majoritariamente de *Escherichia coli* (60 a 75%) e de outras espécies de enterobactérias, como *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus saprophyticus*. Outras bactérias Gram-negativas e Gram-positivas são raramente isoladas em infecções não complicadas. Dessa forma, o conhecimento do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos de *E. coli* de determinada região é particularmente importante para a seleção do antimicrobiano. Este perfil pode variar consideravelmente entre regiões ou países. Outros microrganismos podem compor a etiologia das infecções urinárias mais complicadas ou na presença de fatores de risco, especialmente aquelas diagnosticadas no ambiente hospitalar ou em pacientes com hospitalização recente, como *Enterococcus* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Acinetobacter* spp. De maneira geral, esses patógenos apresentam uma maior diversidade e habilidade de adquirir resistência aos antimicrobianos, além de já apresentarem resistência intrínseca a vários deles. A Tabela 20 relaciona algumas resistências intrínsecas apresentadas pelos principais uropatógenos.

Na América Latina, poucos estudos avaliaram o perfil de sensibilidade de uropatógenos, especialmente aqueles adquiridos na comunidade. Andrade et al.¹ mostraram taxas elevadas de resistência para os isolados de *E. coli* provenientes de infecção do trato urinário adquirida na comunidade, em que 40% apresentaram de resistência a sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP), 29% a ácido nalidíxico e 21% a ciprofloxacino.

TABELA 20 Resistência intrínseca dos principais uropatógenos.

Espécie bacteriana	Antimicrobiano								
	Ampicilina	Amoxicilina/clavulanato	Cefazolina	Nitrofurantoina	Cefuroxima	Tetraciclina/tigeciclina	Polimixinas	SMX-TMP	Fosfomicina
<i>Citrobacter koseri</i>	R	-	-	-	-	-	-	-	NE
<i>Citrobacter freundii</i>	R	R	R	-	-	-	-	-	NE
<i>Enterobacter cloacae</i>	R	R	R	-	-	-	-	-	NE
<i>Enterobacter aerogenes</i>	R	R	R	-	-	-	-	-	NE
<i>Klebsiella sp</i>	R	-	-	-	-	-	-	-	NE
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	-	R	R	R	R	-	NE
<i>Proteus vulgaris</i>	R	-	R	R	R	R	R	-	NE
<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	-	R	R	-	R	NE
<i>S. saprophyticus</i>	-	-	-	-	-	-	R	-	R
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	NE
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	R	-	R	-	-	NE	-

-: não apresenta resistência intrínseca; NE: não estabelecida; R: resistência intrínseca presente; SMX-TMP: sulfametoxazol-trimetoprim.

O laboratório de microbiologia pode ainda optar por testar e reportar o teste de sensibilidade de forma seletiva e escalonada. Dessa maneira, a liberação dos antimicrobianos nos laudos de teste de sensibilidade ocorre de acordo com o perfil de sensibilidade apresentado pelo microrganismo. Os antimicrobianos restritos ou primariamente utilizados no tratamento de infecções do trato urinário são testados e reportados em todos os laudos deste sítio. Entretanto, outros antimicrobianos podem ser incorporados ao teste de sensi-

bilidade primário, porém apenas relatados quando o microrganismo é resistente aos agentes de primeira escolha. O fundamento para a liberação seletiva de antimicrobianos baseia-se no reconhecimento de que o uso inapropriado destes constitui-se um grave problema, elevando os custos hospitalares e a resistência aos antimicrobianos, por meio da seleção e da disseminação de microrganismos multirresistentes. A Tabela 21 relaciona os antimicrobianos frequentemente utilizados para o tratamento de infecções do trato urinário sem complicações e que podem ser incorporados aos testes de sensibilidade aos antimicrobianos de acordo com o grupo específico de microrganismos para os quais constituem uma opção terapêutica.

TABELA 21 Antimicrobianos frequentemente utilizados para o tratamento de infecções urinárias não complicadas.

Antimicrobiano	Enterobactérias ^a	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i> e <i>S. saprophyticus</i> ^b	<i>Enterococcus</i> spp
Ácido nalidíxico	X			
Ampicilina	X			X
Cefazolina ^c	X			
Ceftazidima		X		
Ciprofloxacino	X	X	X	X
Fosfomicina ^d	X (<i>E. coli</i>)			X (<i>E. faecalis</i>)
Gentamicina	X	X		
Nitrofurantoina ^e	X		X	
Norfloxacino	X	X	X	X
Oxacilina			X	
Penicilina			X	X
Piperacilina-tazobactam		X		
Sulfametoxazol-trimetoprim ^f	X		X	
Tetraciclina		X		

a Isolados de *Proteus* spp podem adentrar a margem de inibição com o chamado “véu” ao redor de certos antimicrobianos, o qual deve ser ignorado na leitura da zona de inibição.

b A realização do teste de sensibilidade aos antimicrobianos para isolados urinários de *S. saprophyticus* não é necessária, pois as infecções urinárias não complicadas causadas por

- este agente respondem às concentrações de antimicrobianos habitualmente utilizados para o tratamento dessas afecções, como nitrofurantoina, sulfametoxazol-trimetoprim e fluoroquinolonas.
- c. A interpretação da categoria de sensibilidade da cefazolina, utilizada para inferir a interpretação das cefalosporinas orais, modifica-se de acordo com a dose recomendada e a classificação da infecção urinária em complicada (2 g a cada 8 horas) ou não complicada (1 g a cada 12 horas) (M10oS26) para *E. coli*, *K. pneumoniae* e *Proteus mirabilis* e com a dosagem recomendada.
 - d. A interpretação da sensibilidade à fosfomicina deve ser realizada apenas para isolados de *E. coli* e *E. faecalis* do trato urinário. Deve-se estar atento à necessidade de testar este antimicrobiano na presença de glicose-6-fosfato, disponível no disco contendo 200 mcg de fosfomicina. O método de ágar difusão, considerado padrão-ouro para fosfomicina, deve ser testado inserindo-se 25 mcg/mL de glicose-6-fosfato ao meio de cultura, e a microdiluição em caldo não deve ser realizada.
 - e. Nitrofurantoina pode ser uma opção apenas para isolados de *E. coli*.
 - f. Alguns isolados bacterianos podem apresentar um crescimento residual ao redor de sulfametoxazol-trimetoprim, pela presença de antagonistas no meio de cultura, e este não deve ser considerado na leitura do halo de inibição.

Alguns isolados bacterianos que se apresentam inicialmente sensíveis no teste de sensibilidade a determinado antimicrobiano podem tornar-se intermediários ou resistentes após o início da terapia. Dessa maneira, isolados subsequentes da mesma espécie e do mesmo sítio anatômico devem ser testados com o objetivo de detectar o possível desenvolvimento de resistência. Esse fenômeno, que pode ocorrer após 3 a 4 dias de tratamento, foi notado frequentemente em isolados de *Enterobacter*, *Citrobacter* e *Serratia* spp com o uso de cefalosporinas de 3ª geração, em isolados de *P. aeruginosa* com todos os agentes antimicrobianos e em isolados de *Staphylococcus* spp com quinolonas.

RECOMENDAÇÕES PARA A EXECUÇÃO E A INTERPRETAÇÃO DO TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS

O teste de sensibilidade aos antimicrobianos pode ser realizado utilizando-se diversas metodologias, consideradas quantitativas, semiquantitativas ou qualitativas.

Os métodos quantitativos são aqueles que fornecem o valor da concentração inibitória mínima (CIM), ou seja, a menor concentração do antimicrobiano capaz de inibir o crescimento de determinado isolado bacteriano. A microdiluição em caldo e a ágar diluição são métodos quantitativos considerados padrão-ouro para o teste de sensibilidade. A determinação da CIM por fitas

graduadas e difusão em ágar são métodos quantitativos bem-aceitos para a execução do teste de sensibilidade.

Alguns sistemas automatizados fornecem a CIM real ou estimada e, por isso, são considerados semiquantitativos e muito utilizados nos laboratórios de microbiologia de médio e grande porte.

O teste de sensibilidade por disco de difusão em ágar é um método qualitativo, ou seja, não informa o valor da CIM, porém classifica o isolado bacteriano nas categorias de sensibilidade (sensível, intermediário e resistente), com boa correlação com os métodos quantitativos para a maioria dos antimicrobianos. Em razão de sua simplicidade de execução e interpretação, está amplamente difundido pelos laboratórios de microbiologia. Todos os métodos de teste de sensibilidade estão sujeitos a inúmeros interferentes, que devem ser controlados pelo laboratório de microbiologia.

BIBLIOGRAFIA

1. ANDRADE SS, SADER HS, JONES RN, PEREIRA AS, PIGNATARI ACC, GALES AC. Increased resistance to first-line agents among bacterial pathogens isolated from urinary tract infections in Latin America: time for local guideline? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006;101(7):741-8.
2. CAI T, MAZZOLI S, LANZAFAME P, CACIAGLI P, MALOSSINI G, NESI G, ET AL. Asymptomatic bacteriuria in clinical urological practice: preoperative control of bacteriuria and management of recurrent UTI. *Pathogens* 2016;5(1).
3. CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 26.ed. Wayne: CLSI supplement M100S, 2016.
4. GUPTA K, HOOTON TM, NABER KG, WULLT B, COLGAN R, MILLER LG, ET AL. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):e103-20.
5. LECLERCQ R, CANTÓN R, BROWN DF, GISKE CG, HEISIG P, MACGOWAN AP, ET AL. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(2):141-60.
6. MCCATER YSE, BURD EM, HALL GS, ZERVOS M. Cumitech 2C, Laboratory diagnosis of urinary tract infections. Washington: ASM Press, 2009.

23. Controle de Qualidade do Exame

Microbiológico da Urina

A **UROCULTURA** é um dos exames mais requisitados ao laboratório de microbiologia. O gerenciamento dos processos que a envolvem é determinante para entregar um exame com qualidade.

O controle de qualidade do exame não deve ocorrer apenas na fase analítica, mas também é de suma importância realizá-lo na fase pré-analítica, já que é o início de tudo; além disso, se o exame for coletado inadequadamente, resultará inadequado.

Neste capítulo, o objetivo é abordar o que deve ser realizado como controle de qualidade nessas fases para entregar um exame de qualidade.

FASE PRÉ-ANALÍTICA

Engloba desde a entrega das instruções de coleta ao paciente até a entrega da amostra de urina no setor técnico para análise, ou seja, as instruções adequadas para o paciente, o processo de coleta e o tempo e a temperatura de transporte da amostra. Algumas dessas etapas devem ser monitoradas com indicadores para acompanhar a qualidade do exame.

A informação passada ou entregue ao paciente, independentemente de a amostra ser coletada no laboratório ou na casa do paciente, deve ser clara e objetiva. Um dos grandes problemas no exame de urocultura é a contaminação da amostra com a microbiota habitual do trato geniturinário. Para eliminar esse interferente é que as instruções se fazem importantes. A maior incidência de contaminação ocorre em amostras de urina de mulheres e de crianças cuja amostra foi coletada com saco coletor. No caso das mulheres, o fator mais importante para ter uma amostra bem coletada é, após a limpeza com água e

sabão, afastar os grandes lábios antes de coletar a amostra. No caso das crianças que utilizam o saco coletor, o importante é não realizar muitas trocas do coletor e, após a coleta, colocar a amostra de urina do saco coletor dentro de um frasco estéril, e não o saco coletor dentro do frasco, uma vez que o saco coletor pode estar contaminado com a microbiota da pele da criança.

É importante fornecer materiais de qualidade para a coleta do exame, preferencialmente frascos estéreis. Todos os insumos utilizados devem ser fornecidos por empresas previamente aprovadas e validadas pelo laboratório (qualificação de fornecedores).

Indicador pré-analítico

Para monitorar o processo de informação ao paciente, deve-se instituir um indicador do percentual de contaminação das amostras de urina, que será analisado em conjunto com a área técnica. A classificação de uma urina contaminada ou não deve ser estabelecida pela área técnica com base no objetivo do indicador que está sendo instituído.

FASE ANALÍTICA

Na fase analítica, que engloba desde o recebimento da amostra na área técnica até a leitura das placas, o controle de qualidade do processo deve estar focado nos meios de cultura empregados para realizar a cultura, na alça calibrada utilizada para a sementeira e no controle das metodologias utilizadas para identificar as bactérias.

Meios de cultura

Os meios de cultura comprados comercialmente não necessitam de controle de qualidade para verificar o desempenho (capacidade de permitir o crescimento bacteriano) e a esterilidade. O certificado emitido pelo fabricante, para cada lote, é a garantia da qualidade do meio e deve ser arquivada. No caso de meios de cultura fabricados pelo próprio laboratório, os lotes produzidos devem ser testados quanto ao desempenho, com diversas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, e quanto à esterilidade. Somente após passar por esses testes é que o meio de cultura pode ser liberado para uso. Se não passar nos critérios mínimos tanto para esterilidade quanto para o desempenho, ele não deve ser utilizado na rotina.

É importante mencionar que, se o laboratório modificar o método atual de realização de culturas e a nova metodologia apresentar impacto na forma de

realizar a cultura ou liberar seu resultado, este novo método deve ser validado (verificado) pelo laboratório antes de ser colocado em rotina. Nesse caso, é realizado o teste com amostras positivas e negativas e comparado com o meio utilizado anteriormente. Por exemplo, se uma cultura é feita com meio CLED e passará a ser feita com um meio cromogênico, este meio cromogênico deve ser validado antes de ser colocado na rotina, justamente para verificar se as características descritas na bula do meio se reproduzem na rotina do laboratório. Esse processo de validação é feito uma única vez pelo laboratório, no momento de implantar a metodologia.

Alça calibrada

A cultura de urina é um método quantitativo e, por isso, deve-se utilizar alças calibradas com volumes conhecidos para a semeadura; em geral, são empregadas alças de 1 ou 10 mL, dependendo do tipo de amostra e do paciente. Essas alças devem ser calibradas no volume mencionado; se forem utilizadas alças de níquel ou platina, elas perderão a calibração com o uso, sendo necessária uma nova calibração.

O processo de calibração é extremamente trabalhoso e utiliza solução de azul de Evans e um equipamento para leitura de absorbância das soluções. Ele também é necessário se as alças adquiridas não têm certificado de calibração. A maioria dos laboratórios hoje em dia utiliza alças calibradas descartáveis, o que elimina o processo de controle da calibração, uma vez que são utilizadas uma única vez. No caso das alças descartáveis, o certificado de calibração enviado pelo fabricante é obrigatório para a garantia da qualidade do insumo e importante no controle de qualidade do processo.

Indicador

O indicador da qualidade a ser monitorado pela área analítica será o do percentual de contaminação da urina, uma vez que a leitura da cultura é feita na área técnica. Este indicador deve ser compartilhado e discutido com a área da coleta para que melhorias possam ser implementadas. Seu objetivo é monitorar para que o laboratório não considere urinas positivas quando, na verdade, são apenas urinas contaminadas, o que afeta o resultado final e o diagnóstico do médico. Em geral, o percentual aceitável de contaminação das amostras de urina é de 3 a 5%. Vale lembrar que, antes de considerar uma amostra contaminada, é preciso discutir os parâmetros que serão utilizados para classificá-las como tal. O ideal é construir uma tabela que indique como considerar uma

contaminação e que todos os colaboradores responsáveis por interpretar uma cultura de urina sigam esses parâmetros. Uma sugestão de parâmetro é considerar uma urina contaminada se tiver mais de três microrganismos crescendo na placa, independentemente do número de leucócitos observados no exame de urina. Vale lembrar que o índice de contaminação será utilizado para monitorar o processo da coleta, o que não significa que outras amostras como aquelas que apresentam dois tipos de microrganismos e leucócitos normais não possam ser consideradas de contaminação.

O percentual de positividade das amostras de urina deve ser analisado mensalmente com o objetivo de manter um padrão entre os colaboradores para a triagem das amostras. Esse indicador será o mesmo para a fase analítica e pós-analítica. O setor deve ter um padrão semelhante de interpretação da cultura de urina que não pode ser dependente do colaborador, para que não existam culturas que um dia sejam consideradas positivas e, em outro dia, não.

