

HEMATÚRIA, UMA REVISÃO DA LITERATURA

HEMATURY: A LITERATURE REVIEW

ANA LAURA CARRASCO NETO¹, MARCELO GONZALES FAVORETO², WILSON JOSE SALA²,
DARCY SPEGIORIN JÚNIOR², ANTONIO MARCOS DOS ANJOS NETO^{2*}

1. Acadêmica do curso de graduação em Medicina da UNINGÁ – Centro Universitário Ingá; 2. Médico, Especialista em Urologia.

* Rua Inhauma, 779, Maringá, Paraná, Brasil. CEP 87050-170. amarcos.uro@uol.com.br

Recebido em 27/07/2016. Aceito para publicação em 25/08/2016

RESUMO

Hematúria é a presença de hemácias na urina, sendo considerado, independentemente de sua intensidade, um sinal clínico. Pode ser classificada, quanto à intensidade, em microscópica e macroscópica. Pode ser transitória e desta forma necessita de exame seriados para sua confirmação. A investigação se inicia com história clínica e exame físico e depende de exames de imagem como Ultrassonografia, Tomografia Computadorizada ou Ressonância Nuclear Magnética além de exames laboratoriais como pesquisa de dismorfismo eritrocitário e de cilindros hemáticos. É importante a diferenciação entre hematúria glomerular e não glomerular. Cerca de 5 a 20% dos pacientes que portam hematúria microscópica assintomática apresentam alguma doença urológica acentuada, e dentre esses cerca de 13% podem ser portadores de doenças neoplásicas do trato urogenital. As principais causas de hematúria glomerular são: Nefropatia por IgA, Doença da Membrana Fina e Glomerulonefrites Hereditárias. As principais causas de hematúria não glomerular são: nefrolitíase, cistite, prostatite, uretrite, neoplasias entre outras.

PALAVRAS-CHAVE: hematúria, sangue, hemácias, urina.

ABSTRACT

Hematuria is the presence of red blood cells in the urine, being considered, regardless of its intensity, a clinical sign. It can be classified in terms of intensity, microscopically and macroscopically. It may be transitory and in this way requires serial examination for your confirmation. The investigation begins with a clinical history and physical examination and depends on imaging tests such as Ultra Sonography, Computerized Tomography or Magnetic Nuclear Resonance in addition to laboratory tests such as erythrocyte dysmorphism and hematic cylinders. Differentiation between glomerular and non-glomerular hematuria is important. Approximately 5 to 20% of patients with asymptomatic microscopic hematuria have a accentuated urologic disease, and about 13% may be carriers of neoplastic diseases of the urogenital tract. The main causes of glomerular hematuria are: IgA Nephropathy, Fine Membrane Disease, and Hereditary Glomerulonephritis. The main causes of non-glomerular hematuria are: nephrolithiasis, cystitis, prostatitis, urethritis, neoplasias among others.

KEYWORDS: Hematuria, blood, red blood cells, urine.

1. INTRODUÇÃO

Hematúria é um achado frequente em exame parcial de urina realizado rotineiramente na população geral. Devido à grande diversidade de diagnósticos que leva à hematúria, torna-se uma importante fonte de investigação por clínicos, pediatras, urologistas e nefrologistas. Estudos populacionais demonstram que um único episódio pode ter frequência de 40%¹ sem que haja persistência em acompanhamento em longo prazo. Pode ser classificada em microscópica e macroscópica de acordo com sua intensidade. Algumas causas de hematúria compreendem desde doenças comuns, ocorrência após esforço físico, até doenças graves, que necessitam de intervenção imediata, como as neoplasias do trato urinário² ou infecções.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para o desenvolvimento desta revisão, obedecemos às seguintes etapas: 1) identificação da questão norteadora, seguida pela busca dos descritores ou palavras-chaves; 2) determinação dos critérios de inclusão ou exclusão da pesquisa em bases de dados online; 3) categorização dos estudos, resumizando e organizando as informações relevantes; 4) avaliação dos estudos pela análise crítica dos dados extraídos; 5) discussão e interpretação dos resultados examinados, contextualizando o conhecimento teórico e avaliando quanto sua aplicabilidade.

