

Importância do dismorfismo eritrocitário na investigação da origem da hematúria: revisão da literatura

Primeira submissão em 10/09/03
Última submissão em 27/07/04
Aceito para publicação em 01/02/05
Publicado em 20/04/05

The importance of the dysmorphic erythrocyte for investigation of the source of hematuria: literature review

Leonardo de Souza Vasconcellos¹; Maria Goretti Moreira Guimarães Penido²; Pedro Guatimosim Vidigal³

unitermos	resumo
Dismorfismo eritrocitário	As hematúrias são achados comuns nos exames de urina de rotina e nem sempre são sinais de doenças. A presença de hematúria associada a outras alterações urinárias, especialmente a proteinúria, sugere comprometimento do trato urinário e merece investigação. Na literatura são inúmeros os trabalhos que valorizam a sedimentoscopia urinária, principalmente a morfologia das hemácias, como indicativo do local do sangramento: se glomerular ou não-glomerular. Neste artigo, os autores revisam o estudo do dismorfismo eritrocitário, enfatizando a definição, a fisiopatologia, os métodos, os valores de referência e as limitações apontadas na literatura. As comparações com demais marcadores de hemorragia glomerular também foram discutidas. No final, os autores relatam como a literatura interpreta e utiliza os resultados da pesquisa do dismorfismo eritrocitário para guiar a propedêutica complementar na investigação da origem da hematúria.
Morfologia das hemácias	
Hematúria glomerular	
Sangramento glomerular	
Urinálise	
Artigo de revisão	

abstract	key words
<i>The hematurias are a frequent finding in urinary routine exams and do not necessarily indicate illness. The presence of hematuria associated with other urinary disturbances, especially proteinuria, indicates urinary tract pathology and should be investigated. In the literature, several studies point out the importance of urinary sedimentoscopy, specially the red cells morphology, to determine the source of bleeding: glomerular or non-glomerular. In this article, the authors review the dysmorphic erythrocyte, emphasizing on the meaning, the physiopathology, the methods, the cut-of values, and the limitations according to the literature. The comparisons with other markers of glomerular bleeding were also discussed. At the end, the authors exposed how the literature analyses and applies the dysmorphic erythrocyte results to guide the complementary research for investigation the source of urinary bleeding.</i>	<p>Dysmorphic erythrocyte</p> <p>Red cells morphology</p> <p>Glomerular hematuria</p> <p>Glomerular bleeding</p> <p>Urinalysis</p> <p>Review article</p>

Introdução

Hematúria é definida na literatura como a eliminação de um número anormal de hemácias na urina e, devido à sua complexidade, apresenta diversas propostas de classificação⁽³⁰⁾. Quanto à sua localização, as hematúrias podem ser classificadas em glomerulares, de origem

nefrológica, ou não-glomerulares, de origem urológica. Quanto à intensidade do sangramento, são identificadas como macroscópicas, quando a coloração da urina sugere a presença de sangue, ou microscópicas, quando as hemácias são detectadas somente pela sedimentoscopia urinária. Quanto à frequência, podem se apresentar de forma permanente (presença constante de hemácias no

1. Mestrando em Medicina; residente de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG).

2. Doutora em Medicina; professora-adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.

3. Doutor em Medicina; professor-adjunto do Departamento de Propedêutica Complementar da Faculdade de Medicina da UFMG.

sedimento urinário), isolada (episódio único de hematúria), ou recorrente, quando há períodos de remissão do episódio hematúrico, com intervalos variáveis de meses até anos. Finalmente, quanto à repercussão clínica, são referidas ainda como sintomáticas ou assintomáticas⁽⁴⁾.

As hematúrias isoladas e assintomáticas merecem especial atenção pela frequência cada vez maior entre os diagnósticos clínicos, causando grande ansiedade no paciente e em seus familiares. Na prática diária, elas aparecem como a segunda causa de consultas nefrológicas entre crianças e adolescentes. Vehaskari *et al.*⁽⁶⁵⁾ (1979) encontraram prevalência entre 0,5% e 4% em crianças. Nos adultos, foi de 20%, segundo estudos de Messing *et al.*⁽⁴⁰⁾ (1995). Outros autores encontraram prevalência de hematúria microscópica assintomática, na população geral, entre 0,5% e 22%, dependendo da idade da população estudada e do número de hemácias considerado normal⁽⁴⁾.

O achado de hemácias na urina ocorre frequentemente de maneira ocasional, principalmente quando se utiliza o exame físico-químico por fitas reagentes para detecção de hemácias (hemoglobina) em exames de rotina^(4, 5). No entanto, isso não traduz necessariamente um estado de doença. Algumas vezes, pode anunciar enfermidades nefrológicas ou urológicas e, nesses casos, são constantes as

discussões na literatura sobre a validade de sua investigação, bem como a adoção de uma propedêutica mais adequada para a localização desses sangramentos⁽⁴⁴⁾. As principais causas de hematúria glomerular e não-glomerular estão listadas na **Tabela 1**.

A investigação de hematúria requer anamnese e exame físico detalhados, bem como utilização de exames complementares adequados, sejam laboratoriais ou de imagem, evitando procedimentos agressivos, onerosos e muitas vezes desnecessários. A hemorragia glomerular é classicamente caracterizada pela presença de proteinúria e cilindros hemáticos. Entretanto, nem todos os pacientes portadores de glomerulonefrite apresentam tais alterações^(4, 30, 44). Atualmente, têm-se valorizado outros achados na sedimentoscopia urinária, principalmente aqueles baseados na morfologia das hemácias, indicando com maior precisão o local do sangramento: se glomerular ou não-glomerular^(6, 7, 12, 13, 17, 27, 41).