FASE PÓS-ANALÍTICA

Inclui a interpretação e a liberação do exame ao paciente/médico. Para a interpretação, é necessária uma padronização da leitura entre os colaboradores quanto aos valores que serão informados, já que o exame é quantitativo, mas não é tão preciso. O resultado é informado em unidades formadoras de colônias por mL (UCF/mL), e a contagem informada pode variar entre os laboratórios. Em geral, os laboratórios liberam resultados com contagens de 50.000 UFC/mL, 80.000 UFC/mL, 100.000 UFC/mL e acima de 100.000 UFC/mL, mas alguns fazem uma contagem mais exata do número de colônias observadas na placa. Essa padronização deve ser estabelecida pelo laboratório, e todos os colaboradores devem ter a mesma lógica de leitura.

A interpretação do resultado de uma cultura deve sempre ser acompanhada dos dados do paciente (sexo, idade, sintomatologia, uso de antibióticos) e do exame de urina de rotina ou do sedimento urinário. Com essas informações, pode-se avaliar se o que está crescendo na cultura é significativo e se devem ser realizados outros testes, como a identificação da bactéria e o teste de sensibilidade aos antibióticos.

Indicador

Como indicador de qualidade do processo pós-analítico, a sugestão é utilizar o percentual de positividade das amostras de urina analisado mensalmente com o mesmo percentual que é acompanhado na fase analítica.

O controle de qualidade de cada etapa dos exames microbiológicos deve ser realizado com o objetivo de garantir que todo o processo esteja de acordo com as normas estabelecidas pelo laboratório. Com esse raciocínio em mente, toda vez em que se avalia o processo, é preciso questionar em quais pontos pode haver falhas e focar neles para realizar o controle de qualidade e monitoramento. No caso do exame de cultura de urina, o ponto mais importante a ser controlado e monitorado é, sem dúvida, a coleta do exame, pois qualquer processo depois da coleta será impactado pela qualidade da amostra que será analisada. As outras etapas subsequentes devem ter um controle cuidadoso, conforme mencionado, para que o resultado emitido pelo laboratório seja o mais adequado possível.

BIBLIOGRAFIA

1. CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Quality control for commercially prepared microbiological culture media; approved standard. 3.ed. M22-A3. Wayne: CLSI, 2004.
2. CLARK RB, LEWINSKI MA, LOEFFELHOLZ MJ, TIBBETS RJ. Cumitech 31A. In: Sharp SE (coord.). Verification and validation of procedures in the clinical microbiology laboratory. Washington: American Society for Microbiology, 2009.
3. GARCIA LS, ISENBERG HD (ORGS.). Clinical microbiology procedures handbook. Vol. 1 e 2. 3.ed. Washington: American Society for Microbiology, 2010.
4. MCCARTER YS, BRUD EM, HALL GS, ZERVOS M. Cumitech 2C. In: Weissfeld AS (coord.). Laboratory diagnosis of urinary tract infections. Washington: American Society for Microbiology, 2009.
5. MENDES CM, OPLUSTIL CP, ZOCCOLI CM, SINTO SI. Microbiologia clínica: 156 perguntas e respostas. São Paulo: Sarvier, 2005.
6. OPLUSTIL CP, ZOCCOLI CM, BARBERINO MG. Microbiologia clínica: 156 perguntas e respostas. Vol. 2. São Paulo: Sarvier, 2012.
7. OPLUSTIL CP, ZOCCOLI CM, TOBOUTI NR, SINTO SI. Procedimentos básicos em microbiologia clínica. 3.ed. São Paulo: Sarvier, 2010.

24. O Exame de Urina como Recurso Diagnóstico

Toxicológico

A **DEMANDA DE** solicitações para pesquisa de drogas de abuso tem aumentado consideravelmente nos laboratórios clínicos.

Se até bem pouco tempo atrás esta pesquisa era somente associada às situações de transgressão à lei, mantendo o foco somente no campo médico-legal e em suas implicações jurídicas, hoje essa questão é abordada de forma mais madura pela sociedade.

Essa nova forma de abordar vem tanto pelas solicitações puramente clínicas, ou seja, para diagnóstico e acompanhamento clínico de pacientes como pelo campo da medicina ocupacional, em que pacientes expostos a este tipo de substância podem ter suas capacidades de discernimento e psicomotora alteradas de tal modo que, na operação de certos equipamentos, possa expor a risco não apenas si próprio, mas também terceiros.

O laboratório clínico deve estar familiarizado com essas demandas e capacitado para fornecer assessoria adequada a esses casos.

Nos dias atuais, é grande o interesse a respeito do problema do uso de drogas. Antes, esta discussão ficava restrita ao âmbito do sistema de saúde, para tratamento daqueles que apresentavam um padrão de uso elevado com consequências claras e de extrema gravidade para o indivíduo e a sociedade, ou no aspecto jurídico, cuja preocupação era focada no aspecto criminal; hoje, passou para outras esferas, como o mundo do trabalho.

No esteio dessas preocupações, surgem medidas que visam ao controle mais específico do problema, como a Lei Seca do Trânsito, a Norma RBAC n. 120 da aviação civil e as leis específicas sobre implantação de programas preventivos ao uso de drogas entre motoristas profissionais.

O aumento constante de novas drogas de abuso no mercado de drogas ilícitas é um grande desafio para toxicologistas analíticos. Isso ocorre porque a maioria das novas drogas não está incluída nos métodos analíticos estabelecidos, os quais objetivam detectar as drogas clássicas de abuso. Portanto, procedimentos analíticos clássicos devem ser adaptados ou é preciso desenvolver novos procedimentos para cobrir os novos compostos. Há ainda a entrada de novas substâncias sintéticas usadas como drogas de abuso. O teste de rastreio toxicológico em urina é uma maneira importante de tentar distinguir o usuário abusivo daquele em uso terapêutico da substância, oferecendo um teste de laboratório reprodutível, imparcial e preciso para monitorar pacientes, e fornece suporte objetivo para observações clínicas.

Tem sido demonstrado que os médicos habitualmente não têm proficiência na solicitação ou interpretação desses testes. Várias dúvidas surgem quando o laboratório se vê envolvido com essas questões:

- Como fazer a coleta, o manuseio e o armazenamento das amostras?
- O exame mostra o uso recente, eventual ou continuado da droga?
- Qual o melhor material biológico para investigação?
- Deve-se estabelecer cadeia de custódia da amostra?

Fazer, então, o “diagnóstico” do uso dessas substâncias tornou-se a preocupação dos envolvidos com o problema, e o uso de dispositivos de testes laboratoriais remotos (TLR) passa também a ser interessante nesse sentido. São dispositivos portáteis, que dispensam grandes estruturas e podem ser uma alternativa tentadora. Por fim, pode-se utilizar também a urina como amostra de exposição a metais, no ambiente profissional ou não.

INDICAÇÕES DE USO

O uso abusivo de substâncias é responsável por até 50% das entradas nos serviços de emergência nos EUA. Por essa razão, testes de drogas de abuso são oferecidos em uma variedade de configurações, incluindo aqueles para substâncias comumente utilizadas para fins ditos “recreativos”, como opiáceos, cocaína, anfetaminas, canabinoides e benzodiazepínicos. Testes de rápida execução auxiliam os médicos com resultados precisos para avaliar e gerir esses pacientes. Testes de drogas de abuso podem ser utilizados em clínicas especializadas em tratamento da dor para avaliar a evolução da terapêutica e detectar o uso inadequado ou abusivo. Clínicas de desintoxicação, especializadas

em acompanhamentos de usuários crônicos, também podem ser solicitadores frequentes. Serviços de saúde ocupacional têm gerado demanda significativa deste tipo de exame, principalmente naqueles focados em programas de prevenção de drogas psicoativas.

As indicações clínicas são, portanto, os casos em que há suspeita clínica justificada. É muito comum o laboratório ser procurado por pais ou familiares angustiados com a suspeita de uso de drogas por parentes próximos. Não é raro que, inclusive, tragam amostras “coletadas” sem o consentimento do paciente. Nesse momento, é fundamental alertar que, além de todas as dificuldades e fragilidades técnicas desse processo, tal ato implica falta ética e é passível de questionamento legal, sem falar no impacto extremamente negativo no relacionamento familiar, o que pode piorar uma situação que, de início, já é bastante ruim.

A suspeita justificada no ambiente de trabalho deve ser levantada por profissional da saúde devidamente treinado. Algumas exceções existem, como em programas específicos (caso da aviação civil – RBAC 120) em que supervisores podem fazer essa indicação. Não é necessário ressaltar que, nessas exceções, a supervisão médica é fundamental para evitar equívocos ou aspectos de assédio moral ligado ao trabalho.

O laboratório deve se cercar de alguns cuidados além daqueles citados em outros pontos desta obra. Aspectos ligados a identificação, acondicionamento, critérios de rejeição e, principalmente, limitações sobre procedimentos serão comentados neste capítulo. Essa discussão, limitada anteriormente aos serviços de saúde, visava somente ao aspecto terapêutico. Entretanto, ela extrapolou essas fronteiras, atingindo o aspecto jurídico, cuja preocupação é focada no aspecto criminal, e ainda outras esferas, como o mundo do trabalho.

O TAT (*turn around time*) dos testes de toxicologia pode influenciar a quantidade de solicitações desse tipo de teste. Em um esforço para reduzir o TAT, alguns laboratórios optam em usar TLR para atingir um TAT de 1 hora ou menos. Um estudo demonstrou uma redução no TAT de 108 para 33 minutos quando o teste foi transferido do laboratório central para a beira do leito. A triagem de drogas usando TLR, no entanto, foi pelo menos duas vezes mais cara que o mesmo teste baseado no laboratório. Ao longo do tempo, os TLR podem encorajar a solicitação de testes de drogas de abuso, que levam, infelizmente, a um aumento de custos. No entanto, este aumento de custo pode ser compensado por uma redução na duração da estadia hospitalar, produzindo uma economia geral para o hospital. A Tabela 22 compara esses aspectos.

TABELA 22 Vantagens e desvantagens dos testes de droga de abuso com os testes laboratoriais remotos (TLR).

Vantagens dos TLR	Desvantagens dos TLR
Melhor tempo de resposta	Introduz outra plataforma de testes com diferentes cortes e interferências
Resultados para muitos TLR para drogas de abuso são comparáveis com o laboratório central	Menu limitado
Desafoga o laboratório central	<i>Kits</i> mais caros
Permite decisões clínicas mais rápidas	Interpretação subjetiva do resultado do dispositivo
Permite um acompanhamento mais próximo do paciente	O registro no prontuário é mais difícil, pois esse tipo de dispositivo, por vezes, não está integrado ao sistema do laboratório
Pode ser feito por pessoas externas ao laboratório	Exige treinamento específico quando utilizado por não laboratoristas

HISTÓRICO DO PACIENTE

No momento da coleta do material, deve-se obter o maior número possível de dados sobre hábitos e usos de drogas, tanto ilícitas como terapêuticas.

No caso de pesquisa de drogas de abuso, devem ser investigadas formas não comuns de contato com a droga. No caso da investigação do uso da cocaína, por exemplo, é preciso perguntar sobre o uso de compostos contendo a droga, mesmo em doses pequenas, como chá de folhas de coca. No caso da maconha, pode haver consumo de produtos que contenham a droga, como fibras e óleos.

As drogas terapêuticas, mesmo as tidas como banais, como analgésicos, relaxantes musculares ou ainda antigripais, devem ser pesquisadas, pois pode-se ter falso-positivos em drogas de abuso em reações cruzadas para estes tipos de medicamentos. São exemplos as anfetaminas no caso de antigripais e os benzodiazepínicos nos relaxantes musculares. Especial atenção deve ser dada às reações cruzadas para opioides em pacientes em uso de quinolonas.

No caso das drogas ilícitas, é bastante interessante tentar conhecer o padrão de uso prévio, pois uma determinação positiva não consegue distinguir o usuário eventual do crônico.

OPORTUNIDADES DE COLETA

Há três grandes ambientes distintos: ambulatoriais assistenciais, serviços de urgência e empresas.

Nos dois primeiros, as oportunidades de coleta estão ligadas às demandas clínicas (história, sinais e sintomas). Ainda há casos de solicitação de acompanhamento clínico dos pacientes.

No âmbito da empresa, em vários momentos, estes testes podem ser solicitados, como mudança de função (de não risco para risco, ou seja, onde o uso de substância psicoativa pode representar risco), sorteio aleatório, retorno ao serviço após teste positivo confirmado ou, ainda, pós-acidente ou pós-incidente. Os testes também são solicitados para acompanhamento de funcionários em programa de prevenção ao uso de substâncias psicoativas. Nos exames pré-admissionais, não se recomenda esta investigação. Há inclusive parecer do Conselho Federal de Medicina (parecer CFM 26/12) que considera não ser eticamente aceitável esse tipo de determinação.

Para coleta de metais, não utilizar frascos metálicos de coleta de urina (“comadres” ou “papagaios”) para obter as amostras e, caso o paciente tenha se submetido a exame radiológico com uso de contraste, é recomendado um intervalo de 96 horas entre o término do exame e o início da coleta da amostra.

A coleta não pode ser feita no posto de trabalho. Quando realizada nas dependências da empresa, deve sê-la no ambulatório ou em outro ambiente limpo e sem contaminação. Antes da coleta, deve ser feita rigorosa higiene das mãos. Orientar também a não usar a vestimenta usual de trabalho ao coletar esse exame.

A AMOSTRA DE URINA

A urina é a amostra de escolha para a maioria das solicitações. A janela de detecção varia de 2 horas a 2 semanas. O volume necessário varia de algumas gotas a 30 mL, dependendo do teste.

Para os testes de drogas de abuso, a urina tornou-se o material preferido, pois as drogas mais comuns podem ser detectadas por períodos mais longos do que no sangue. A Figura 100 compara as janelas de detecção de algumas amostras. Além disso, a coleta de urina não exige flebotomia e é uma amostra estável. Isso facilita a triagem para drogas de abuso realizada no local de trabalho para avaliar potenciais empregados e aqueles que executam trabalhos perigosos ou profissões que podem impactar a segurança pública.

Uma consideração para o teste de urina é que, quando esta se encontra visualmente turva ou contendo sedimento, pode exigir pré-centrifugação para evitar resultados falso-negativos. Além disso, os médicos devem estar cientes

das técnicas de adulteração e possíveis variações pré-analíticas, como aquelas envolvendo variações de pH, da gravidade específica, do aroma e da aparência. Tais achados são indícios que podem sugerir tentativa de adulteração da urina. Quando esses sinais estiverem presentes na amostra, esta deve ser rejeitada pelo laboratório. A Tabela 23 resume os critérios de aceitação e rejeição das amostras.

TABELA 23 Critérios de aceitação e rejeição das amostras.

Critério	Adequado	Suspeito
Lacre	Íntegro	Com sinais de violação
Volume	> 30 mL	< 30 mL
Temperatura	32,2 a 37,7°C	Fora desse intervalo
pH	4,5 a 8,5	< 3 ou > 10
Aparência	Límpido, cor habitual	Turvo, muito claro ou escuro, espuma
Creatinina	2 a 20 mg/dL	Fora desse intervalo
Gravidade específica	Entre 1,010 e 1,030	≤ 1,010 ou ≥ 1,020

Há o constrangimento de observar os pacientes que coletam a amostra de urina. Isso é particularmente importante se um observador do gênero adequado não está disponível para testemunhar a coleta.

O aumento da sensibilidade obtida com amostras de urina decorre, em parte, da capacidade dos rins de concentrar drogas na urina, o que permite a detecção de concentrações baixas que podem ser perdidas no soro. Urina também fornece uma janela de detecção de soro, tipicamente na ordem de 1 a 3 dias, dependendo do medicamento individual. Apesar de suas muitas vantagens, o teste de drogas na urina também tem várias limitações. As concentrações de urina não refletem as concentrações séricas e não podem ser usadas para determinar quando ou quanto de uma droga foi ingerida. Além disso, a presença de drogas na urina não se correlaciona com os efeitos reais da droga. Enquanto prontamente disponíveis na maioria dos pacientes, a urina não pode ser produzida em indivíduos com doença renal grave ou doença renal em fase terminal. A urina também é suscetível à adulteração e pode necessitar de coleta assistida.