No presente estudo a questão norteadora da revisão integrativa foi: o que é hematúria e quais as principais causas de sua ocorrência.

Foram consultadas as bases de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), a biblioteca SciELO (*Scientific Electronic Library on Line*) e PubMed (*National Center for Biotechnology Information - NCBI, U.S. National Library of Medicine*), incluindo-se os estudos que abordaram a temática da hematúria, publicados desde 1959 até 2014,

independente do idioma de publicação. Foram utilizados os seguintes descritores controlados para a busca e também utilizados como palavras-chave: Hematúria (hematuria), sangue (blood), hemácias (red blood cells), urina (urine).

3. DESENVOLVIMENTO

A hematúria macroscópica é definida pela coloração característica (avermelhada ou marrom), acompanhada por mais de 106 hemácias/ mL. Contudo, a modificação na cor da urina não significa, necessariamente, grandes perdas sanguíneas, dado que 1 mL de sangue é suficiente para alterar 1 litro de urina.

O número de hemácias na urina para o diagnóstico de hematúria microscópica pode variar na literatura; mas, geralmente, é requerida a presença de duas ou mais células por campo de grande aumento (400x) na microscopia^{3,4}.

A cor da urina também pode ser modificada por outros fatores como hemoglobinúria (decorrente de hemólise intravascular secundária a medicamentos ou hemotransfusões incompatíveis), mioglobinúria (liberada na rabdomiólise), porfiria, drogas (fenitoína, adriamicina, fenazopiridina, warfarina, rifampicina) alimentos (beterraba, amora) e corantes utilizados em alimentos, levando à falsa impressão da presença de sangramento.

Na Tabela 1, são listadas as principais causas de alterações da coloração urinária.

Tabela 1. Principais causas de alterações da coloração urinária

Heme positivo	Heme negativo
Hemoglobinúria	Drogas
Hemólise	Sulfas
Sepse	Nitrofurantoína
Diálise	Alimentos
Mioglobinúria	Beterraba
Cetoacidose	Corantes
Miosite	Metabólitos
Trauma	Porfirina
	Ácido homogentísico

Fonte: MedicinaNet (website, 2016)³¹.

A hematúria microscópica, pode ser classificada como persistente ou transitória e estima-se que até 2/3 das pessoas com hematúria em um exame não a apresentarão em outro exame ao longo da vida⁵, sendo as principais causas que justifiquem isso: febre, infecção, lesão do trato urinário, exercício físico⁶ e a contaminação da amostra de urina por menstruação.

Em crianças, a hematúria microscópica é cerca de dez vezes mais frequente (entre 1 % a 2 %) do que a macroscópica (0,13 %), mas apenas 0,5 % das crianças persistem com o diagnóstico quando os exames são repetidos^{7,8}. Nesta faixa etária, em 56 % das vezes, a causa é facilmente identificada⁷.

Em adultos, as taxas de hematúria microscópica per-

sistente variam de 4 % a 13 %, mas, em apenas 16 % a hematúria persistiu em exames posteriores⁹. Em análises semanais de urina durante três meses, foi detectado hematúria persistente em 10 % de indivíduos com mais de 50 anos¹⁰. Nessa faixa etária, o achado de hematúria transitória, entretanto, não pode ser desprezado pelo risco de neoplasia incipiente no trato urinário.

4. DISCUSSÃO

A urina normal apresenta a coloração amarelada em decorrência da presença de um pigmento denominado Urocromo.

Entretanto, a coloração da urina é modificada em decorrência da presença de hemácias na urina (hematúria). Assim, a hematúria pode ser classificada genericamente como macroscópica ou microscópica, assintomática ou sintomática, transitória ou persistente e de acordo com a fase da micção, em inicial, terminal ou total (durante toda a micção).