Nessa revisão, os autores avaliam a validade do estudo do dismorfismo eritrocitário pela análise da sedimentoscopia urinária, enfatizando principalmente a definição, a fisiopatologia, os métodos e os valores de referência adotados na literatura. As limitações de seu uso e comparações com demais marcadores de hemorragia glomerular também foram

Tabela 1 Principais causas de hematúrias glomerulares e não-glomerulares

Hematúrias glomerulares		Hematúrias não-glomerulares
Proliferativa	Crescêntica	Causas hematológicas/defeito plaquetário
	Lúpica	Corpo estranho/cateteres
	Membranoproliferativa	Fístula arteriovenosa/trombose veia renal
	Nefropatia IgA (doença de Berger)	Hemangioma vesical/renal
	Proliferativa mesangial	Hematúria de exercício
	Púrpura de Henoch-Schönlein	Hipertrofia prostática
Não-proliferativa	Alterações vasculares	Infecções/tuberculose
	Nefrite hereditária progressiva	Malformações renais (cistos)
	Nefropatia membranosa	Metabólicas/hipercalcúria e hiperuricosúria
	Nefrosclerose	Medicamentosa/anticoagulantes
		Nefrolitíase
Membrana basal	Síndrome de Alport	Obstrução do trato urinário
		Queimaduras
		Tabagismo
		Trauma abdominal/cirurgias
		Tumores

foco desse manuscrito. Por fim, os autores apontam o uso de outros exames complementares adotados na literatura para a investigação de hematuria.

Definição

No final da década de 1970, Birch e Fairley⁽⁷⁾ (1979), analisando o sedimento urinário em microscopia de contraste de fase, demonstraram uma possibilidade de distinção entre hematurias glomerulares e não-glomerulares, baseando-se não apenas no encontro de proteinúria e cilindrúria, mas também na diferenciação morfológica das diversas populações de hemácia na urina. Segundo esses autores, a hematuria não-glomerular caracterizar-se-ia por hemácias urinárias *isomórficas*, com tamanho uniforme e morfologia semelhante às encontradas na circulação sanguínea (**Figura 1**). Por outro lado, na hematuria glomerular, as hemácias se apresentariam *dismórficas*, com alterações em forma, cor, volume e conteúdo de hemoglobina, podendo-se encontrar diversas projeções em suas membranas celulares, bem como heterogeneidade citoplasmática e forma bicôncava ou esférica (**Figura 2**).

Esses achados originais, realizados em microscopia de contraste de fase, foram repetidos e confirmados por outros autores, como Fasset *et al.*⁽¹⁷⁾ (1982), De Santo *et al.*⁽¹³⁾ (1987), Mohammad *et al.*⁽⁴¹⁾ (1993), Crompton *et al.*⁽¹²⁾ (1993), Ahmad G *et al.*⁽²⁾ (1993) e Van der Snoek *et al.*⁽⁶³⁾ (1994). Ainda na década de 1980, outros pesquisadores, como Stapleton *et al.*⁽⁵⁸⁾ (1983) e Rath *et al.*⁽⁵⁰⁾ (1990), propuseram o uso da microscopia ótica para a pesquisa de dismorfismo eritrocitário em sedimentos urinários corados. Chang⁽¹⁰⁾ (1984), avaliando a sedimentoscopia

urinária corada pelo corante de Wright em 20 pacientes com hematuria e utilizando como critério de dismorfismo a presença de anisocitose e hipocromia, obteve 100% de concordância com os achados de biópsia renal nos diagnósticos da origem da hematuria: se glomerular ou não-glomerular. O estudo do dismorfismo eritrocitário também pode ser evidenciado pela microscopia eletrônica, conforme trabalhos de Fasset *et al.*⁽¹⁸⁾ (1982) e Brich *et al.*⁽⁶⁾ (1983), bem como por analisadores de imagens computadorizadas, segundo dados de Di Paolo *et al.*⁽¹⁴⁾ (1993), ressaltando sua importância na detecção de hematuria glomerular.

No início da década de 1990, duas linhas de pesquisas distintas estudaram o dismorfismo eritrocitário pela análise de um único tipo celular. Entre as diversas formas de hemácias observadas na urina, como anulócitos, codócitos, equinócitos, esquizócitos, estomatócitos e nizóctos, foram os acantócitos e as células *glomerular shapes* (G1) considerados os mais específicos para lesões glomerulares^(25, 35, 42, 61). Inicialmente descritos por Kohler *et al.*⁽³⁵⁾ (1991), os acantócitos são hemácias que possuem forma de *anel* e apresentam protruções citoplasmáticas vesiculares. Já as células G1, inicialmente descritas por Tomita *et al.*⁽⁶¹⁾ (1992), caracterizadas por sua forma de *rosca* e podendo apresentar uma ou mais projeções vesiculares em sua superfície, foram as que apresentaram maiores sensibilidade e especificidade, entre um grupo de cinco tipos de hemácias glomerulares (G1 a G5) inicialmente propostos por esses autores, para diagnóstico de sangramento glomerular.

A **Tabela 2** descreve os tipos mais comuns de populações de hemácias que podem ser encontrados em sedimentoscopia urinária⁽⁴⁾.

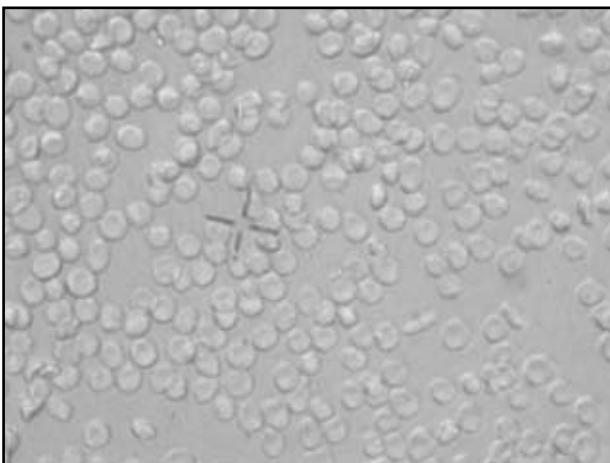


Figura 1 – Sedimentoscopia urinária de hematuria não-glomerular, com presença de inúmeras hemácias isomórficas. Microscopia de contraste de fase (100x)