A estabilidade da amostra pode sofrer algumas variações dependendo dos processos utilizados, mas gira em torno de:

- Temperatura ambiente: 5 dias.
- Refrigerada (2-8°C): 15 dias.
- Congelada (-20°C): 1 mês.

Para amostras em que serão dosados metais, orienta-se o uso de frasco cristal de tampa branca, pois tampas coloridas podem ter metais em seus pigmentos, o que contaminaria a amostra.

No caso de dosagem de metais, não manipular a amostra (abrir o frasco, fazer alíquotagens desnecessárias etc.) até a chegada desta ao setor técnico.

ASPECTOS METODOLÓGICOS

Vários fabricantes desenvolveram ensaios que oferecem sensibilidade e especificidade semelhantes às aquelas metodologias utilizadas pelos laboratórios centrais. Para esses ensaios, o desempenho é aceitável. Contudo, uma desvantagem comum em comparação aos testes de laboratório central é que os TLR apresentam um menu limitado de testes, como fora dito.

Nos TLR, a interpretação dos resultados também pode ser subjetiva, tornando o desempenho do teste operador-dependente. Além disso, a documentação adequada do registro dos resultados pode ser problemática. O custo mais elevado também deve ser considerado na implementação desses testes.

A maioria dos dispositivos de TLR se baseia em imunoenaios, que empregam reações de aglutinação, anticorpos cromogênicos ou fluorescentes, conjugados de drogas cromogênicos ou fluorescente.

A metodologia utilizada é a imunocromatografia. A fase sólida do imunoensaio consiste em um cartucho descartável com um ponto final visível onde o analito-alvo migra ao longo de uma tira de cromogênio e compete com o anticorpo. Em uma localização específica, ocorre a reação com resultante perda ou formação de uma linha colorida. Dispositivos de diversos formatos incluem sondas, dispositivos de copo, cartões e fitas de plástico. Alguns dispositivos são de fase única, nos quais, após depositar a amostra no local indicado, a migração do analito se dá por capilaridade. Outros dispositivos requerem etapas de pipetagem e incubação.

Os anticorpos são concebidos para detectar uma droga específica (p. ex., metadona), um metabólito (p. ex., benzoilecgonina) ou uma classe de compostos (p. ex., opiáceos). Os resultados qualitativos são determinados com base em uma concentração de calibrador específico. Os resultados positivos refletem uma concentração acima do ponto de corte do calibrador, enquanto os

resultados negativos, concentrações inferiores à de corte sem, portanto, excluir a presença de uma droga ou do seu metabólito.

Alguns dispositivos que dispõem de imunoenaios competitivos indicam a presença de uma droga ou classe específica de drogas na ausência de uma linha. Essa configuração exige maior atenção por parte do operador, pois é um pouco contraintuitiva, visto que a maioria dos testes utiliza o surgimento de uma linha, tal como a indicação de um teste positivo.

O dispositivo é composto por um conjugado de droga impregnado sobre uma membrana e um anticorpo livre revestido em micropartículas. Se a droga está presente em quantidade suficiente na amostra do paciente, esta se liga ao anticorpo livre. A ligação do anticorpo livre com o conjugado de droga na membrana é subsequentemente inibida e nenhuma banda é formada.

A complexidade e a duração dos ensaios variam. Tipicamente, os resultados podem ser obtidos em menos de 15 minutos. No entanto, alguns dispositivos requerem 15 a 30 minutos.

Dispositivos mais completos para análise de urina trazem tiras reagentes que dosam creatinina e medem a temperatura das amostras em uma tentativa de detectar eventuais adulterações.

O estado de hidratação do paciente também afeta as concentrações de droga na urina. Um paciente que bebe grandes quantidades de água pode diluir sua urina e, portanto, diminuir a concentração do fármaco de interesse para a detecção. Teste simultâneo para creatinina na urina ou gravidade específica pode auxiliar na avaliação dessa limitação particular. A creatinina na urina deve estar acima de 20 mg/dL em uma amostra de urina não diluída e não adulterada. Solicitar a primeira urina da manhã pode ser útil, uma vez que produz amostras de urina concentrada de forma otimizada.

Uma grande desvantagem dos testes de imunoenensaio é a incapacidade de distinguir entre diferentes compostos que pertencem à mesma classe de drogas. Por exemplo, a presença de qualquer hidrocodona ou de morfina pode causar uma tela positiva para opioides, mas o imunoenensaio não distingue quais opioides estão presentes.

Essa falta de especificidade pode tornar a interpretação do resultado quase impossível, uma vez que apenas fornece informações sobre a presença ou a ausência de determinada classe de drogas, e não os medicamentos específicos envolvidos. Outras limitações de imunoenaios incluem suscetibilidade a resultados falso-positivos ou falso-negativos e aumento dos níveis de reati-

vidade cruzada. Os imunoenaios dependem de anticorpos concebidos para reconhecer e se ligar a uma estrutura química específica, mas frequentemente os anticorpos reagem de forma cruzada com outros compostos com estruturas semelhantes. Um elevado grau de reatividade cruzada com os compostos não relacionados pode causar um resultado falso-positivo.

Testes por LC-MS/MS consistem em duas partes principais. Em primeiro lugar, a cromatografia líquida de alta pressão é usada para separar drogas de acordo com o tempo específico que cada uma requer para viajar através da coluna, conhecida como o tempo de retenção. Em seguida, em *tandem* MS, mede-se a quantidade de cada fármaco ou metabólito com base na sua razão massa-carga (m/z) e a m/z de fragmentos gerados.

Como a LC-MS/MS não utiliza anticorpos para a detecção, não há preocupação com a reatividade cruzada com outros compostos e, portanto, não é suscetível a resultados falso-positivos, comumente encontrados com os imunoenaios. Desvantagens da LC-MS/MS incluem a diminuição da acessibilidade e o aumento de custos. A LC-MS/MS ainda está sujeita às mesmas limitações gerais de testes de drogas em urina, uma vez que os resultados negativos inesperados podem decorrer da variação na coleta, na distribuição, na concentração da urina, na absorção de drogas, em seu metabolismo e excreção. A qualquer hora em que resultados inesperados são obtidos, é importante para os clínicos comunicar a natureza incomum dos resultados para o laboratório.

DESEMPENHO ANALÍTICO

O desempenho analítico, incluindo sensibilidade, especificidade, exatidão, precisão e ponto de corte de dispositivos, foi abordado em vários estudos.

A maioria dos estudos sugere que o TLR é um método confiável para triagem de drogas de abuso e que é comparável aos imunoenaios automatizados e ao padrão-ouro (cromatografia em fase gasosa/espectrometria de massa [GC/MS]). No entanto, algumas inconsistências foram observadas, ainda não sejam de todo inesperadas e, para fins clínicos, pequenas diferenças de desempenho não sejam suscetíveis a tornar-se clinicamente importantes. Contudo, o laboratório deve informar aos clínicos que imunoenaios para drogas, efetuados tanto por testes remotos como no laboratório central, são testes de triagem qualitativos e todos os resultados devem ser confirmados por um teste definitivo, usando outra técnica, como GC/MS ou HPLC/MS.

Reações cruzadas ocorrem nas diferentes metodologias por causa das diferenças de especificidade do anticorpo. A especificidade do anticorpo-

po também varia dentro de uma classe de drogas, e cada droga dentro da classe requer uma concentração diferente de anticorpos para desencadear um resultado positivo. Além disso, os anticorpos podem ser concebidos para reagirem de forma cruzada com o metabólito da droga para permitir uma janela maior de detecção, que modifica o perfil de reatividade com o composto original. Certos anticorpos podem também reagir de forma cruzada com medicamentos fora da classe estudada, levando a resultados falso-positivos.

Cada classe de droga tem suas particularidades. Quando se pesquisa uma classe de droga única, por exemplo, cocaína ou maconha, o teste deve ser dimensionado para a pesquisa da droga-mãe e alguns poucos metabólitos mais representativos. No exemplo da cocaína, além de esta ser passível de detecção pelo teste, o dispositivo também pode detectar a ecgonina e a benzoilecgonina. Contudo, o problema se torna mais complexo quando se trata de opioides/opiáceos ou anfetaminas. Para facilitar a organização dessas limitações, as orientações para cocaína, maconha, opioides/opiáceos e anfetaminas foram resumidas e são apresentadas nas Tabelas 24 a 27.

TABELA 24 Teste de cocaína: especificidade alta.

Testes de cocaína reagem principalmente com a cocaína e seu principal metabólito, a benzoilecgonina

Esses testes têm baixa reatividade cruzada com outras substâncias

Muito específicos na predição de uso de cocaína

Urina do paciente pode testar positivo por até 2 a 3 dias

Não há semelhança estrutural da benzoilecgonina e da cocaína com outras “caínas”

Reações cruzadas são pouco prováveis

Um resultado positivo, na ausência de uma explicação médica, deve ser interpretado como uso deliberado

Armadilhas nas dosagens de cocaína

Não têm sido raros, mas documentados, casos de testes positivos por consumo de chá feito das folhas de coca

Os pacientes devem ser aconselhados a não tomar chá de coca

Os produtos contendo cocaína e/ou relacionados com metabólitos são ilegais de acordo com o Drug Enforcement Administration e a Food and Drug Administration, ambos dos EUA

TABELA 25 Teste de THC (maconha): moderada especificidade.

Confiabilidade razoável
Resultado positivo: Marinol® para o controle de náuseas e vômitos e estimulante de apetite
Resultado falso-positivo: pantoprazol
Cuidado com pacientes que usam produtos de cânhamo: óleo, sementes, fibras
Armadilhas nas dosagens de maconha
Inalação passiva: em condições extremas (p. ex., é possível bafejar na face de um indivíduo e levá-lo a tornar-se positivo para maconha), mas não ocorre sem o conhecimento do paciente
Maconha medicinal

TABELA 26 Armadilhas nas dosagens de drogas opioides: cuidados necessários.

Testes de opiáceos são muito responsivos para a morfina e a codeína e não distinguem o que está presente
Mostram baixa sensibilidade para os opioides semissintéticos/sintéticos, como oxicodona
Uma resposta negativa não exclui o uso de oxicodona ou metadona
Reação cruzada com compostos estruturalmente não relacionados com o composto de padronização, como antibióticos: quinolonas (p. ex., levofloxacino, ofloxacino) podem causar resultados falso-positivos para opiáceos por imunoenaios comuns, apesar da não similaridade óbvia estrutural com morfina
Detecção de uma droga particular, por um imunoenasiao de classe de droga, depende de: <ul style="list-style-type: none">• Semelhança estrutural do fármaco ou dos seus metabólitos com o composto utilizado para a normalização• Concentração da droga/metabólito, em comparação com o composto de padronização• Capacidade de imunoenaios para detecção de opioides sintéticos ou semissintéticos, como metadona ou oxicodona, varia entre os ensaios por conta dos diferentes padrões de reatividade cruzada
Metadona: embora seja um opioide, não desencadeia um resultado positivo de imunoenasiao opioide, a menos que em teste específico para metadona
No caso de oxicodona, mesmo grandes concentrações na urina podem não ser detectadas

TABELA 27 Armadilhas nas dosagens de anfetaminas: baixa especificidade.

Testes de anfetamina/metanfetamina têm alta incidência de reação cruzada
Detectam outras aminas simpaticomiméticas, como efedrina e pseudoefedrina
Não preditivos para anfetamina/metanfetamina, podendo ser necessários mais testes
Resultados positivos podem ser um desafio por causa das semelhanças estruturais: <ul style="list-style-type: none">• Muitas prescrições e produtos de venda livre, incluindo dieta, descongestionantes e certas drogas utilizadas no tratamento da doença de Parkinson• Conhecimento de fontes potenciais de anfetaminas e metanfetaminas pode evitar a má interpretação dos resultados

MENU DE TESTES

Não há uma normatização específica sobre quais analitos devem ser cobertos pelos conjuntos diagnósticos oferecidos no mercado. Embora o menu de testes varie para cada fabricante, um painel que geralmente é oferecido inclui os testes listados pelo Instituto Nacional de Abuso de Drogas dos EUA (NIDA) conhecido como painel 5 (inclui anfetaminas, opiáceos, canabinoides, fenciclidina e cocaína). Este painel (NIDA 5) normalmente não satisfaz os requisitos em ambientes hospitalares, porém se mostra bastante adequado para coleta em empresas, visto que essas drogas são as mais frequentes no Brasil.

No ambiente hospitalar, o setor de emergência, para poder avaliar e gerir adequadamente casos de intoxicação, requer também antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, paracetamol, salicilatos e etanol. A falta de conjuntos diagnósticos que executam o painel de base e são exigidos pelo serviço de emergência reflete a ênfase dos fabricantes em testes de drogas de abuso com interesse médico-legal, em vez do interesse em toxicologia clínica necessário para auxiliar na gestão médica do paciente.

Ainda assim, vários painéis diferentes oferecem configurações que incluem anfetaminas, metanfetaminas, barbitúricos, benzodiazepínicos, cocaína, metadona, opiáceos, fenciclidina, propoxifeno, antidepressivos tricíclicos, canabinoides e paracetamol.

INTERPRETAÇÃO E REGISTRO DOS RESULTADOS

A interpretação dos resultados e sua documentação são importantes, especialmente no âmbito do atendimento rápido ao paciente. Ao contrário das plataformas automatizadas, que são mais familiares à maioria dos profissionais de laboratório, no TLR a maioria dos passos é operador-dependente, incluindo a aplicação de amostra, o tempo de reação e a interpretação visual de um ponto final.

Como já dito, na maioria dos dispositivos de drogas de abuso, a ausência ou presença de uma linha indica que uma droga está presente no ou acima do limiar definido, e mesmo uma linha tênue deve ser interpretada como válida, seja em dispositivos em que a presença de linha indique resultado positivo, seja quando a ausência de linha indique resultado positivo. Além disso, o tempo de leitura do resultado gira em torno de 5 a 10 minutos e, se um operador o prolonga demais, resultados falsos podem ser obtidos.

A leitura dos resultados é visual, o que dificulta avaliações e comparações, sendo prejudicada a análise da variabilidade tanto inter como intraobservador.

A maior parte dos dispositivos é multianalito, e a leitura atenta dos resultados evita erros de laudo e de transcrição.

São dispositivos por vezes não interfaceáveis que levam a problemas com gerenciamento de dados. Dependendo do desenho do processo de coleta, leitura e análise, o tempo economizado pode ser perdido na transcrição, no registro e na disponibilização dos resultados.

Pelo exposto, os registros médicos devem receber especial atenção, pois a entrada de dados passa normalmente, nesses casos, por uma via diferente daquela da maior parte dos analitos. Mecanismos de checagem devem, portanto, ser reforçados.

As questões envolvendo o controle de qualidade são tratadas em outro capítulo.

Os resultados de relatórios devem trazer a maior quantidade de informações. A precisão e a confiabilidade dos testes remotos para drogas de abuso podem ser melhoradas por meio do fornecimento de comentários interpretativos para ilustrar diferenças na sensibilidade e na especificidade do teste e facilitar a sua interpretação. A captura da imagem do resultado mostrado pelo dispositivo e sua liberação no laudo podem ser uma alternativa a mais na facilitação da compreensão deste.

Resultados inesperados podem decorrer de diversas causas, incluindo variabilidade farmacogenética, interações entre drogas, impurezas na medicação e erros na administração de droga terapêutica, seja pela má prescrição, seja por tomar sem conhecimento médico.

A variabilidade farmacogenética é comum e, muitas vezes, provoca a obtenção de resultados anormais. Por exemplo, cerca de 7 a 10% da população caucasiana carece de um citocromo P450 ativo 2D6 (CYP2D6) e, portanto, são incapazes de metabolizar a codeína em morfina.

ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

A identificação do paciente a ser submetido a testes de drogas de abuso deve ser a mais cuidadosa possível. É preciso sempre proceder à identificação positiva, que, na prática, constitui a confrontação do paciente com documento legível, em bom estado e com foto recente.

Os dispositivos de testes remotos podem ser usados dentro de um procedimento sob cadeia de custódia. A coleta deve ser feita na presença de testemunhas, em ambiente que propicie privacidade ao paciente, auxiliado por indivíduo do mesmo gênero. Muitas vezes, em processos de coleta de exame, por exigência da norma

legal, a coleta deve ser feita sob procedimentos de cadeia de custódia. A cadeia de custódia é constituída de um conjunto de procedimentos que visam a manter a integridade e a inviolabilidade da amostra durante todo seu processo de análise. Começa na coleta e termina na liberação dos laudos e no armazenamento de dados.

O conjunto de coleta (*kit*) deve conter minimamente:

- Dois frascos plásticos cristal branco de 30 mL com tampas invioláveis.
- Fitas de lacre (duas cores diferentes – uma para ser usada como prova e outra para eventual contraprova).
- Copo coletor de 100 mL.
- Documento de custódia em duas vias.
- Envelope de transporte das amostras com lacre.

Os procedimentos de coleta que devem ser seguidos são:

1. O coletador deve ser do mesmo sexo do doador da amostra.
2. Designar previamente o local da coleta de urina ou de outro material biológico, de preferência um sem acesso a fontes de água (torneiras, vasos sanitários etc.). Remover da área de coleta tudo que possa ser utilizado para adulterar ou substituir uma amostra de urina. Colocar um agente corante no vaso sanitário e desligar o abastecimento de água do local de teste.
3. O doador da amostra não deve entrar nesse local com jaquetas, paletós etc., assim como com carteiras e bolsas. Solicitar a exibição e a remoção de todos os itens nos bolsos do paciente, casaco, chapéu etc.
4. Verificar a identidade do doador da amostra por meio de documento oficial com foto.
5. Orientar sobre o procedimento que será feito e entregar ao doador o *kit* de coleta lacrado, para que se comprove que não houve violação prévia deste. Instruir o paciente a lavar e secar as mãos (de preferência com sabonete líquido), sob observação direta, e não as lavar novamente até depois de ter entregado o material.
6. Preencher os campos do documento de custódia, não se esquecendo de nenhum campo.
7. Orientar para que a coleta da urina seja feita no frasco coletor.
8. Para a coleta de urina, deve ser solicitado que o doador da amostra se dispa do meio da coxa até o tronco, na altura do sulco inframamário. O responsável pela coleta deve assistir atentamente à coleta.

9. Solicitar que o doador da amostra transfira o volume de urina do frasco coletor para os dois frascos etiquetados, coloque a tampa inviolável nos dois frascos plásticos e, por fim, coloque a fita de lacre nos dois frascos plásticos. É importante ressaltar que não se deve tentar abrir o frasco nem remover a fita de lacre da amostra depois de fechada e lacrada, sob o risco de violar a embalagem.
10. Acondicionar a amostra no envelope de transporte e encaminhá-lo o mais rápido possível para o laboratório.

O registro do processo deve documentar não só o que foi feito, mas também quem o realizou. O acesso ao processo deve ser restrito, sendo permitido somente a funcionários treinados e designados. No caso de testes remotos, uma alternativa interessante é o registro da imagem produzida pelo dispositivo, por exemplo, fotografá-lo e anexar a imagem ao laudo.

Uma questão importante é que esteja bem claro o objetivo do exame: avaliação com finalidade pericial ou clínica. Se o objetivo é somente clínico no acompanhamento de pacientes, os procedimentos de cadeia de custódia podem ser dispensados, mas deve ser apontado no laudo, com clareza, que aquele laudo não se presta à finalidade pericial.

BIBLIOGRAFIA

1. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Parecer 26/12. Disponível em: <http://bit.ly/PzUI72>.
2. DE LA TORRE R, DOMINGO-SALVANY A, BADIA R, GONZÁLEZ G, McFARLANE D, SAN L, ET AL. Clinical evaluation of the triage analytic device for drugs-of-abuse testing. *Clin Chem*. 1996; 42(9):1433-8.
3. GEORGE S, BRAITHWAITE RA. Use of on-site testing for drugs of abuse. *Clin Chem* 2002; 48(10):1639-46.
4. HALLER CA, STONE J, BURKE V, BRANCH J, CHEN K, GROSS S. Comparison of an automated and point-of-care immunoassay to GC-MS for urine oxycodone testing in the clinical laboratory. *J Anal Toxicol* 2006;30(2):106-11.
5. HEIT HA, GOURLAY DL. Urine drug testing in pain medicine. *J Pain Symptom Manage* 2004;27(3):260-7.
6. HEIT HA, GOURLAY DL. Using urine drug testing to support healthy boundaries in clinical care. *J Opioid Manag* 2015;11(1):7-12.
7. HICKS JM. Point-of-care testing: Is it a must in pediatrics? *Clinical Biochemistry* 2011;44:516-7.
8. HICKS JM, HAECKEL R, PRICE CP, LEWANDROWSKI K, WU AH. Recommendations and opinions for the use of point-of-care testing for hospitals and primary care: summary of a 1999 symposium. *Clin Chim Acta* 2001;303(1-2):1-17.

9. HOLM-HANSEN C, TONG G, DAVIS C, ABRAMS WR, MALAMUD D. Comparison of oral fluid collectors for use in a rapid point-of-care diagnostic device. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11(5):909-12.
10. JONES AW. Lack of association between urinary creatinine and ethanol concentrations and urine/blood ratio of ethanol in two successive voids from drinking drivers. *J Anal Toxicol* 1998;22(3):184-90.
11. JONES AW. Reference limits for urine/blood ratios of ethanol in two successive voids from drinking drivers. *J Anal Toxicol* 2002;26(6):333-9.
12. KIM JA, PTOLEMY AS, MELANSON SE, JANFAZA DR, ROSS EL. The clinical impact of a false-positive urine cocaine screening result on a patient's pain management. *Pain Med* 2015; 16(6):1073-6.
13. KIRSH KL, CHRISTO PJ, HEIT H, STEFFEL K, PASSIK SD. Specimen validity testing in urine drug monitoring of medications and illicit drugs: clinical implications. *J Opioid Manag* 2015; 11(1):53-9.
14. LEINO A, LOO BM. Comparison of three commercial tests for buprenorphine screening in urine. *Ann Clin Biochem* 2007;44(Pt 6):563-5.
15. LEINO A, SAARIMIES J, GRÖNHOLM M, LILLSUNDE P. Comparison of eight commercial on-site screening devices for drugs-of-abuse testing. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61(4):325-31.
16. LEWANDROWSKI K, FLOOD J, FINN C, TANNOUS B, FARRIS AB, BENZER TI, ET AL. Implementation of point-of-care rapid urine testing for drugs of abuse in the emergency department of an academic medical center: impact on test utilization and ED length of stay. *Am J Clin Pathol* 2008;129(5):796-801.
17. MANCHIKANTI L, ATLURI S, TRESOT AM, GIORDANO J. Monitoring opioid adherence in chronic pain patients: tools, techniques and utility. *Pain Physician* 2008;11(22):S155-80.
18. MANCHIKANTI L, MALLA Y, WARGO BW, CASH KA, PAMPATI V, DAMRON KS, ET AL. Protocol for accuracy of point of care (POC) or in-office urine drug testing (immunoassay) in chronic pain patients: a prospective analysis of immunoassay and liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). *Pain Physician* 2010;13(1):E1-22.
19. MASTROVITCH TA, BITHONEY WG, DEBARI VA, NINA AG. Point-of-care testing for drugs of abuse in an urban emergency department. *Ann Clin Lab Sci*. 2002;32(4):383-6.
20. MELANSON SEF. Drug-of-abuse testing at the point of care. *Clin Lab Med* 2009;29:503-9.
21. MEYER MR, PETERS FT. Analytical toxicology of emerging drugs of abuse – An update. *Ther Drug Monit* 2012;34(6):615-21.
22. MOODY DE, FANG WB, ANDRENYAK DM, MONTI KM, JONES C. A comparative evaluation of the instant-view 5-panel test card with OnTrak TesTcup Pro 5: comparison with gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2006;30(1):50-6.

23. OGA S. Fundamentos de toxicologia. 2.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1996.
24. PHILLIPS JE, BOGEMA S, FU P, FURMAGA W, WU AH, ZIC V, ET AL. Signify ER Drug screen test evaluation: comparison to Triage Drug of Abuse Panel plus tricyclic antidepressants. *Clin Chem Acta* 2003;328(1-2):31-8.
25. PIL K, VERSTRAETE A. Current developments in drug testing in oral fluid. *Ther Drug Monit* 2008;30(2):196-202.
26. PINCUS MR, ABRAHAM NZ. Toxicologia e monitoramento de drogas terapêuticas. In: Henry JB. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. 20.ed. Barueri: Manole, 2008.
27. POKLIS A, POKLIS JL, TARNAI LD, BACKER RC. Evaluation of the Triage PPY on-site testing device for the detection of dextropropoxyphene in urine. *J Anal Toxicol* 2004;28(6):485-8.
28. PORTER WH. Toxicologia clínica. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Fundamentos de química clínica. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
29. PULCHINELLI JR. A, ANDRIOLO A. Toxicologia. In: Medicina laboratorial. 2.ed. Barueri: Manole, 2008.
30. SCHWARTZ JG, HURD IL, CARNAHAN JJ. Determination of tricyclic antidepressants for ED analysis. *Am J Emerg Med* 1994;12(5):513-6.
31. SILVA OA, YONAMINE M. Drug abuse among workers in Brazilian regions. *Rev Saude Pública* 2004;38(4):552-6.
32. TAYLOR EH, OERTLI EH, WOLFGANG JW, MUELLER E. Accuracy of five on-site immunoassay drugs-of-abuse testing devices. *J Anal Toxicol* 1999;23(2):119-24.
33. TAYLOR EH, PIZZO P. Evaluation of the DrugCheck 9 on-site immunoassay test cup according to a standard method validation protocol. *J Anal Toxicol* 2004;28(3):190-7.
34. TENORE PL. Advanced urine toxicology testing. *J Addict Dis* 2010;29(4):436-48.
35. YANG JM, LEWANDROWSKI KB. Urine drugs of abuse testing at the point-of-care: clinical interpretation and programmatic considerations with specific reference to the Syva Rapid Test (SRT). *Clin Chim Acta* 2001;307(1-2):27-32.
36. TOMASZEWSKI C, RUNGE J, GIBBS M, COLUCCIELLO S, PRICE M. Evaluation of a rapid bedside toxicology screen in patients suspected of drug toxicity. *J Emerg Med* 2005;28(4):389-94.
37. TRESOT AM, BOSWELL MV, ATLURI SL, HANSEN HC, DEER TR, ABDI S, ET AL. Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2006;9(1):1-39.
38. VADIVELU N, CHEN IL, KODUMUDI V, ORTIGOSA E, GUDIN MT. The implications of urine drug testing in pain management. *Curr Drug Saf* 2010;5(3):267-70.
39. VALENTINE JL, KOMOROSKI EM. Use of a visual panel detection method for drugs of abuse: clinical and laboratory experience with children and adolescents. *J Pediatr* 1995;126:135-40.
40. WATSON I. Clinical drug testing at the point of care. 2.ed. Washington: AACCC Press, 2004.
41. WATSON ID, BERTHOLF R, HAMMETT-STABLER C, NICHOLS B, SMITH B, GEORGE S, ET AL. Drugs and ethanol. Laboratory medicine practice guidelines: evidence-based practice for point-

of-care testing. National Academy of Clinical Biochemistry. National Guideline Clearinghouse. Washington: National Academy of Clinical Biochemistry, 2006. Disponível em: <http://www.guideline.gov>. Acesso em: 7/3/2009.

42. WU AH, MCKAY C, BROUSSARD LA, HOFFMAN RS, KWONG TC, MOYER TP, ET AL. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: recommendations for the use of laboratory tests to support poisoned patients who present to the emergency department. *Clin Chem* 2003;49(3):357-79.
43. WU AH, WONG SS, JOHNSON KG, CALLIES J, SHU DX, DUNN WE, ET AL. Evaluation of the triage system for emergency drugs-of-abuse testing in urine. *J Anal Toxicol* 1993; 17(4):241-5.
44. YANG JM, LEWANDROWSKI KB. Urine drugs of abuse testing at the point-of-care: clinical interpretation and programmatic considerations with specific reference to the Syva Rapid Test. *Ž Clin Chim Acta* 2001;307:27-32.
45. ZHANG Y, KWONG TC. Utilization management in toxicology. *Clin Chim Acta* 2014; 427:158-66.



FIGURA 1 Sistema a vácuo para aspirar o sobrenadante das amostras de urina centrifugadas.

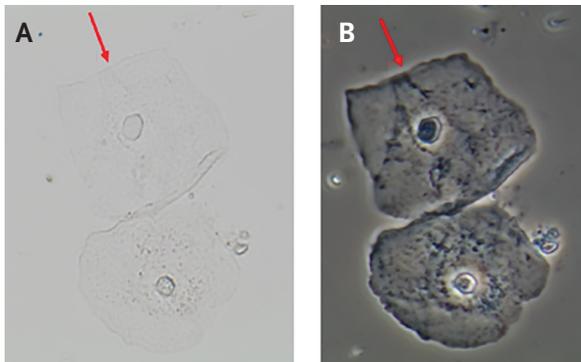


FIGURA 2 Células epiteliais escamosas em campo claro (A) e contraste de fase (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

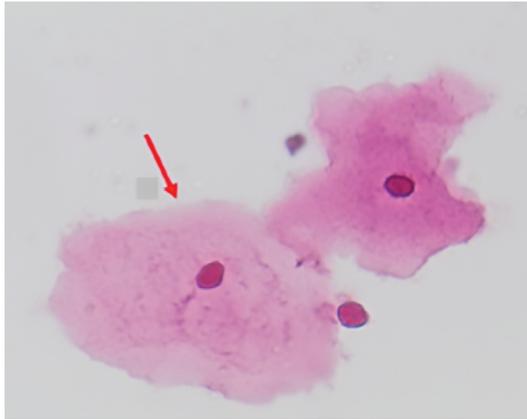


FIGURA 3 Células epiteliais escamosas coradas com Sternheimer-Malbin. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control lab e José Antonio Tesser Poloni.