A hematúria não é uma doença, mas um sinal clínico e laboratorial de uma possível doença, embora possa ocorrer sem evidência de condição patológica, mesmo após exaustiva investigação clínica.

O principal e melhor exame para o diagnóstico de hematúria microscópica é o exame do sedimento urinário. O sedimento é obtido através da centrifugação de uma amostra de urina a 3.000 rpm durante 5 minutos^{11,12} e analisado em microscópio de grande aumento.

A presença de duas ou mais hemácias é suficiente para o diagnóstico de hematúria microscópica. Outro método de detecção é a análise por fita reagente em amostra simples¹³. A fita reage com o grupo heme da hemoglobina, conferindo sensibilidade de 100 % e especificidade acima de 95 %¹⁴. Este método, por ser de mais fácil execução e mais rápido, pode ser usado para detecção em larga escala. Usualmente o exame de fita reagente negativo exclui hematúria¹⁵.

Nos casos de hematúria microscópica assintomática, a distinção entre hematúria glomerular e não-glomerular é importante para a propedêutica e tratamento e permite a separação dos pacientes em dois grupos distintos: um de origem glomerular (renal) e outro com doença do trato urológico, não-renal¹⁶.

A investigação inicia-se com a história clínica pessoal e familiar além de exame físico completo. Sintomas como disúria, polaciúria e urgência miccional, sugerem infecções do trato urinário, porém em adultos acima de 50 anos esses sintomas também estão presentes em neoplasias da bexiga.

Histórico familiar pode orientar o diagnóstico para doenças genéticas como nefrites hereditárias ou doença renal policística, esta última reforçada pelo achado de massas palpáveis em flancos, ao exame físico abdominal¹⁵ dor abdominal em cólica sugere litíase.

Deve-se confirmar a hematúria com dois ou mais

exames de urina e lembrar da existência de hematúria transitória. Estudo de triagem em adultos acima de 50 anos demonstrou que 43 % dos pacientes que tiveram hematúria em apenas um exame de urina e necessitaram de tratamento médico especializado, sendo que, em 22% desses casos o diagnóstico foi de neoplasia maligna do trato urinário¹⁷.

Após a confirmação da hematúria, é necessário definir a localização anatômica do sangramento.

Primeiro, busca-se evidências de que a origem seja glomerular (renal). Três parâmetros são indicativos de hematúria glomerular: presença concomitante de proteinúria, cilindros hemáticos e dismorfismo eritrocitário identificados no exame parcial de urina.

Proteinúria maior do que 500 mg/ dL, sobretudo se associada à hipertensão ou a algum grau de perda da função renal, é indicativo de lesão glomerular e nesses casos, via de regra, está indicada a biópsia renal afim de definir o tipo de doença glomerular¹⁵.

O cilindro é uma estrutura que se forma no túbulo renal e, por isso, adquire o seu formato característico. É composto de uma matriz orgânica que contém a proteína de Tamm-Horsfall e de hemácias^{18,19}.

Dismorfismo eritrocitário ocorre quando os eritrócitos apresentam alterações morfológicas, as quais são causadas por dois fatores: mecanismos traumáticos gerados pela sua passagem através da membrana basal glomerular, pelas agressões físico-químicas sofridas no interstício hipertônico e a exposição ao pH ácido da urina através da passagem pelos diferentes segmentos do néfron²⁰. Isso acontece como consequência de uma lesão glomerular.

Os eritrócitos normais (isomórficos) apresentam diâmetro entre 4-7 µm.

Hemácias dismórficas apresentam limites irregulares, perda ou condensação da hemoglobina e extrusão ou formação de bolhas em suas membranas, os acantócitos. Dismorfismo presente em mais de 20 % das células confere sensibilidade de 96 % e especificidade de 93% para o diagnóstico de lesão glomerular²¹⁻²³. Para considerar o teste positivo, entretanto, basta haver mais do que 5% de acantócitos^{18,24}. Hematúria maciça pode levar a um resultado falso negativo, além de a ausência de dismorfismo também não excluir uma doença glomerular.