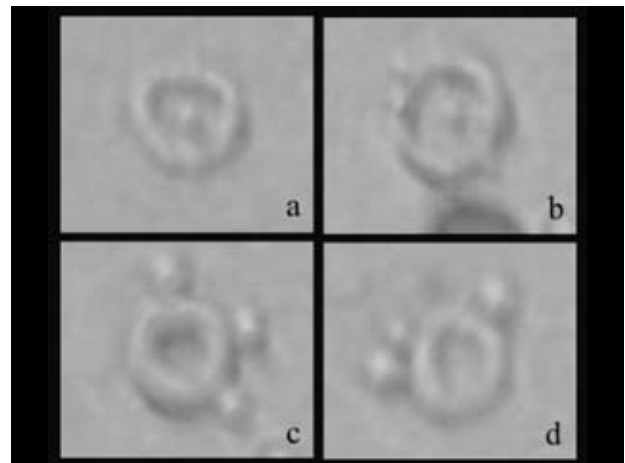


Figura 2 – Hemácias dismórficas presentes em hemorragias glomerulares. Codócitos (a, b) e acantócitos (c, d). Microscopia de contraste de fase (100x)

Tabela 2 Populações de hemácias encontradas em sedimentoscopia urinária

População	Características das formas das hemácias
Acantócito	Em anel e com protruções citoplasmáticas vesiculares
Anulócito	Plana com espessamento da membrana
Células G1	Em rosca, com uma ou mais projeções citoplasmáticas
Codócito	Em sino ou em aspecto de alvo
Discócito	Em disco, com dupla concavidade concêntrica
Equinócito	Espiculada, com projeções simétricas em sua superfície
Esquizócito	Fragmentos de hemácias irregulares
Estomatócito	Depressão central do tipo estoma
Hemácias <i>fantasmas</i>	Hipocromia importante e afinamento da membrana
Nizócito	Tricôncava

Fisiopatologia

Muitos estudos tentaram explicar o mecanismo de surgimento de eritrócitos na urina, com destaque para a lesão glomerular e as alterações na permeabilidade dos túbulos, ductos e trato urinário restante^(4, 30, 44). Geralmente, quando não-glomerulares, também chamadas de pós-glomerulares ou extraglomerulares, as hemácias são provenientes dos túbulos, ductos ou de todo o trato urinário restante, apresentando-se na forma *isomórfica*. Quando se originam nos glomérulos, também chamadas de hemorragias glomerulares, as hemácias variam em forma, dimensão e conteúdo de hemoglobina, apresentando-se *dismórficas*^(6, 12-14, 17, 18, 35, 41, 50).

Entretanto, há mais de duas décadas a literatura vem procurando explicações para as alterações *dismórficas* dos eritrócitos de origem glomerular. Inicialmente, procuraram-se explicações com base na lesão osmótica e química dos eritrócitos^(29, 34, 36, 51, 52). Essa teoria fundamentava-se em danos na membrana celular das hemácias e na perda de hemoglobina ao trantarem pelos diversos segmentos do néfron, juntamente com constantes mudanças de soluções de diversas concentrações iônicas e osmolaridades^(29,51). Muitos trabalhos visaram a reproduzir essas lesões *in vitro* e alguns obtiveram sucesso, como Jones⁽²⁹⁾ (1991) e Rath *et al.*⁽⁵¹⁾ (1992), que relataram hemólise parcial em meio hipotônico, e Kitamoto *et al.*⁽³⁴⁾ (1992), que verificaram deformações das hemácias após variações de pH. Porém, outros autores, como Rizzoni *et al.*⁽⁵²⁾ (1983), não conseguiram alterar a morfologia eritrocitária após variações do pH e da densidade urinária. Kubota *et al.*⁽³⁶⁾ (1988) também não encontraram diferenças de pH urinário comparando grupos

com e sem dismorfismo eritrocitário. Devido ao insucesso desses estudos, novas explicações seriam necessárias para os achados de dismorfismo.

Posteriormente, sugeriu-se ser o traumatismo mecânico o possível causador do dismorfismo^(36, 44, 53). Ao atravessarem a membrana basal glomerular pelos hiatos existentes entre seus capilares, os eritrócitos urinários sofreriam uma compressão importante, com conseqüentes deformação de sua membrana celular e redução de volume. Essas alterações foram reproduzidas por Kubota *et al.*⁽³⁶⁾ (1988), fazendo ensaios em que hemácias atravessavam poros de 3µm sob pressão.

A liberação de mediadores químicos e de enzimas digestivas, após lesão celular, na vigência de quadros infecciosos ou de processos inflamatórios glomerulares^(35, 46, 53), e as eritrofagocitoses⁽³¹⁾, pelas células tubulares renais, também foram apontadas como possíveis fatores de deformidade das hemácias. Embora a teoria *meccânica* venha sendo mais aceita atualmente na literatura, seria mais prudente acreditar na miscelânea de todos os fatores acima como determinantes das alterações do dismorfismo eritrocitário^(31, 36, 46, 53).

Fatores pré-analíticos e coleta urinária

Devido à importância de se realizar uma coleta adequada para garantir a representatividade da amostra, vários estudos na literatura relacionaram alguns fatores pré-analíticos capazes de interferir na avaliação do dismorfismo eritrocitário^(16, 32, 41, 54, 57, 59).