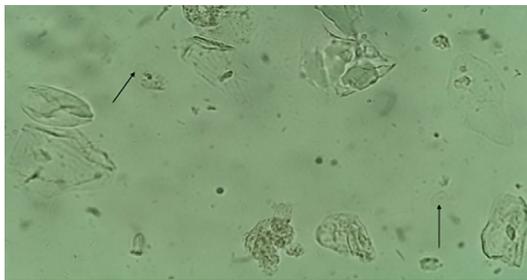


FIGURA 4 Núcleos livres de células epiteliais escamosas. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

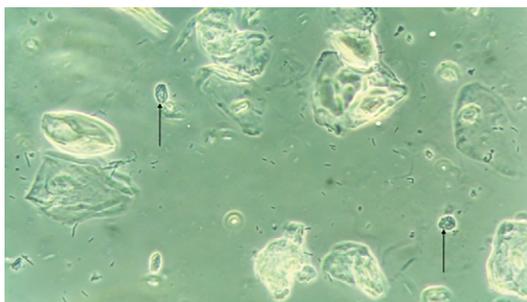


FIGURA 5 Núcleos livres de células epiteliais escamosas em contraste de fase. Microscopia de contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

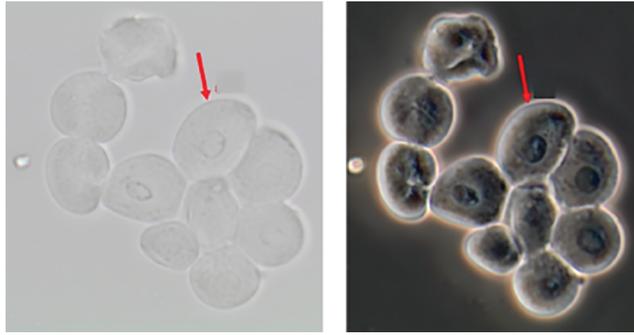


FIGURA 6 Células epiteliais transicionais em campo claro e contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 7 Células epiteliais transicionais coradas com Sternheimer-Malbin. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

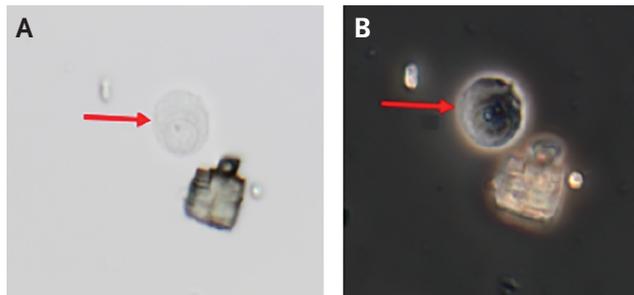


FIGURA 8 Célula epitelial tubular renal em campo claro (A) e contraste de fase (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 9 Célula epitelial tubular renal em campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 10 Célula epitelial tubular renal em contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

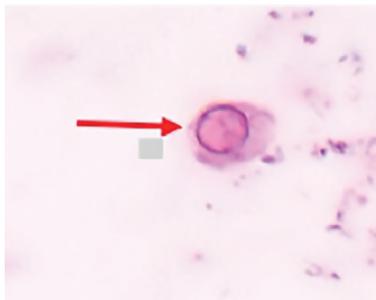


FIGURA 11 Célula epitelial tubular renal corada com Sternheimer-Malbin. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 12 Células *decoy* em campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 13 Células *decoy* em campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 14 Células *decoy* em contraste de fase. Microscopia de contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

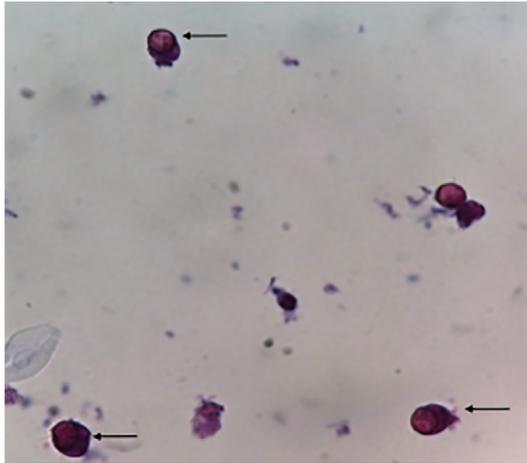


FIGURA 15 Células *decoy* coradas com Sternheimer-Malbin. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

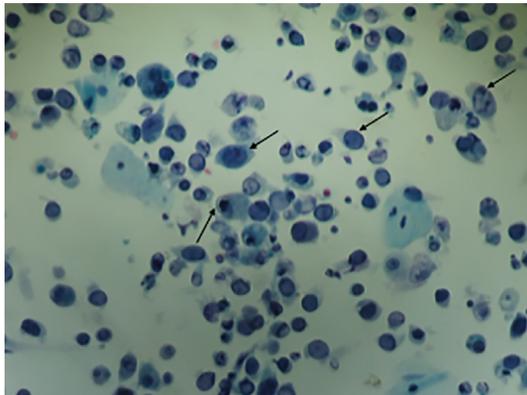


FIGURA 16 Células *decoy* coradas com Papanicolau. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

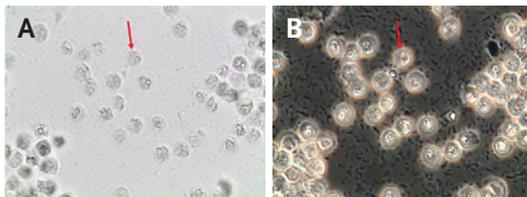


FIGURA 17 Leucócitos em campo claro (A) e contraste de fase (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

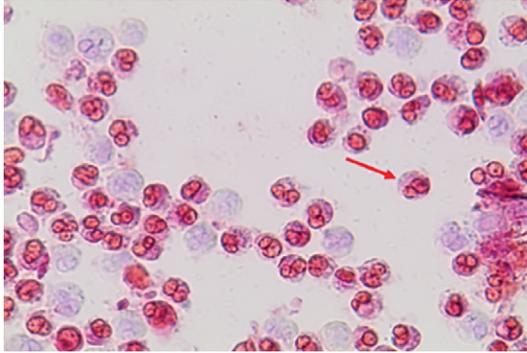


FIGURA 18 Leucócitos corados com Sternheimer-Malbin. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 19 Leucócitos inchados em campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

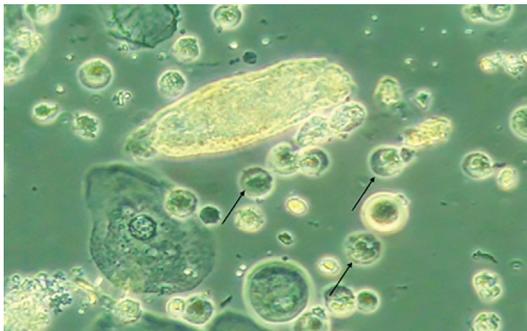


FIGURA 20 Leucócitos inchados em contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

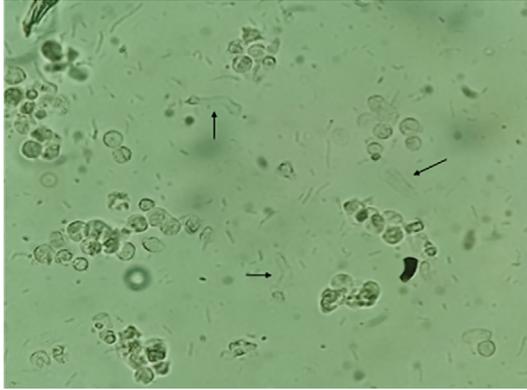


FIGURA 21 Leucócitos alongados em campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

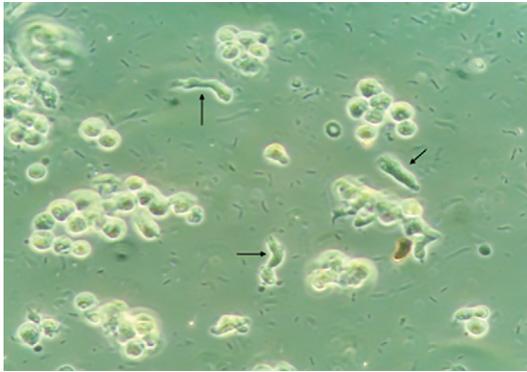


FIGURA 22 Leucócitos alongados em contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

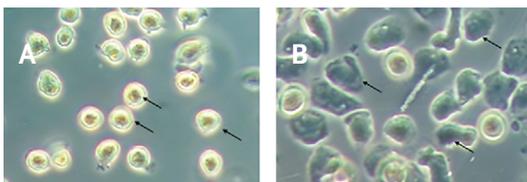


FIGURA 23 Processo degenerativo em leucócitos (urina com densidade baixa). Microscopia com contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

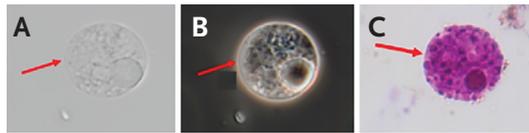


FIGURA 24 Macrófago em campo claro (A), contraste de fase (B) e corado com Sternheimer-Malbin (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

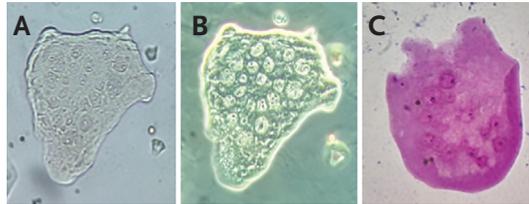


FIGURA 25 Macrófago em campo claro (A), contraste de fase (B) e corado com Sternheimer-Malbin (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 26 Macrófagos com leveduras fagocitadas. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

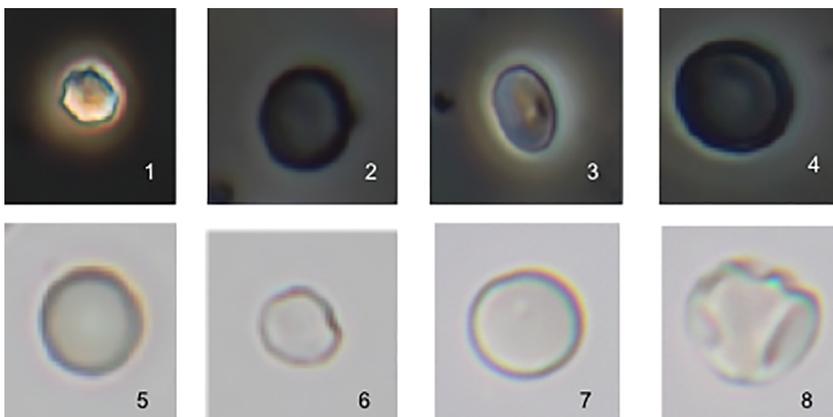


FIGURA 27 Eritrócitos normais. Microscopia de contraste de fase (1-4). Microscopia de campo claro (5-8). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 28 Eritrócitos normais (fantasmas). Microscopia de contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 29 Eritrócitos normais (crenados). Microscopia de contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

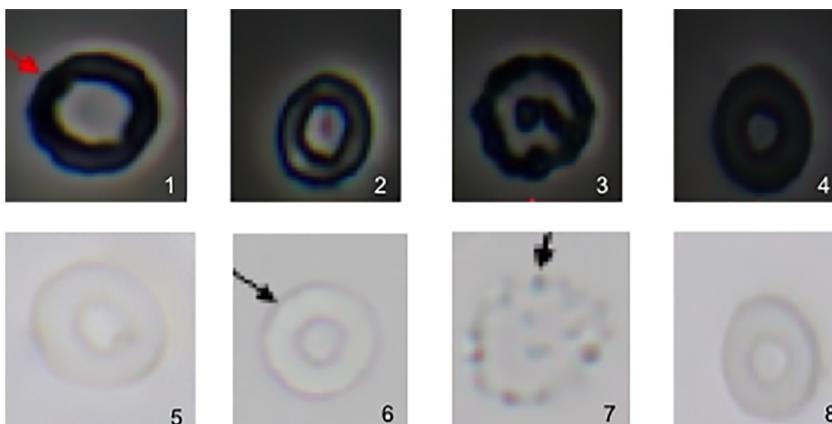


FIGURA 30 Eritrócitos dismórficos. Microscopia de contraste de fase (1-4). Microscopia de campo claro (5-8). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

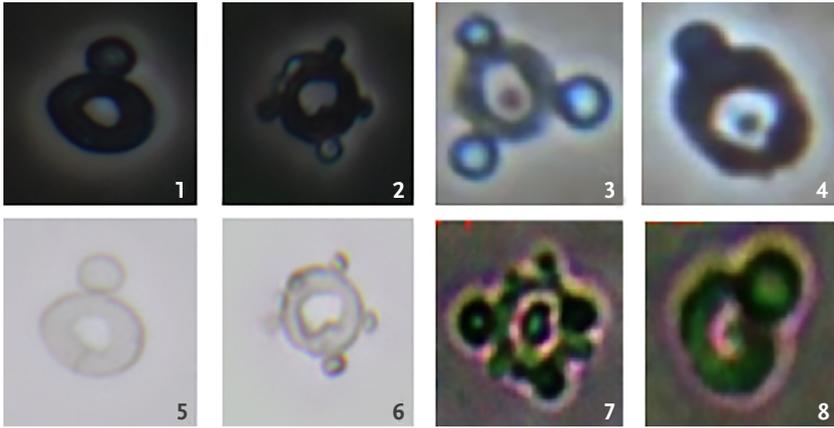


FIGURA 31 Eritrócitos dismórficos (acantócitos ou células G1). Microscopia de contraste de fase (1-4). Microscopia de campo claro (5-8). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

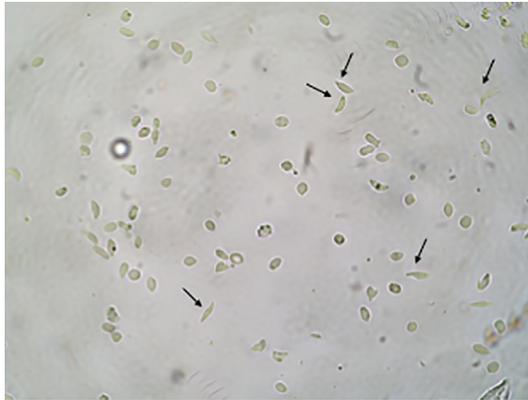


FIGURA 32 Eritrócitos falciformes. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 33 Eliptócitos. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

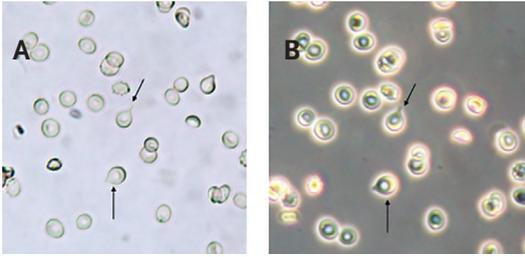


FIGURA 34 Dacriócitos. Microscopia de campo claro (A) e contraste de fase (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

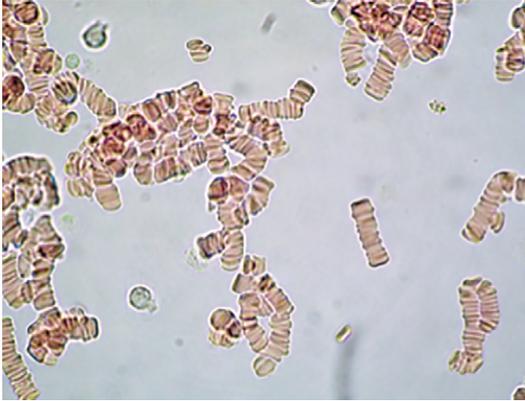


FIGURA 35 Eritrócitos em Roleaux. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

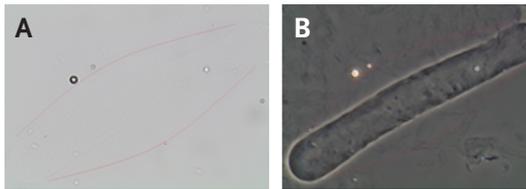


FIGURA 36 Cilindro hialino em campo claro (A) e contraste de fase (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

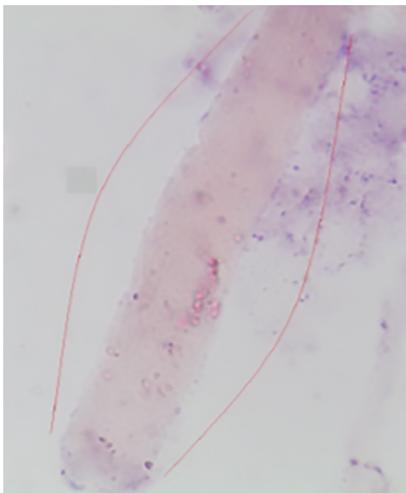


FIGURA 37 Cilindro hialino corado com Sternheimer-Malbin. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

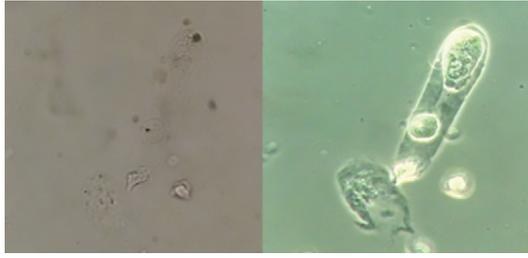


FIGURA 38 Cilindro epitelial em campo claro (A) e contraste de fase (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 39 Cilindro epitelial em campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