O sangramento de origem renal caracteriza-se por processo difuso de acometimento dos capilares glomerulares no qual, geralmente, pequenas quantidades de sangue são acrescentadas ao filtrado glomerular, não formando coágulos. A eliminação de coágulos na urina deve ser considerada um indicador e um sinal de alerta, principalmente, nos indivíduos com fatores de risco para neoplasia de rim ou de bexiga. Entre adultos não idosos com hematúria persistente, 50 % têm a origem glomerular. Nesses casos, os diagnósticos mais frequentes são:

nefropatia por IgA, Doença de Membrana Basal Fina e Nefrite Hereditária²⁵.

Nefropatia por IgA é considerada a principal causa primária de hematúria em todo o mundo. Inicialmente, acreditava-se que essa doença apresentava evolução benigna, entretanto progressão lenta para doença renal crônica terminal pode ocorrer em mais de 50 % dos indivíduos acometidos, entre 20 e 25 anos de seguimento.

Tabela 2. Principais causas de hematúria, de acordo com o sítio de sangramento e idade do paciente.

ORIGEM	MENOS DE 50 ANOS DE IDADE	50 ANOS DE IDADE OU MAIS
Glomerular		
	Nefropatia por IGA	Nefropatia por IGA
	Doença da membrana basal (Hematúria benigna familiar)	Nefrite hereditária (síndrome de Alport)
	Nefrite hereditária (síndrome de Alport)	Glomerulonefrite leve focal e outras causas
	Glomerulonefrite leve focal e outras causas	
Não-glomerular		
Trato urinário superior	Nefrolitíase	Nefrolitíase
	Pielonefrite	Carcinoma de células renais
	Doença renal policística	Doença renal policística
	Rim esponjoso medular	Pielonefrite
	Hipercaleiúria, hiperuricosúria	Carcinoma de células transitórias em pelve e ureter
	Trauma renal	Necrose papilar
	Necrose papilar	Infarto renal
	Estenose de junção ureteropielica, ureter e hidronefrose	Estenose de junção ureteropielica, ureter e hidronefrose
	Anemia falciforme	Tuberculose renal
	Infarto renal	
	Malformação arteriovenosa	
	Tuberculose renal	
	Cistite, prostatite, uretrite	Cistite, prostatite, uretrite
	Pólipos e tumores vesicais e ureterais benignos	Câncer de bexiga
	Câncer de bexiga	Câncer de próstata
Trato urinário inferior	Estenose de uretra e meato	Pólipos e tumores vesicais e ureterais benignos
Incerta		
	Hematúria por exercício	Hematúria por exercício
	Hematúria benigna (Hematúria microscópica inexplicável)	Hiperanticoagulação
	Hiperanticoagulação	
	Hematúria factícia	

Fonte: MedicinaNet (website, 2016)³¹.

O prognóstico renal é melhor nos pacientes sem proteinúria ou com proteinúria leve (<1 g/ dia) e função renal estável^{26,27}.

Descartando-se a origem glomerular, inicia-se a pesquisa de causas não glomerulares por meio de avaliação urológica completa. As principais causas de hematúria,

de acordo com o sítio de sangramento, estão apresentadas na Tabela 2 acima.

A cultura de urina, mostrará presença de infecção, sendo as cistites muito frequentes no sexo feminino, em qualquer idade, e rara nos homens.

Exames de imagem devem situar o sangramento como sendo do trato urinário superior ou inferior. A urografia excretora (UGE) ajuda na determinação de alterações anatômicas da via urinária e na detecção de cálculos. A tomografia computadorizada helicoidal (TC) é superior à UGE e inicialmente pode ser feita sem radiocontraste se a suspeita clínica for de cálculo urinário²⁴.