Após assepsia da região genital, coletar preferencialmente o jato médio da primeira urina da manhã, ou de

qualquer outra hora, desde que se respeite estase vesical de pelo menos 2 a 4 horas^(7, 8, 13, 17). Alguns autores relatam uma preferência pela primeira urina da manhã, que, por ser mais ácida e mais concentrada, preservaria os cilindros, os elementos celulares e todos os demais componentes do sedimento urinário^(44, 49, 62, 64). Forçar a diurese por ingestão de grande quantidade de líquido não é aconselhado, segundo trabalho de Schuetz *et al.*⁽⁵⁴⁾ (1985), pois as hemácias seriam facilmente lisadas em urinas diluídas (densidade < 1.006). Embora não seja critério de exclusão, a prática de exercícios físicos intensos prévios à coleta também seria desaconselhada por alguns autores, pois a relação entre exercício físico e hematúria, descrita por Collier desde 1907 (citado por Kesson *et al.*⁽³⁰⁾), é confirmada por vários estudos na literatura^(4, 18, 32, 44). Em casos de períodos menstruais ou trauma do trato urinário, sugere-se aguardar alguns dias para a realização do exame^(4, 62).

Ainda se discute se o tempo entre a coleta da amostra e a realização do ensaio laboratorial seria capaz de alterar a morfologia das hemácias. Stapleton *et al.*⁽⁵⁸⁾ (1987) aconselharam a realização do teste no máximo até 60 minutos após a coleta. Por outro lado, existem trabalhos, como o de Rizzoni *et al.*⁽⁵²⁾ (1983), que não encontraram mudanças nos padrões dismórficos dos eritrócitos relacionadas com o horário da coleta e o tempo entre esta e a análise. Mohammad *et al.*⁽⁴¹⁾ (1993), avaliando lâminas a fresco após 16 horas e lâminas fixadas após 12 dias, observaram que a proporção de células dismórficas se manteve inalterada. Embora controverso, recomenda-se um tempo máximo de 2 a 4 horas entre a coleta e o exame urinário, para não ocorrer interferência por alcalinização, proliferação bacteriana ou outros fatores que possam alterar a morfologia das hemácias⁽⁴⁴⁾.

Método laboratorial

A microscopia por contraste de fase parece ser o melhor método de análise do sedimento urinário, principalmente para o estudo do dismorfismo eritrocitário, dispensando o uso de colorações especiais^(7, 8, 34-37, 41, 52, 61, 62, 64, 67). As etapas de sua realização mostram-se semelhantes entre as várias metodologias empregadas em trabalhos da literatura^(34, 37, 67). Após a coleta, centrifugam-se 10ml de urina durante 5-10 minutos, numa velocidade de 400g ou a 1.500rpm. Posteriormente, removem-se 9,5ml do líquido sobrenadante e gentilmente ressuspende-se o sedimento naquele 0,5ml de urina restante, de onde se retira pequena alíquota para exame microscópico. Nessa alíquota identificam-se

as populações celulares, sendo necessário análise de pelo menos cem eritrócitos para avaliação do dismorfismo^(11, 39, 47, 48, 66).

Valores de referência

Os valores laboratoriais utilizados para a definição de hematúria ainda são controversos. Alguns autores consideram hematúria a presença de cinco ou mais hemácias por campo microscópico de grande aumento (400x), após centrifugação da amostra urinária, em pelo menos dois exames de urina distintos^(4, 44). Outros consideram hematúria um número superior a dez hemácias por campo 400x^(5, 45). Existem trabalhos que preferem avaliar a presença de hemácias por mililitro (ml) de urina após centrifugação, considerando hematúria valores acima de 8 mil hemácias/ml de urina e hematúria macroscópica >10⁶ hemácias/ml de urina^(4, 44). Habitualmente, o valor de 5 mil hemácias/ml de urina vem sendo adotado como limite superior da normalidade por muitos laboratórios.

Na definição de *dismorfismo* eritrocitário, Birch e Fairley⁽⁷⁾ (1979) consideraram o limite para caracterização de hemorragia glomerular a presença de quatro ou mais diferentes populações de hemácias. Mesmo não definindo um valor percentual de dismorfismo limítrofe de normalidade, esses autores já haviam observado que, quanto maior fosse esse percentual, maior seria a probabilidade de lesão glomerular. Vários trabalhos procuraram determinar esse valor de referência: alguns autores adotam a presença de, no mínimo, 20% de dismorfismo como indicativo de hematúria glomerular, tanto para crianças quanto para adultos^(15, 38, 41, 58). Outros encontraram bons resultados utilizando um limite de 10%⁽⁶⁷⁾. Entretanto, outros artigos, como o de De Santo *et al.*⁽¹³⁾ (1987), visando a aumentar a sensibilidade do teste, propõem elevação do valor de corte para 80%, o mesmo recomendado pela Associação Americana de Urologia⁽²⁴⁾. Diante do exposto, fica claro que ainda não existe um consenso na literatura sobre qual porcentagem de dismorfismo eritrocitário deve ser adotada (e se deve ser adotado algum percentual) para definir hematúria glomerular. Isso porque, dependendo da metodologia empregada e do tipo de morfologia considerada dismórfica, não se pode afirmar que a adoção de um determinado percentual oferece melhores resultados⁽²²⁾.

Quanto ao valor limítrofe para o encontro de acantócitos, Kohler *et al.*⁽³⁵⁾ (1991) relataram especificidade de 98% e sensibilidade de 52% para hematúria glomerular, considerando uma presença de pelo menos > 5% na urina.

Recentemente, Catala *et al.*⁽⁹⁾ (2002), adotando esse mesmo limite, também evidenciaram bom resultados, com sensibilidade de 88% e especificidade de 100%. Para as células G1, os estudos iniciais de Tomita *et al.*⁽⁶¹⁾ (1992) obtiveram sensibilidade de 89% e especificidade de 95% para lesão glomerular, considerando o limite de > 1%. Kitamoto *et al.*⁽³³⁾ (1993) e Lettgen e Wohlmuth⁽³⁷⁾ (1995), propondo limite > 5%, obtiveram 100% de especificidade.