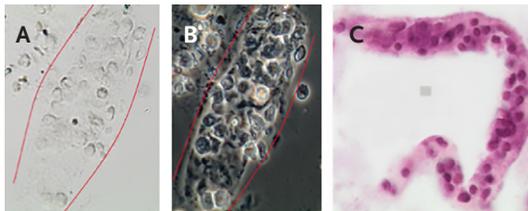


FIGURA 40 Cilindro leucocitário em campo claro (A), contraste de fase (B) e corado com Sternheimer-Malbin (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 41 Cilindro leucocitário em campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

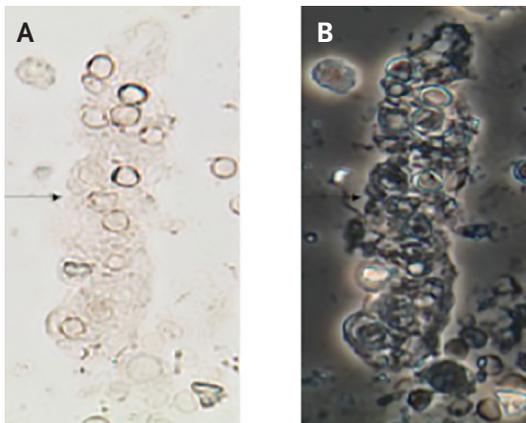


FIGURA 42 Cilindro eritrocitário em campo claro (A) e contraste de fase (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

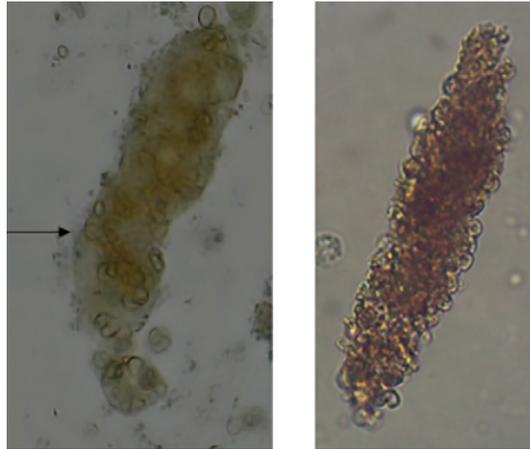


FIGURA 43 Cilindro eritrocitário em campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

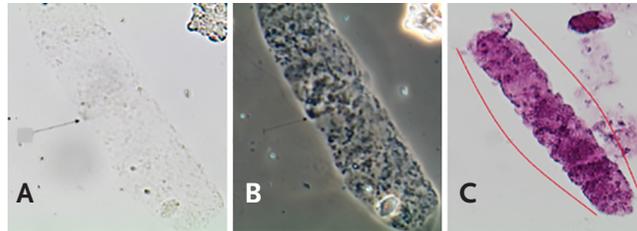


FIGURA 44 Cilindro granuloso. Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e corado com Sternheimer-Malbin (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

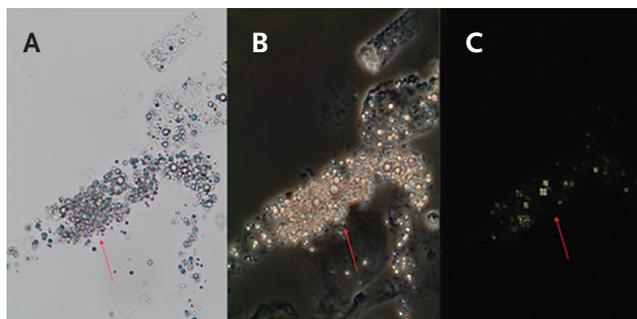


FIGURA 45 Cilindro graxo. Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e luz polarizada (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

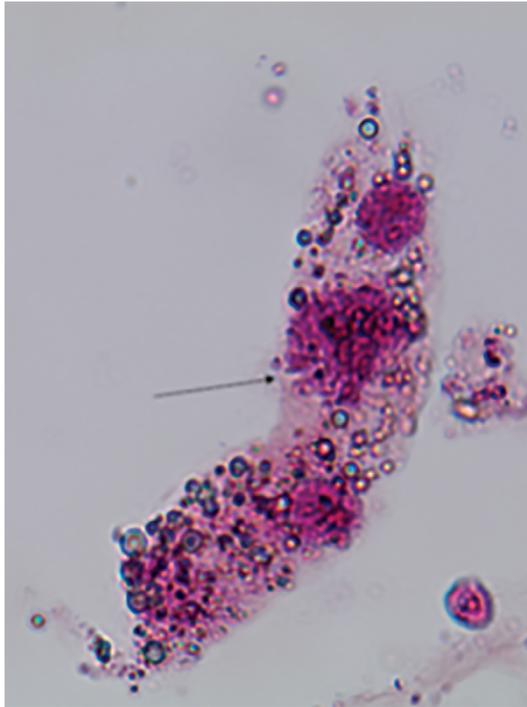


FIGURA 46 Cilindro graxo corado com Sternheimer-Malbin. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 47 Cilindro contendo corpos graxos ovais. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 48 Cilindro contendo gotículas de lipídeos (1), corpo graxo oval (2) e cristal de colesterol (3). Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

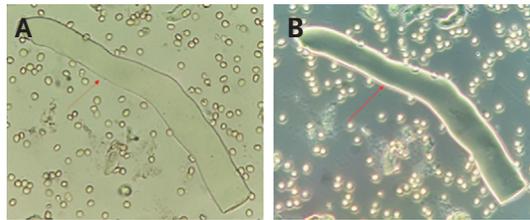


FIGURA 49 Cilindro céreo em campo claro (A) e contraste de fase (B). Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 50 Cilindro céreo corado com Sternheimer-Malbin. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

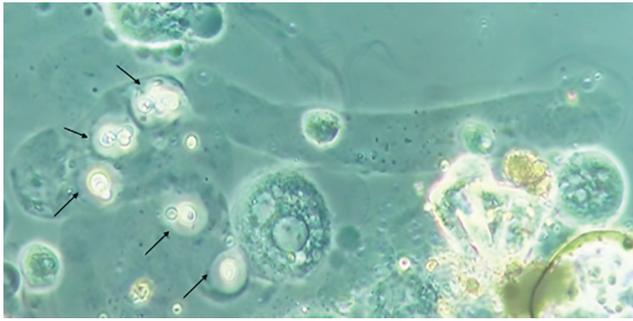


FIGURA 51 Cilindro contendo leveduras encapsuladas de *Cryptococcus* sp. Microscopia de contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

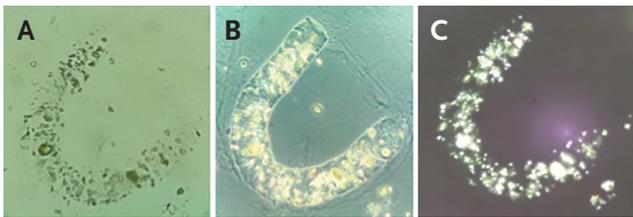


FIGURA 52 Cilindro contendo cristais de oxalato de cálcio monoidratado. Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e luz polarizada (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

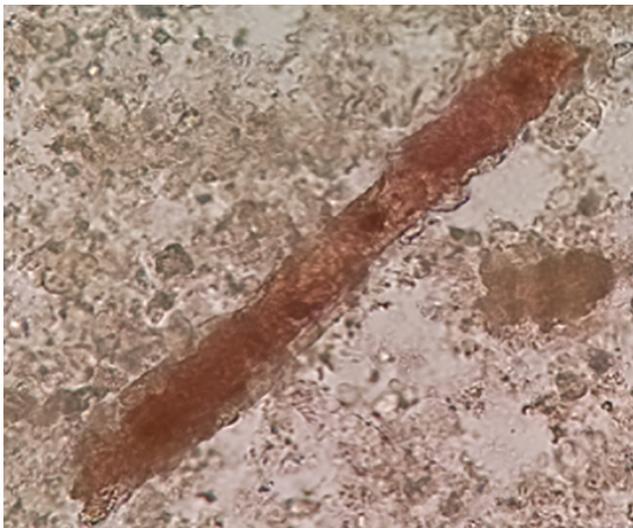


FIGURA 53 Cilindro pigmentado por hemoglobina. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

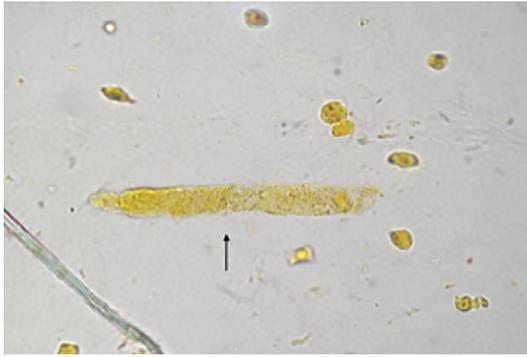


FIGURA 54 Cilindro granuloso corado por bilirrubina. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

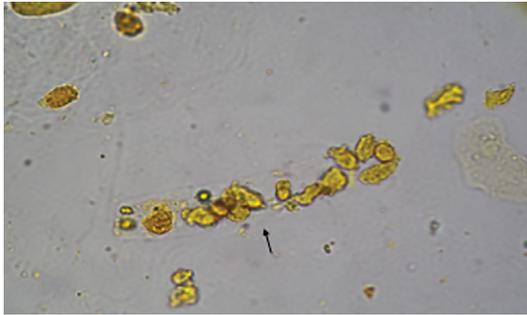


FIGURA 55 Cilindro epitelial corado por bilirrubina. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 56 Cilindro granuloso pigmentado por fenazopiridina. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 57 Cilindro epitelial corado por fenazopiridina. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 58 Cilindro largo (amplo). Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

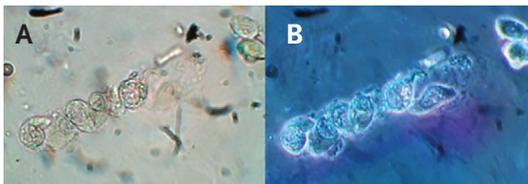


FIGURA 59 Cilindro contendo células *decoy*. Microscopia de campo claro (A) e contraste de fase (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

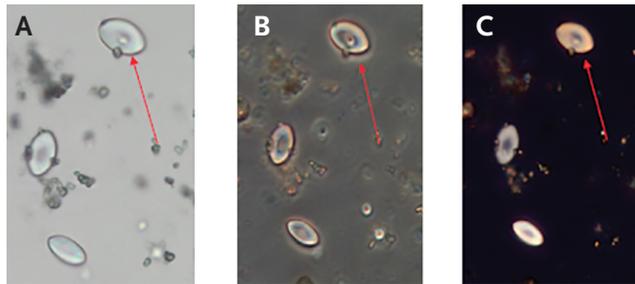


FIGURA 60 Cristais de oxalato de cálcio monohidratado. Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e luz polarizada (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

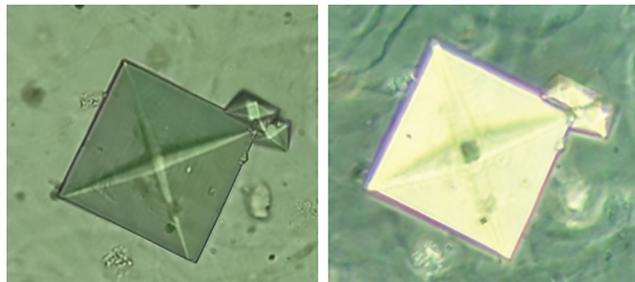


FIGURA 61 Cristais de oxalato de cálcio di-hidratado. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

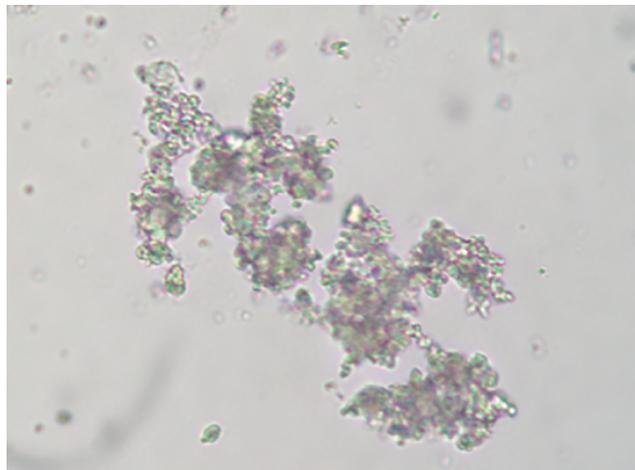


FIGURA 62 Grânulos de fosfatos amorfos. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

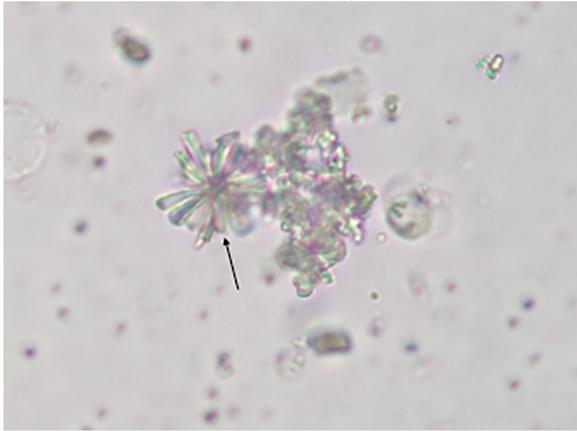


FIGURA 63 Cristais de fosfato de cálcio. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

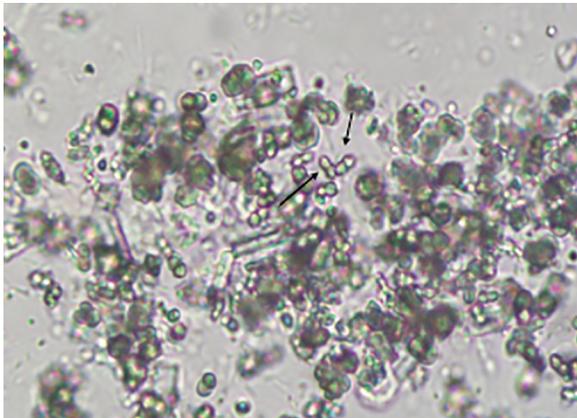


FIGURA 64 Cristais de carbono de cálcio. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

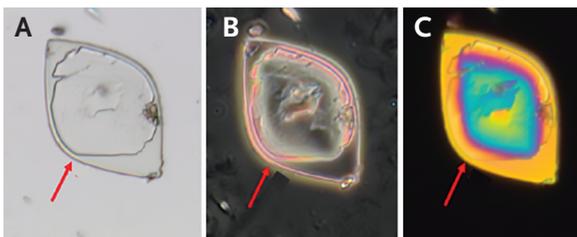


FIGURA 65 Cristais de ácido úrico. Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e luz polarizada (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

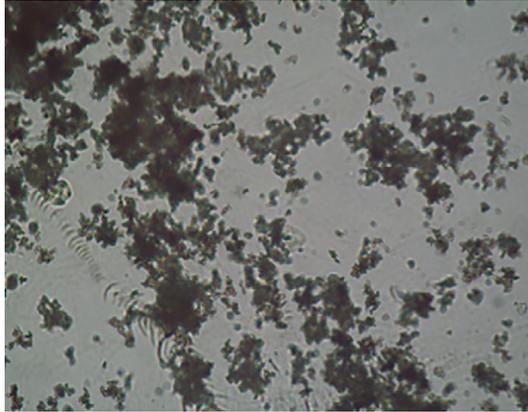


FIGURA 66 Grânulos de uratos amorfos. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

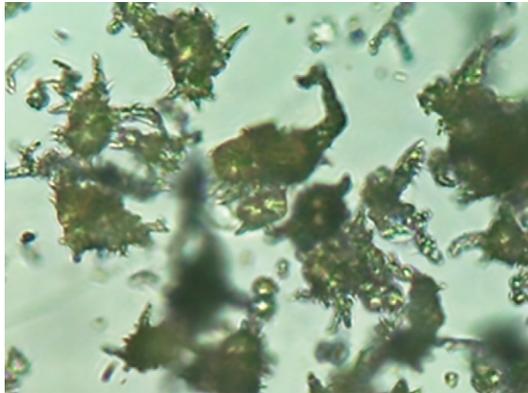


FIGURA 67 Cristais de biurato de amônio. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