Usa-se contraste para pesquisa de massas renais e neoplasias uroteliais. Em uma série recente, a sensibilidade dessa técnica foi de 100 % e a especificidade 98 % para detecção de neoplasia de bexiga. A ultrassonografia (US) pode ser feita em lugares onde não há disponibilidade de TC, em mulheres grávidas ou em casos de hipersensibilidade ao radiocontraste. A US da próstata, pode evidenciar aumento desta glândula (hiperplasia prostática benigna) ou sinais de neoplasias, também frequentemente associadas à hematúria.

A cistoscopia é indicada para pacientes em risco de câncer de bexiga: homens com mais de 50 anos, tabagistas, usuários de medicações como ciclofosfamida ou se a análise citológica da urina foi positiva para células neoplásicas. A cistoscopia também ajuda definir em quais dos ureteres se origina a hematúria, sendo esta informação muito útil para indicação de exames endoscópicos ureterais e intra-renais por meio de ureteroscopia rígida ou flexível.

Para carcinoma *in situ* da bexiga, a sensibilidade da cistoscopia chega a 90 %, mas o seu uso é limitado quando a neoplasia é localizada no trato urinário superior^{2,28}.

Más-formações arteriovenosas são causas raras de hematúria. Quando esta for a suspeita, é necessária a realização de arteriografia para sua confirmação²⁹.

Alguns trabalhos demonstraram que, mesmo após avaliação clínica apropriada, 19 % a 68 % dos pacientes ainda permanecem sem esclarecimento diagnóstico definitivo da causa da hematúria. Entretanto, pôde-se afastar as causas neoplásicas ou mais graves.

Quando não for possível estabelecer a causa da hematúria, depois da propedêutica adequada, ela será denominada hematúria essencial. Nesses casos, deverá ser realizado o acompanhamento médico anual, uma vez que não se dispõe de tratamento específico^{1,30}.

5. CONCLUSÃO

A hematúria não representa uma doença em particular mas poderá ser o sinal clínico ou laboratorial de uma grande variedade de doenças, algumas sem qualquer repercussão clínica e que não necessitarão de tratamentos específicos. Não podemos esquecer con-

tudo que em parcela significativa de casos a hematúria representa o primeiro indicativo de uma doença neoplásica ou de outras doenças benignas mas que necessitarão de tratamento cirúrgico ou clínico especializado.

Assim sendo, sua investigação e acompanhamento adequados são recomendados.

REFERÊNCIAS

- [1]. Khadra, MH, Pickard, RS, Charlton, M, *et al.* A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol.* 2000; 163:524-7.
- [2]. Cohen RA, Brow RS. Microscopic hematuria. *N Engl J Med.* 2003; 348:2330-8.
- [3]. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, Stams UK, Hariharan A, Moreira A. The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluation including a risk-benefit and costeffectiveness analysis. *J Urol.* 1989; 141:350-5.
- [4]. Sutton JM. Evaluation of hematuria in adults. *JA-MA.* 1990; 263:2475-80.
- [5]. Froom P, Ribak J, benbassat J. Significance of microhematuria in young adults. *Br Med J.* 1984; 288:20-5.
- [6]. Morh DN, Offord KP, Owen RA, Melton J. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA.* 1986; 256:24-8.
- [7]. Ingelfinger JR, Davis AE, Grupe WE. Frequency and etiology of gross hematuria in a general pediatric setting. *Pediatrics.* 1977; 59:557-61.
- [8]. Dodge WF, West EF, Smith EH, Bruce H. Proteinuria and hematuria in school children: epidemiology and early natural history. *J Pediatr.* 1976; 88:327-47.
- [9]. Froom P, Ribak J, Benbassat J. Significance of microhematuria in young adults. *Br Med J.* 1984; 288:20-8.
- [10]. Messing Em, Young TB, Hunt VB *et al.* The significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old: findings of a home screening study using urinary dipsticks. *J Urol.* 1987; 137:919-22.
- [11]. Wright WT. Cell counts in urine. *Arch Intern Med.* 1959; 103:76-8.
- [12]. Tsai JJ, Yeun JY, Kumar VA, Don BR. Comparison and interpretation of urinalysis performed by a nephrologist versus a hospital-based clinical laboratory. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46:820-9.
- [13]. Arm JP, Peile EB, Rainford DJ, Strike PW, Tettmar RE. Significance of dipstick hematuria. Correlation with microscopy of the urine. *Brit J Urol.* 1986; 58:211-7.
- [14]. Moore GP, Robinson M. Do urine dipsticks reliably predict microhematuria? The bloody truth! *Ann Emerg Med.* 1988; 17:257-60.
- [15]. Abreu PF, Requião-Moura LR, Sesso R. *J Bras Nefrol.* 2007; 29(3):158-63.
- [16]. Tavora ERF, Tavora JER, Souza Jr. AC. Anormalidades Urinarias Assintomáticas (AUA). Hematuria. IN: Tavora ERF. *Introducao a Medicina Renal Hidroeletrólítica e Acidobásica. Diagnóstico e Tratamento.* 1ed. Belo Horizonte: Coopmed. 2014; 43-9.
- [17]. Abreu PF, Ramos LR, Sesso R. Abnormalities of renal function in the elderly. *Geriatr Nephrol Urol.* 1999;