Embora exista uma variação de 1% a 35% para o limite de normalidade^(4, 15, 25, 33, 37, 38, 42, 44, 61, 68), a maioria

dos autores prefere adotar o valor de ≥ 5% de acantócitos ou de células G1 como referência para caracterização da hematúria de origem glomerular, obtendo melhores resultados em relação ao percentual de 80% de dismorfismo adotado por estudos simpatizantes ao de Birch e Fairley⁽⁷⁾ (1979).

A Tabela 3 lista vários estudos na literatura que avaliaram a sensibilidade e a especificidade após adoção de diversos valores de referência para o dismorfismo eritrocitário como marcador urinário de hematúria glomerular.

Tabela 3 Relação de alguns trabalhos na literatura com seus critérios de dismorfismo eritrocitário e os valores de sensibilidade e especificidade obtidos para hematúria glomerular

Autores (ano)	Crítérios de dismorfismo	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Birch e Fairley (1979) ⁽⁷⁾	> 4 populações diferentes de hemácias	99	93
Birch <i>et al.</i> (1983) ⁽⁶⁾	> 4 populações diferentes de hemácias	95	100
Abdurrahman <i>et al.</i> (1985) ⁽¹⁾	> 15% dismorfismo	93	100
Pillsworth <i>et al.</i> (1987) ⁽⁴⁷⁾	> 14% dismorfismo	94	100
De Santo <i>et al.</i> (1987) ⁽¹³⁾	> 80% dismorfismo	96	93
Stapleton (1987) ⁽⁵⁸⁾	> 20% dismorfismo	92	94
Kohler <i>et al.</i> (1991) ⁽³⁵⁾	> 5% acantócitos	52	98
Tomita <i>et al.</i> (1992) ⁽⁶¹⁾	> 1% células G1	89	95
Ahmad G. <i>et al.</i> (1993) ⁽²⁾	> 20% dismorfismo	93,6	97,7
Kitamoto <i>et al.</i> (1993) ⁽³³⁾	> 5% células G1	73	100
	> 5% de células G1 (urina pH < 6,4)	99,2	100
Mohammad <i>et al.</i> (1993) ⁽⁴¹⁾	> 20% dismorfismo	90	100
Crompton <i>et al.</i> (1993) ⁽¹²⁾	> 40% dismorfismo	93-95	95-100
van der Snoek <i>et al.</i> (1994) ⁽⁶³⁾	> 40% dismorfismo	100	66,7
Ling S. H. <i>et al.</i> (1994) ⁽³⁸⁾	> 1% células G1	75,7	96,5
	> 20% células G1	95,9	95,9
Lettgen e Wohlmuth (1995) ⁽³⁷⁾	> 30% dismorfismo	71	100
	> 5% células G1	100	100
Dinda <i>et al.</i> (1997) ⁽¹⁵⁾	> 20% dismorfismo	82	100
	> 5% G1	100	100
Zaman e Proesman (2000) ⁽⁶⁷⁾	> 50% dismorfismo ou > 1% G1	93	44
	> 50% dismorfismo e > 1% G1	60	91
	> 10, 20, 50 e 90% dismorfismo	95, 95, 93, 62	24, 34, 43, 85
	> 1, 2, 5, 10% G1	62, 40, 28, 10	89, 95, 95, 98
Catala <i>et al.</i> (2002) ⁽⁹⁾	> 35% dismorfismo	69	100
	> 5% acantócitos	88	100

Comparação com demais marcadores de hematúria

Além da adoção do dismorfismo eritrocitário para investigação de sangramento glomerular, existem outros marcadores laboratoriais para diferenciação entre as hemáturias glomerulares e não-glomerulares, muitos bastante utilizados na prática literária^(4, 19, 20, 23, 26, 28, 30, 44, 56). A Tabela 4 lista esses principais marcadores, indicando seus valores de corte para diferenciação entre hematúria glomerular e não-glomerular. A seguir, destacamos as características de alguns desses marcadores, confrontando-as com o método do dismorfismo eritrocitário.

Cilindros hemáticos

Os cilindros hemáticos são estruturas formadas no interior dos túbulos renais pelo aprisionamento de hemácias pela mucoproteína de Tamm-Horsfall em precipitação^(5, 44, 62). A sua presença é altamente sugestiva de hematúria glomerular, muito embora a sua ausência não exclua o diagnóstico de glomerulonefrite. Alguns trabalhos, como o de Raman *et al.*⁽⁴⁹⁾ (1986), apontam os cilindros hemáticos mais eficazes em comparação com a pesquisa do dismorfismo eritrocitário como marcadores de lesão glomerular. Entretanto, esses dados são ainda conflitantes na literatura. Mohammad *et al.*⁽⁴¹⁾ (1993) questionam a metodologia adotada por Raman *et al.*⁽⁴⁹⁾ (1986), pois,

ao avaliarem a presença de dismorfismo utilizando campo microscópico de menor aumento (100x), e não o de grande aumento (400x), a sensibilidade e a especificidade dos resultados estariam comprometidas. Muitos trabalhos apontam vantagens do estudo do dismorfismo em relação aos cilindros hemáticos, uma vez que, diferentemente das hemácias isoladas, que não se alteram quando a urina está na faixa fisiológica de pH, osmolaridade e concentração ácida, os cilindros hemáticos são estruturas mais frágeis e de fácil desintegração, principalmente em urinas alcalinas, na presença de bactérias desdobradoras de uréia, bem como no processo de centrifugação urinária⁽⁴⁾. Embora seja raro, Singala *et al.*⁽⁵⁶⁾ (1978) demonstraram que é possível encontrar cilindros hemáticos em pacientes com nefrite túbulo-intersticial aguda, mesmo na ausência de lesão glomerular. Do mesmo modo, Kohler *et al.*⁽³⁵⁾ (1991) verificaram que nem todas as glomerulonefrites se expressavam com cilindrúria.