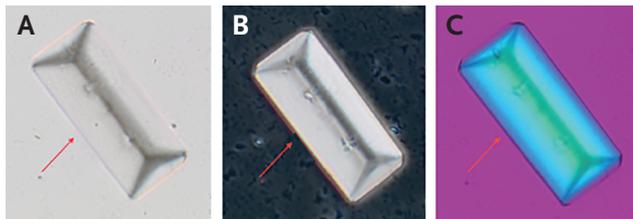


FIGURA 68 Cristal de fosfato triplo amoníaco-magnésiano. Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e luz polarizada (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

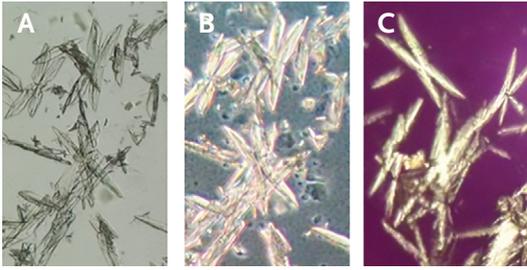


FIGURA 69 Cristais de fosfato triplo de amoníaco-magnésiano. Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e luz polarizada (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

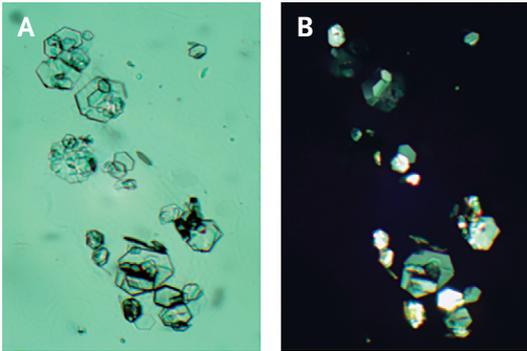


FIGURA 70 Cristais de cistina. Microscopia de campo claro (A) e luz polarizada (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

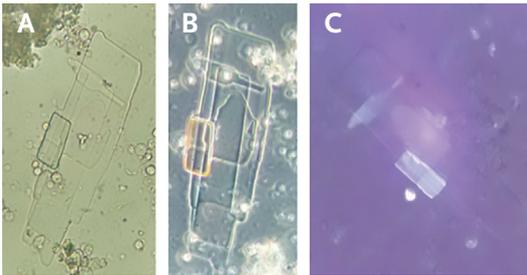


FIGURA 71 Cristais de colesterol. Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e luz polarizada (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 72 Cristais de tirosina. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 73 Cristais de leucina. Microscopia de contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 74 Cristais de bilirrubina. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 75 Cristais de bilirrubina fagocitados por leucócito. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

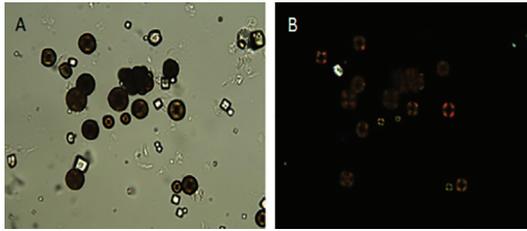


FIGURA 76 Cristais de 2,8-di-hidroxiadenina. Microscopia de campo claro (A) e microscopia de luz polarizada (B). Aumento original 400x. Cortesia: Mark A. Perazella.

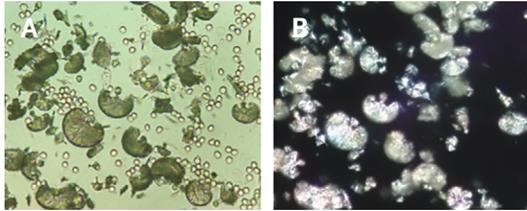


FIGURA 77 Cristais de sulfadiazina. Microscopia de campo claro (A) e luz polarizada (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

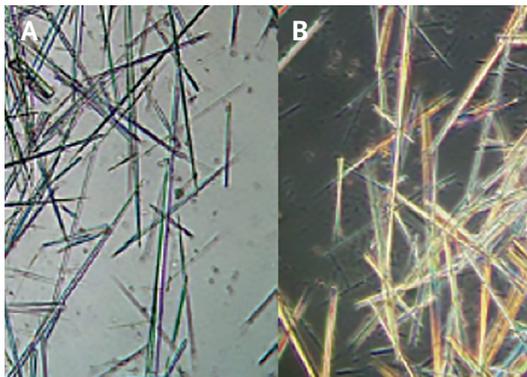


FIGURA 78 Cristais de amoxicilina. Microscopia de campo claro (A) e contraste de fase (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

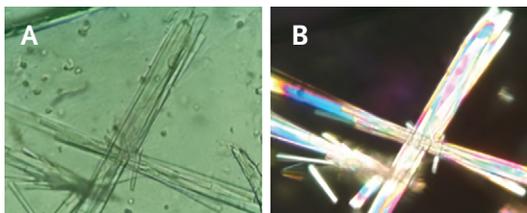


FIGURA 79 Cristais de aciclovir. Microscopia de campo claro (A) e luz polarizada (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

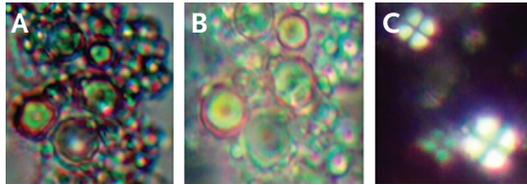


FIGURA 80 Gotículas de gordura. Microscopia de campo claro (A), microscopia de contraste de fase (B) e microscopia de luz polarizada (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

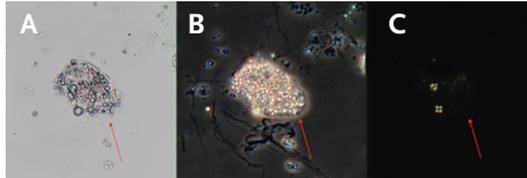


FIGURA 81 Corpo graxo oval. Microscopia de campo claro (A), microscopia de contraste de fase (B) e microscopia de luz polarizada (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

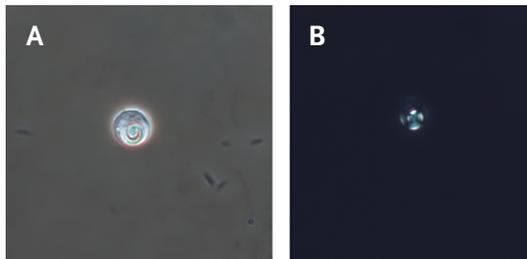


FIGURA 82 Gotículas de lipídios na doença de Fabry em contraste de fase (A) e luz polarizada (B). Aumento original 400x. Cortesia: Giovanni B. Fogazzi.

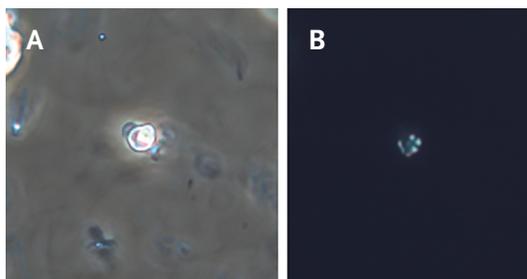


FIGURA 83 Gotículas de lipídios na doença de Fabry em contraste de fase (A) e em luz polarizada (B). Aumento original 400x. Cortesia: Giovanni B. Fogazzi.

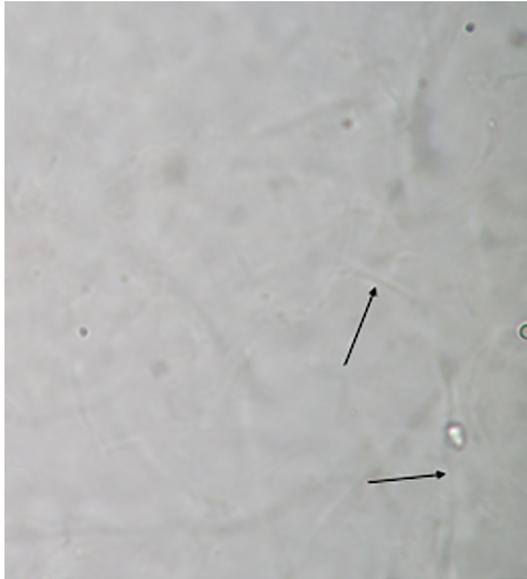


FIGURA 84 Filamentos de muco em campo claro. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 85 Filamentos de muco em contraste de fase. Microscopia de contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

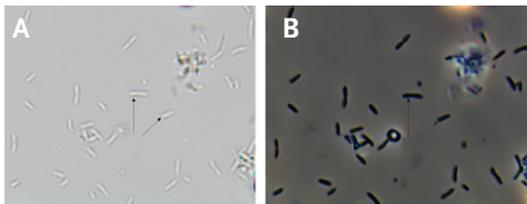


FIGURA 86 Bactérias. Microscopia de campo claro (A) e contraste de fase (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

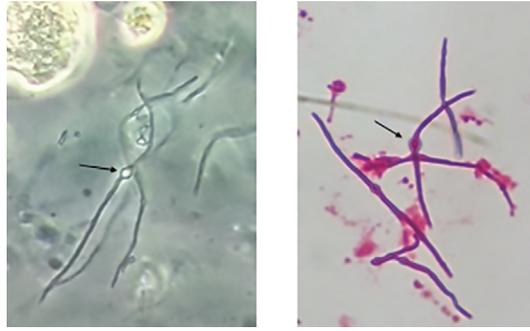


FIGURA 87 Bactérias (bacilos Gram-negativos) formando filamentos e esferoplastos. Microscopia de contraste de fase (A) e coloração de Gram (B). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

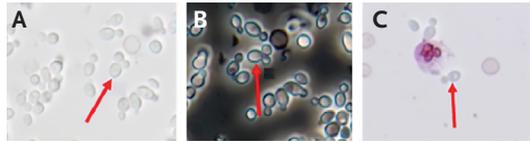


FIGURA 88 Leveduras (blastoconídeos). Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e coloração de Sternheimer-Malbin (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

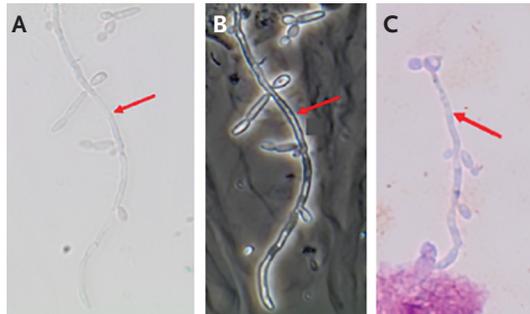


FIGURA 89 Leveduras (pseudo-hifa). Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e coloração de Sternheimer-Malbin (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 90 *Cryptococcus* sp. Microscopia de campo claro de sedimento corado com tinta da China. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

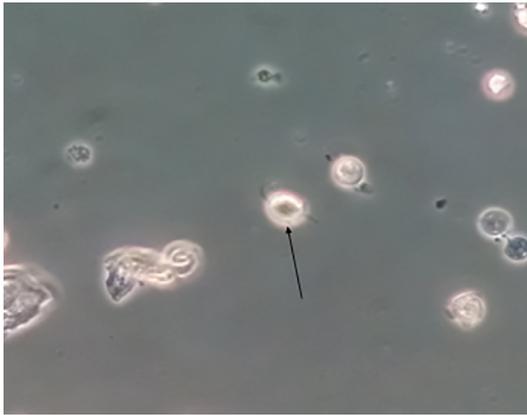


FIGURA 91 *Trichomonas vaginalis*. Microscopia de contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

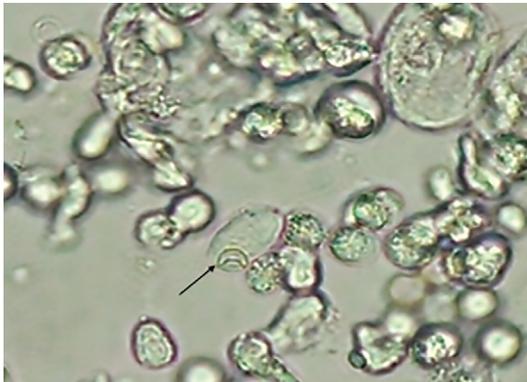


FIGURA 92 *Trichomonas vaginalis* com eritrócito fagocitado. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 93 Ovo de *Enterobius vermicularis*. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

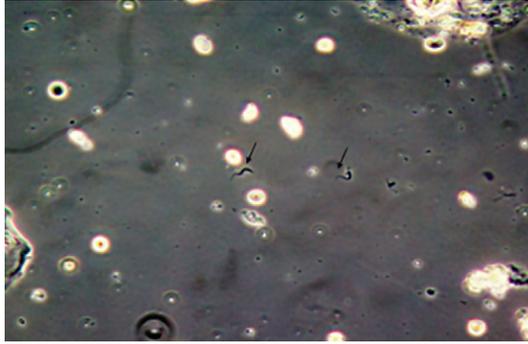


FIGURA 94 *Trypanosoma cruzi*. Microscopia de contraste de fase. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

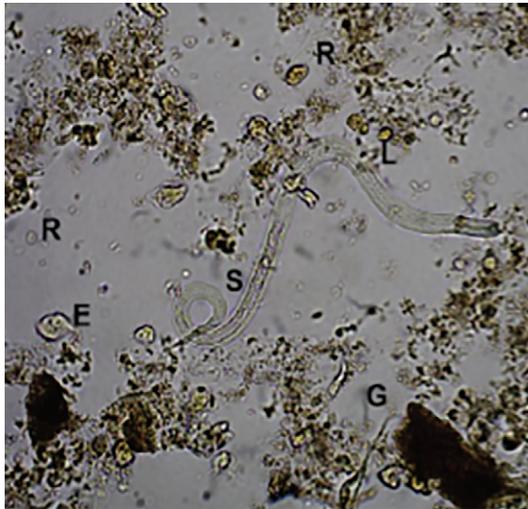


FIGURA 95 Larva de *Strongyloides stercoralis*. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: José Antonio Tesser Poloni.

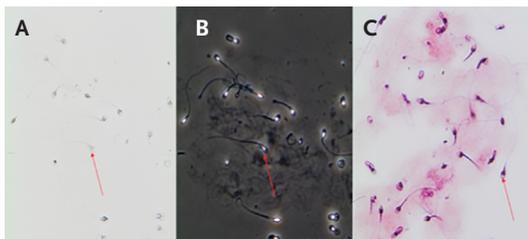


FIGURA 96 Espermatozoides. Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B) e coloração de Sternheimer-Malbin (C). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.



FIGURA 97 Fibra vegetal. Microscopia de campo claro. Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

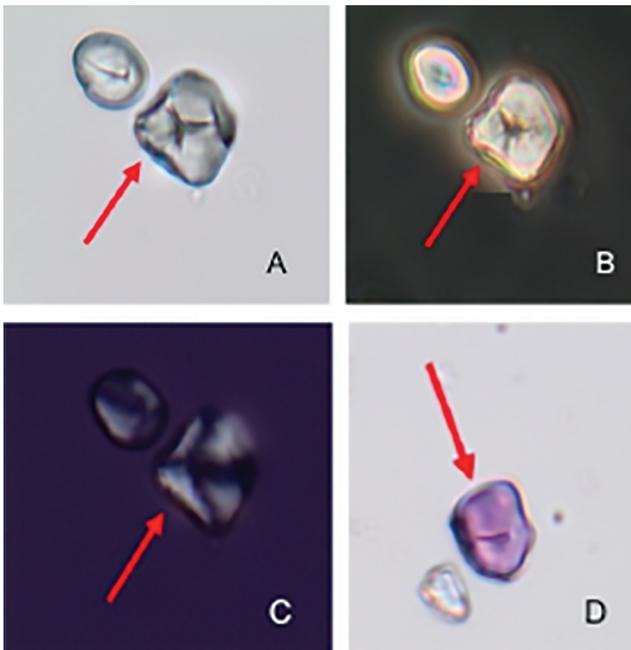


FIGURA 98 Amido (talco da luva). Microscopia de campo claro (A), contraste de fase (B), luz polarizada (C) e coloração de Sternheimer-Malbin (D). Aumento original 400x. Cortesia: Control Lab e José Antonio Tesser Poloni.