- 9:141-5.
- [18]. Köhler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia – a characteristic marker of glomerular bleeding. *Kidney Int.* 1982; 21:105-8.
- [19]. Sappino AP, Huarte J, Vassali JD, Belin D. Sites of synthesis of urokinase and tissue-type plasminogen activators in the murine kidney. *J Clin Invest.* 1991; 87:962-7.
- [20]. Koch VH, Andriolo A. Exame de urina rotina. IN: Kirsztajn GM. *Diagnostico Laboratorial em Nefrologia*. 1nd ed. São Paulo: Sarvier. 2010. 44-55.
- [21]. Stapleton FB. Morphology of urinary red blood cells: a simple guide in localizing the site of hematuria. *Pediatr Clin North Am.* 1987; 34:561-9.
- [22]. Mehta K, Tirthani D, Ali U. Urinary red cell morphology to detect site of hematuria. *Indian Pediatr.* 1994; 31:1039-45.
- [23]. Vijayakumar M, Nammalwar BR. Diagnostic approach to a child with hematuria. *Indian Pediatr.* 1998; 35:525-32.
- [24]. Kitamoto Y, Tomita M, Akamine M. Differentiation of hematuria using a uniquely shaped red cell. *Nephron.* 1993; 64:32-6.
- [25]. Mc Gregor DO, Lynn KL, Bailey RR, Robson RA, Gardner J. Clinical audit of the use of renal biopsy in the management of isolated microscopic hematuria. *Clin Nephrol.* 1998; 49: 3-9
- [26]. Grossfel GD, Litwin MS, Wolf JS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: The American Urological Association Best Practice Policy – Part I: definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology.* 2001; 57: 599-603.
- [27]. Cattran DC, Appel GB. Treatment and prognosis of IgA nephropathy. Versao 20.0. [Last literature review: novembro 2015]. [Acesso em 07 de dezembro de 2015]. Disponível em: www.uptodate.com
- [28]. Lang EK, Macchia RJ, Thomas R. Computerized tomography tailored for the assessment of microscopic hematuria. *J Urol.* 2002; 167:547-54.
- [29]. Crotty KL, Orihuela E, Warren MM. Recent advances in the diagnosis and treatment of renal arteriovenous malformations and fistulas. *J Urol.* 1993; 150:1355-9.
- [30]. Tavora ERF, Tavora JER, Souza Jr. AC. Anormalidades Urinarias Assintomaticas (AUA). Hematuria. IN: Tavora ERF. *Introducao a Medicina Renal Hidroeletrolitica e Acidobasica. Diagnóstico e Tratamento*. 1^{ed}. Belo Horizonte: Coopmed. 2014; 43-9.
- [31]. MedicinaNet. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/1372/hematuria.htm>. Consultado em 05/07/2016.