Proteinúria

Pequena quantidade de proteína pode ser encontrada na urina, conhecida como proteinúria *fisiológica*, com valores de até < 0,15g/24h (ou < 4mg/m²/hora)^(4, 19, 20). Caso ocorra elevação desses valores, a proteinúria passa a ser patológica e merece investigação. A proteinúria pode ser estratificada em três estádios: leve (0,15 a 1g/24h), moderada (1 a 3g/24h) e maciça (se > 3g/24h ou se > 40mg/m²/hora); ou, ainda, se em urina de amostra única

Tabela 4 Marcadores urinários das hemáturias glomerulares e não-glomerulares

Marcadores urinários	Hemáturias não-glomerulares	Hemáturias glomerulares
Acantócitos	< 5%	≥ 5%
Células G1	< 5%	≥ 5%
Cilindros hemáticos	Ausentes	Presentes
Dismorfismo eritrocitário	Ausente	Presente*
Microalbuminúria	< 30mg/24 horas ou < 20µg/minuto	> 30mg/24 horas ou > 20µg/minuto
Número de população de hemácias diferentes	< 4	≥ 4
Proteinúria	< 0,5g/24 horas ou < 4mg/m ² /hora	≥ 0,5-1g/24 horas ou > 4mg/m ² /hora
Razão entre volume celular médio das hemácias na urina e volume corpuscular médio sanguíneo: VCM_u/VCM_s	≥ 1	< 1
Teste das hemácias envolvidas por proteína Tamm-Horsfall	Negativo	Positivo

*Ainda não há consenso na literatura sobre um valor percentual limítrofe de dismorfismo eritrocitário para caracterização de hematúria glomerular.

matinal com jejum, a relação proteína/creatinina está < 0,2 (normal), entre 0,2 e 0,5 (proteinúria leve), entre 0,5 e 2 (proteinúria moderada) e > 2 (proteinúria maciça ou nefrótica). A presença de proteinúria inferior a 0,5g/24h sugere sangramento não-glomerular, e em quantidade superior a 0,5-1g/24h, lesão glomerular^(44, 60, 62). Favaro *et al.*⁽¹⁹⁾ (1997) e Ward *et al.*⁽⁶⁶⁾ (1998) ressaltaram maior eficácia da proteinúria como marcador para diagnóstico de hemorragia glomerular em crianças em relação aos critérios do dismorfismo eritrocitário. Entretanto, conforme estudos de Fasset *et al.*⁽¹⁷⁾ (1982), existem casos de glomerulonefrite nos quais ocorre sangramento com ausência de proteinúria, tornando-se a avaliação do dismorfismo crucial para a determinação da hematúria.

Microalbuminúria

Cerca de um terço das proteínas que escapam pela urina é albumina^(4, 5), e, por ser quantidade inferior à sensibilidade das fitas reagentes de urina, não são detectadas em exame de rotina. Muitos estudos preconizam que valores para microalbuminúria de 20µg/minuto ou de > 30mg/24 horas seriam marcadores de lesão glomerular^(4,19,44). Favaro *et al.*⁽²⁰⁾ (1994) relataram melhores resultados para detecção de lesão glomerular por meio desse método, quando em comparação com o método do dismorfismo eritrocitário.

Volume médio das hemácias

Este modelo baseia-se na diferenciação das curvas de distribuição de volume das hemácias por um auto-analisador de eritrócitos, semelhante aos adotados para hematimetria sangüínea^(3, 8, 22, 43, 55). Fundamenta-se no fato de que as hemácias, além de sofrerem modificações na forma, também diminuem seu volume ao atravessarem a membrana capilar dos glomérulos. Segundo Shichiri *et al.*⁽⁵⁵⁾ (1988), se os eritrócitos urinários apresentarem volume médio inferior aos da corrente sangüínea, há forte suspeita de origem glomerular, e, caso apresentem volume maior, provavelmente a hematúria é de origem não-glomerular. Mais tarde, Oner *et al.*⁽⁴³⁾ (1991) descreveram que, se o valor da razão entre o volume médio das hemácias urinárias (VCM_u) e o volume corpuscular médio dos eritrócitos da circulação sangüínea (VCM_c) fosse < 1, a hematúria estaria associada a glomerulopatias, e se a razão fosse > 1, o sangramento seria de causa urológica. Caestecker *et al.*⁽⁸⁾ (1989) relataram maior eficácia dos auto-analisadores de eritrócitos em relação à microscopia de contraste de fase, bem como quantificaram o

volume médio dos eritrócitos de origem glomerular (35-50fl) e dos não-glomerulares (65-148fl). Embora esse método seja defendido por alguns autores^(3,22), principalmente por não depender da qualidade do pesquisador e por ser reproduzido em qualquer laboratório, os aparelhos sofreriam constantes danos pelos sedimentos urinários e apresentariam erros mensurais na presença de restos celulares na urina ou quando a quantidade de hemácias fosse baixa.

Teste de hemácias envolvidas com glicoproteína Tamm-Horsfall

A glicoproteína Tamm-Horsfall foi descrita inicialmente por Hoyer e Seiler⁽²⁶⁾ (1979). Essa proteína é o principal constituinte dos cilindros urinários, sendo produzida pelas células tubulares e encontrada no lado luminal do segmento espesso da alça de Henle e do túbulo contorcido distal^(26, 28). O princípio do teste se baseia na capacidade dessa proteína em envolver a superfície das hemácias de origem glomerular quando elas atingem os segmentos de Henle. Janssens *et al.*⁽²⁸⁾ (1992), por meio de imunofluorescência indireta e utilizando anticorpo policlonal, observaram que as hemácias cobertas por essa proteína eram, na maioria dos casos, de origem renal pura. No entanto, nos casos de hematúrias pós-renais, a positividade do teste foi encontrada na minoria dos casos. Esses achados foram criticados por alguns pesquisadores por resultarem de um método pouco acessível e demorado, bem como pelo uso de anticorpos policlonais^(48,66). Porém, há autores otimistas, que aguardam resultados de novos testes, principalmente com uso de anticorpos monoclonais^(3, 22).