Prognóstico de DRC por Categorias de eTFG e de Albuminúria: KDIGO 2012				Categorias de Albuminúria Persistente Descrição e Limites		
				A1	A2	A3
				Normal a levemente aumentado	Aumento moderado	Aumento severo
				< 30	> 30 < 300	> 300
Categorias de eTFG (mL/min x 1,73 m ²) Descrição e limites	G1	Normal ou aumentada	> 90			
	G2	Discreta diminuição	60 a 89			
	G3a	Moderada diminuição	45 a 59			
	G3b	Moderada a severa diminuição	30 a 44			
	G4	Severa diminuição	15 a 29			
	G5	Falência renal	< 15			

Verde: baixo risco (se nenhum marcador de doença renal, sem DRC); Amarelo: risco moderadamente aumentado; Laranja: alto risco; Vermelho: altíssimo risco

FIGURA 99 Prognóstico de DRC por categorias de eTFG e de albuminúria.



FIGURA 100 Limitações das amostras no tempo.

Índice Remissivo

2,8-di-hidroxiadenina 99

A

Acetona 55

Acidemias orgânicas 204

Acidente(s) 13

biológicos 38

Acidificação 179

urinária 179

Ácido(s)

acetoacético 55, 204

etacrínico 108

hipúrico 100

homogentísico 50

lático 204

nalidíxico 241

orgânicos 201

oxálico 57

úrico 94

Acidose tubular renal 180

Acidúrias orgânicas 204

Adriamicina 50

Albumina 55

Amido 118

Amostra

aleatória 27

cateterizada 28

Amoxicilina 102

Ampicilina 102

Análise

de concordância 150

de riscos 138

digital de imagens 126

Anfetaminas 252

Ânion gap 170

Antígenos bacterianos 216

Antimicrobianos 241

Atividade física 26

B

Bactec MGIT 960 System da Becton Dickinson

Diagnostic System 235

Bactérias 111

Gram-positivas 246

Bacteriúria 57

assintomática 210

Benzodiazepínicos 252

Betagalactosidase A 110

Beta-hidroxibutírico 55

Betalactamases de espectro ampliado 219

Bexiga 28

ileal 117

Bicarbonato 52

Bilirrubina 50, 55

Biossegurança 9

Birrefringência 106

Biurato de amônio 95

Boas práticas em laboratório clínico 10

Bolhas de ar 118

C

Cálculo urinário 53

Calibração 41

Cálices renais 66

Canabinoides 252

Candida 113

Carbonato de cálcio 93

Carreamento 145

Carryover 145

Cateterismo vesical 28

Cefalexina 57

Cefalotina 57

Células

anômalas 69

epiteliais 65

escamosas 66

transicionais 66

tubulares renais 67

sanguíneas 70

tumorais 65

Centrifugação 35

Centrífugas 13

Cetonúria 55

Chlamydia trachomatis 215

Cilindros 77

celulares 81

céreos 85

contendo cristais e sais amorfos 86

contendo microrganismos 85

gordurosos 84, 98

granulosos 84

graxos 109

pigmentados 86

Ciprofloxacino 103, 241

Cistina 106

Cistite 67

hemorrágica 227

Citologia urinária 227

Citometria de fluxo 126

Clara cell protein 174

Clorexidina 30

Cocaína 252

Cocos Gram-positivos 223

Colesterol 98

Coloração de Gram 221

- Concentração
 inibitória mínima 240
 urinária 179
- Condensador 62
- Confiabilidade 36
- Conservantes químicos 33
- Contagem de Addis 64
- Contaminação 245
- Controle
 de qualidade 245
 interno 187
- ControlLab 187
- Cor 24
- Corpos cetônicos 55
- Corpos graxos ovais 109
- Creatinina 156
- Cristais 90
 artefatuais 89
 habituais 90
 patológicos 90
- Cristalúria 89
- Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria
 de massas 202
- Cruz de Malta 46, 47
- Cryptococcus* 114
 sp 86
- Custódia 264
- D**
- Decoy 69
- Densidade(s) 24, 51
- Densímetro 51
- Depuração 155
- Desvio-padrão 6
- Diabete
 insípido 169
 melito 24
- Dieta 26
- Disfunção tubulointersticial 169
- Diuréticos 108
- Doença
 de Fabry 111
 linfoproliferativa 24
- Drenagem linfática 98
- Drogas
 de abuso 251
 ilícitas 254
- E**
- Elementos figurados 32
- Enterobacteriaceae* 219
- Enterobius vermicularis* 116
- Enterococcus* spp 223
- Eosinófilos 72
- Eosinofilia 72
- Eritrócitos 73
 dismórficos 74
- Erros inatos do metabolismo 199
- Escherichia coli* 222
- Esferoplastos 113
- Especificidade
 analítica 2, 147
 diagnóstica 2
- Espectroscopia de reflectância 125
- EspERMatozoídes 117
- Estabilidade 146
- EstercoBilinogênio 56
- Estudo dos custos 138
- Etilenoglicol 93
- Exame(s)
 de urina 23
 físico 24
 microbiológicos 32
- Exatidão 2
- F**
- Fairley e Birch 75
- Fase
 analítica 246
 pós-analítica 248
 pré-analítica 213
- Felbamato 105
- Fenazopiridina(s) 50, 87
- Fenciclidina 262
- Fenilcetonúria 51
- Fenitoína 50
- Fenolftaleína 50
- Fenômeno de Rouleaux 77
- Fibras 117
- Filtração glomerular 155
- Força centrífuga 35
 relativa 35
- Fosfato(s)
 de cálcio 93
 amorfos 93
- Fração de excreção de bicarbonato 181
- Fragmentos de vidro 118
- Frequência
 acumulada 4
 percentual 4
 simples 4
- Fritz Feigl 19
- Fungos 111
- Furosemda 75, 108
- G**
- Galileu Galilei 19
- Gaussiana 7

Giovanni Faber 19
Glicoproteína de Tamm-Horsfall 78
Glicose 51, 55
Golding Bird 20
Gotículas de gordura 98
Grãos de pólen 119

H

Haemophilus 224
Hans Janssen 19
Hemácias 24
 fantasma 74
Hematúria 73
Hemoglobina 30
 livre 50
Higienização 10
Hipercalcúria 181
Hipoclorito 13
Hipócrates 17
Hormônio anti-diurético 51, 181

I

Índice de refração 74
Infecção urinária 218
Inulina 156
Iodo polivinilpirrolidona 30
Ivar Asbjørn Følling 51

J

Jejum 26

K

Kidney injury molecule-1 174
Klebsiella pneumoniae 222

L

Legionella pneumophila 216
Lesões tubulointersticiais 172
Leucina 98
Leucócitos 24, 71
Leucocitúria 57
Leveduras 113
Limiar renal 54
Linearidade analítica 144
Linfócitos 72
Linfocitúria 72
Lipídios 109

M

Macrófagos 73
Manutenção da centrífuga 39
Marcello Malpighi 19
Matrix Assisted Laser Disruption Ionization 223
Matriz hialina 83

MB/Bact Mycobacterial Detection System 235
Média aritmética 6
Mediana 6
Medicina laboratorial 1
Meios de contraste radiográficos 105
Método de Ziehl-Neelsen 234
Micção espontânea 31
Mycobacterium tuberculosis 231
Microalbuminúria 53
Microscopia 45
 automatizada com imagem digitalizada 126
 com luz polarizada 46
 de campo claro 45
 do sedimento urinário 61
Mioglobina 50
Moda 6
Morganella spp 223
Muco 111
Mycobacterium 214

N

Naftidrofuril oxalato 104
Nefrolitíase 181
Néfrons 23
Neisseria gonorrhoea 215
Neutrófilos 71
Nitritos 57
Nocardia spp 234
Norfloxacin 103

O

Objetivas 62
Oculares 62
Odor 24
Opiáceos 252
Orlistat 105
Osmolalidade 23, 182

P

Padrão-ouro 210
Paracelso 18
Parasitas 111
PCR-based Amplicor 236
Percentil 6
pH 23
pHmetro 52
Pielonefrite 82
Piócitos 24
Piridoxilato 104
Plaquetas 65
Podócitos 65
Poliomavírus BK 69
Ponto crioscópico 185
Porfirinas 50
Pré-albumina 171

Precisão 2
 intraensaio (repetibilidade) 143
Primaquina 50
Primeira amostra da manhã 27
Primidona 101
Profetas da urina 17
Prostatite 72
Proteína(s) 51
 de Bence-Jones 78
 transportadora de retinol 171
Proteinúria 52
Proteus mirabilis 223
Protocolo de validação 137
Prova de sobrecarga oral com cloreto de amônio 179
Pseudocruz de Malta 98
Punção suprapúbica 28
Pyridium 50

Q

Quinicina 50
R
Raio do rotor 35
Rastreio toxicológico 252
Reações cruzadas 259
Reativo
 de Benedict 54
 de Fouchet 56
Refratômetro 51
Refrigeração 33
Rejeição de amostras 33
Resíduos 12
Richard Bright 20
Rifampicina 50
Robustez 146
Rodococcus spp 234
Rotações por minuto 35

S

Sabonetes neutros 30
Sacos plásticos 29
Schistosoma haematobium 115
Sedimentoscopia 24, 61
Segunda amostra da manhã 27
Sensibilidade
 analítica 2, 144
 diagnóstica 2
Síndrome
 da fralda vermelha 50
 da imunodeficiência adquirida 86
 de Fanconi 54
 de Goodpasture 83
 de Lesch-Nyhan 95
S. marcescens 50
Sonda vesical de demora 29
Staphylococcus aureus 219

Staphylococcus saprophyticus 223
Sternheimer-Malbin 73
Streptococcus pneumoniae 216
Strongyloides stercoralis 117
Substâncias psicoativas 255
Sulfametoxazol-trimetoprim 241
Sulfonamidas 50, 101
Sylvio Soares de Almeida 20

T

Tacômetro 35
Tamm-Horsfall 88
Tampão vaginal 31
Tempo de *startup* 38
Teste
 de McNemar para simetria 150
 de sensibilidade aos antimicrobianos 239
 do Qui-quadrado da independência 150
 Kappa de Cohen 150
Tetraciclina 57
Thomas Addis 20
Thomas Bryant 18
Thomas Willis 18
Tipos de amostras 27
Tira(s) reagente(s) 51, 58
Tirosina 98
Tonometria 183
Triagem 23
 neonatal 199
Triantereno 104
Trypanosoma cruzi 116
Tuberculose 231
Tubulopatía 169

U

Ultrafiltrado 23
Uratos 50
Uratos amorfos 95
Urobilina 50
Urobilinogênio 55
Urocultura 213
Uropatógenos 240

V

Vacinação 12
Valor preditivo
 negativo 3
 positivo 3
Varfarina 50
Variância 6
Vitamina C (ácido ascórbico) 104

Z

Zacharias Janssen 19

Patologia Clínica/Medicina Laboratorial

é a especialidade médica que atua na área de laboratórios clínicos. Os exames mais frequentes são realizados em sangue, urina, fezes e outros líquidos biológicos.

O Patologista Clínico é o médico especialista em Medicina Laboratorial, atuando em contato direto com os médicos assistentes no auxílio à indicação e interpretação clínico-laboratorial, além da gestão operacional e da qualidade nos laboratórios clínicos. A SBPC/ML realiza a titulação desses profissionais em convênio com a Associação Médica Brasileira (AMB).

A Sociedade e seus associados

A Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial é uma sociedade de especialidade médica fundada em 1944.

Seu quadro de associados é formado por profissionais que atuam em laboratórios em todo o Brasil, como médicos patologistas clínicos e de outras especialidades, farmacêuticos-bioquímicos, biomédicos, biólogos, técnicos e estudantes da área da Saúde de nível universitário e nível médio, além de laboratórios clínicos e empresas fornecedoras de produtos e serviços para laboratórios.

Nosso propósito

Desenvolver o exercício da medicina laboratorial no âmbito profissional, científico e tecnológico, visando à contínua melhoria da assistência à saúde.

Conheça Aprenda Curta
Associe-se Divulgue
Participe Compartilhe Siga



A SBPC/ML realiza eventos em diversas localidades, conheça alguns de nossos eventos, siga nossos *sites* e descubra qual será o seu destino



Congresso Brasileiro de Patologia Clínica Medicina Laboratorial

Exposição Técnico-científica

Evento científico anual, com palestrantes brasileiros e estrangeiros.

Na Exposição Técnico-científica são apresentados produtos, equipamentos e serviços para laboratórios clínicos.

Organizado em cidades de importância comercial, industrial, turística e cultural, oferece sempre grandes oportunidades a todos os nichos de negócios

Jornadas de Patologia Clínica Medicina Laboratorial

Eventos científicos regionais realizados pela SBPC/ML ou em conjunto com outras instituições científicas.



Cursos & Workshops

Eventos científicos com temas específicos para facilitar o entendimento de normas e procedimentos.

Mais informações nos *sites* da SBPC/ML e do Congresso

[http:// www.sbpc.org.br](http://www.sbpc.org.br) ou www.cbpcml.org.br

Assista ao vídeo do PALC



PALC
acreditação
laboratorial
SBPC/ML

Programa de Acreditação
de Laboratórios Clínicos

Norma 2013

▶ Norma PALC certificada pela ISQua

**A Acreditação
PALC-SBPC/ML
cria uma ponte
confiável entre
o Laboratório
e a qualidade**



STANDARDS



SBPC/ML
ISO 9001

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA
CLÍNICA / MEDICINA LABORATORIAL

Associação Médica Brasileira

Conheça nossos serviços de Formação, Qualidade e Informações

• Divulgue • Associe-se • Conheça • Aprenda



TEPAC

Título de Especialista em Patologia Clínica/Medicina Laboratorial Tradicional e Especial



Cursos de auditor PALC



Publicações Técnicas



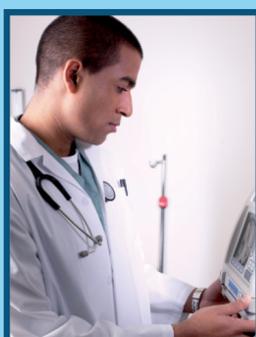
Biblioteca Digital SBPC/ML

bibliotecasbpc.org.br



Ensino a Distância

ead.sbpc.org.br



Apoio a Residência Médica



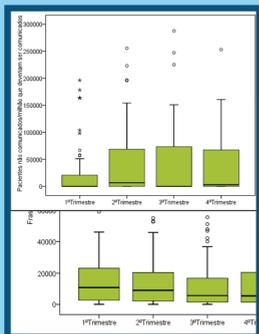
Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial

jbpm.org.br



PALC Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos

a • Compartilhe • Participe • Siga • Curta •



Programa de Indicadores Laboratoriais



Ensaio de Proficiência



Portal SBPC/ML
sbpc.org.br



Site do Congresso
cbpcml.org.br

Lab Tests Online[®] BR

Cuidando da sua saúde, entendendo seus exames.

Labtests Online BR
labtestsonline.org.br

SBPC/ML Associação Brasileira de Patologia Clínica

informativo eletrônico

PALC Programa de Avaliação Laboratorial em Clínica

Lab Tests Online[®] BR

EAD Associação Brasileira de Patologia Clínica

Compartilhe Facebook, Twitter, YouTube

Boletim Eletrônico Semanal

Notícias

medicina LABORATORIAL

Diagnóstico Laboratorial do Zika vírus

SBPC/ML

Revista “Notícias Medicina Laboratorial”

Como encontrar a SBPC/ML:

Endereço:
Rua Dois de Dezembro, 78, sl.909
Catete - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22220-040

Telefones:
Direto: (21) 3077-1400
DDG: 0800 023 1575
Fax: (21) 2205-3386

facebook:
[facebook.com/SBPCML](https://www.facebook.com/SBPCML)

twitter:
twitter.com/sbpcml

youtube:
[youtube.com/sbpcml](https://www.youtube.com/sbpcml)

flickr:
[flickr.com/sbpcml](https://www.flickr.com/sbpcml)