Diagnóstico diferencial

Embora esteja demonstrado na literatura que a presença de hemácias dismórficas apresenta boas sensibilidade e especificidade para hemorragias glomerulares, existem outras situações em que o dismorfismo também poderá ser encontrado, sem necessariamente existir lesão glomerular, como: infecção do trato urinário, cálculo renal, hipertrofia prostática, nefropatia de refluxo, estenose ureteropélvica, exercícios físicos, entre outros⁽¹¹⁾. Do mesmo modo, vários autores também já relataram alterações glomerulares com ausência de dismorfismo eritrocitário, como em glomerulonefrites pós-estreptocócica, crescêntica e membrano-proliferativa, síndrome hemolítico-urêmica e nefropatia membranosa^(4,64).

Principais questionamentos apontados na literatura sobre a validação do dismorfismo eritrocitário como marcador de hematuria glomerular

Tabela 5

Diversidade de critérios para definição de dismorfismo eritrocitário
Variação do percentual de dismorfismo com a progressão da doença
Inadequação dos termos <i>isomórfica</i> e <i>dismórfica</i>
Variação do percentual de dismorfismo com o pH e a osmolaridade urinária
Indução de dismorfismo por distúrbios metabólicos
Mimetização do dismorfismo por inúmeras alterações eritrocitárias
Necessidade de observador experiente
Microscopia de contraste de fase como técnica dispendiosa
Difícil diferenciação entre acantócitos e células G1
Questionamento das formas <i>específicas</i> para lesão glomerular

Investigação complementar

Na investigação da etiologia de um sangramento urinário, é importante estabelecer se a hematuria se origina do glomérulo ou não, posto que os exames confirmatórios possam ser diferentes nestas situações. Portanto, muitos autores consideram que o estudo do dismorfismo eritrocitário representa um importante guia para propedêutica complementar^(11, 23, 39, 48, 62, 66).

Na presença de hemácias dismórficas, a definição de certeza de sangramento glomerular deve ser somada à utilização de outros métodos de diagnóstico, como dosagens plasmáticas de uréia, creatinina, proteínas totais e frações, hemograma, complemento (C3 e C4), antiestreptolisina O (ASTO), fator antinuclear (FAN), sorologias para hepatites B e C, glicosúria, relação entre proteína/creatinina urinária e ultra-sonografia de vias urinárias, para afastar demais etiologias da hematuria^(11, 39, 62).

Por outro lado, no encontro de hemácias isomórficas, os exames complementares devem inicialmente voltar-se para a detecção de etiologias não-glomerulares, sendo eles: urocultura, calciúria, uricosúria, eletroforese de hemoglobina, ultra-sonografia de trato urinário, bexiga e próstata, uretrocistografia miccional, cistoscopia, urografia excretora, cintilografia renal e arteriografia renal^(11, 23, 48, 66).

A biópsia renal, embora invasiva, pode ser necessária para a confirmação de diagnóstico, sendo considerada método confirmatório para inúmeras enfermidades nefrológicas^(11, 62, 66).

Discussão

Os parâmetros adotados por Birch e Fairley⁽⁶⁾ (1979), bem como os estudos de Kohler *et al.*⁽¹⁹⁾ (1991) e Tomita *et al.*⁽²⁰⁾ (1992), foram avaliados e repetidos por diversos autores, com concordância na maioria dos casos. Porém, inúmeras foram as observações apontadas na literatura sobre esses achados iniciais, visando a otimização e validação da pesquisa do dismorfismo eritrocitário. A **Tabela 5** relata uma lista de dez considerações importantes que merecem ser discutidas.

1. Ausência de critérios para caracterização de dismorfismo: ainda não há critérios estabelecidos para um valor limítrofe do percentual de dismorfismo indicativo de lesão glomerular⁽²¹⁾. A porcentagem > 20% de células dismórficas é recomendada por boa parte dos estudos, porém, na literatura, esse valor pode variar de 10% a 80%, com sensibilidade variando de 21% a 95% e especificidade entre 75% e 100% para adultos. Em estudos pediátricos, os valores adotados também se mostraram variados, entre 20% e 80%, com sensibilidade de 52% a 100% e especificidade entre 81% e 100% (Tabela 3).

2. Variação de percentual do dismorfismo com a progressão da doença: Van Isegham *et al.*⁽⁶⁴⁾ (1983), avaliando glomerulonefrite pós-estreptocócica, e Gu Xian-Shi (citado por Van Isegham *et al.*⁽⁶⁴⁾), relatando um caso de febre hemorrágica, questionaram a validade do dismorfismo como marcador precoce de hematuria glomerular ao demonstrarem predomínio de hemácias isomórficas na fase aguda dessas doenças, com identificação de células dismórficas em seus estádios mais avançados.

3. Inadequação do termo *isomórfica x dismórfica*: a utilização dessa classificação para as hemácias urinárias não procede. Segundo Roth *et al.*⁽⁵³⁾ (1991), é natural que as hemácias não-glomerulares sofram alterações em sua forma, independente de se em menor intensidade, ao deixarem o leito vascular e alcançarem a urina, com diferenças no pH e na osmolaridade, embora haja concordância quanto ao maior grau de deformação em hemácias de origem glomerular. O mais prudente seria a omissão do termo *isomórfica* e a nomeação apenas de *hemácias não-glomerulares*.

4. Variação com o pH e a osmolaridade urinária: o dismorfismo eritrocitário é mais bem caracterizado em urinas mais ácidas e concentradas^(29, 34, 36, 51, 52). Alguns estudos relataram queda do percentual de dismorfismo em urinas que não apresentaram as características acima. Schuetz *et al.*⁽⁵⁴⁾ (1985), comparando a sedimentoscopia urinária em pacientes com glomerulonefrite antes e após indução de diurese, observaram uma redução importante de 62% para 20% do dismorfismo eritrocitário.

5. Indução de dismorfismo eritrocitário por distúrbios metabólicos: Stapleton *et al.*⁽⁵⁹⁾ (1994) alertaram para a indução de dismorfismo eritrocitário pela presença de hipercalemiúria e/ou hiperuricosúria, sem necessariamente haver foco de lesão glomerular.

6. Inúmeras alterações eritrocitárias podem mimetizar um dismorfismo: Rath *et al.*⁽⁵⁰⁾ (1992) relataram alterações em hemácias de origem não-glomerular expostas à acidez urinária, com retração de membrana e hipocromia, semelhantes a hemácias *fantasmas*, porém não se caracterizando como dismorfismo eritrocitário.

7. Necessidade de observador experiente: alguns estudos verificaram resultados discrepantes entre seus observadores, utilizando trabalhos pareados^(9, 12). O grande número de hemácias isomórficas dificultaria a identificação das formas dismórficas, presentes em menor quantidade, sendo a presença de cilindros hemáticos de grande importância para auxílio do diagnóstico.

8. A microscopia de contraste de fase como técnica dispendiosa: o alto custo do material, a obrigação do diagnóstico imediato e a incapacidade de arquivo de lâminas são o grande dispêndio deste método. Devido aos motivos enumerados, essa técnica foi criticada por alguns pesquisadores^(6, 10, 14, 18, 50, 58). Visando a promover acesso universal da técnica descrita por Birch e Fairley⁽⁷⁾ (1979), muitos trabalhos, como o de Chang⁽¹⁰⁾ (1984) e Roth *et al.*⁽⁵³⁾ (1991), validaram o estudo do dismorfismo com a microscopia ótica convencional ao adotarem colorações (corante de Wright e Papanicolaou, respectivamente) para

destacar os elementos figurados da sedimentoscopia urinária. O uso de soluções fixadoras alcoólicas e a coloração pelo método de Papanicolaou, rotineiro para estudo da citologia oncológica urinária, também foram seguidos por outros autores^(27, 41, 53).

9. Difícil diferenciação entre acantócitos e células G1: a distinção entre essas duas formas celulares foi questionada por alguns autores, na literatura, que acreditam se tratar do mesmo tipo celular^(25, 42). Embora Tomita *et al.*⁽⁶¹⁾ (1992) relatassem melhores resultados analisando as células G1, o encontro de acantócitos proposto por Kholer *et al.*⁽³⁵⁾ (1991) poderia resultar em dados semelhantes, caso tivessem estudado urinas concentradas e mais ácidas.

10. Questionamento das formas *específicas* para lesão glomerular: embora a maioria das pesquisas sobre dismorfismo eritrocitário validasse esses achados^(1, 4, 35, 61), há estudos que ainda questionam esses dados^(19, 20). Zaman e Proesmans⁽⁶⁷⁾ (2000) concluíram que a associação entre a presença de > 1% células G1 e > 50% de dismorfismo não apresentou resultados confiáveis para um diagnóstico de certeza para lesão de foco glomerular.

Conclusões

O estudo do dismorfismo eritrocitário pela análise do sedimento urinário para avaliação do foco de sangramento urinário, se glomerular ou não, embora apresente alguns resultados conflitantes na literatura, é bem recomendado pela maioria dos autores. Apesar de ainda não existir um consenso na literatura sobre qual porcentagem de dismorfismo eritrocitário deve ser adotada para definir hematúria glomerular, alguns estudos consideram a presença de pelo menos 20% de hemácias dismórficas, e outros aconselham a adoção do percentual > 80% de dismorfismo para um diagnóstico preciso de lesão glomerular. Por outro lado, ao considerar a identificação de acantócitos ou de células G1, a maioria dos trabalhos propõe adoção de um percentual > 5%. Quanto ao método adotado para a pesquisa do dismorfismo, a técnica convencional pela microscopia de contraste de fase mostrou ser igualmente substituível pelas microscopias ótica e eletrônica e por analisadores de imagem computadorizados, com eficácias equivalentes, apesar de ligeira preferência pela forma clássica. Apesar dos demais marcadores urinários para definição da origem da hematúria, diversas discussões na literatura apontam prós e contras para todos os atualmente existentes, mostrando a carência de um marcador ideal, com método simples, rápido, eficiente e de aceitação universal. Por fim, a adoção do

dismorfismo eritrocitário continua sendo bem recomendada pela maioria dos autores, principalmente por ser um impor-

tante guia de investigação para propedêutica complementar durante a investigação da origem das hematúrias.

Referências

1. ABDURRAHMAN, M. B. *et al.* Diagnostic value of phase contrast microscopy in haematuria. *Trop Geogr Méd*, v. 37, p. 171-4, 1985.
2. AHMAD, G.; SEGASOTHY, M.; MORAD, Z. Urinary erythrocyte morphology as a diagnostic aid in haematuria. *Singapore Med J*, v. 43, p. 486-8, 1993.
3. ANGULO, J. C. *et al.* The value of comparative volumetric analysis of urinary and blood erythrocytes to localize the source of hematuria. *J Urol*, v. 162, p. 119-26, 1999.
4. BASTOS, M. G.; MARTINS, G. A.; PAULA, R. B. Diagnóstico diferencial na hematuria. *J Bras Nefrol*, v. 20, p. 425-40, 1998.
5. BECKER, G. J.; FAIRLEY, K. F. Urinalysis. In: MASSRY, S. G.; GLASSOCK, R. J. *Textbook of Nephrology*. 3. ed. London: Williams & Williams, 1995. p. 1751-67.
6. BIRCH, D. F. *et al.* Urinary erythrocyte morphology in the diagnosis of glomerular hematuria. *Clin Nephrol*, v. 20, p. 78-84, 1983.
7. BIRCH, D. F.; FAIRLEY, K. F. Hematuria: glomerular or nonglomerular? *Lancet*, v. 2, p. 845-6, 1979.
8. CAESTECKER, M. P. *et al.* Localization of haematuria by red cell analysers and phase contrast microscopy. *Nephron*, v. 52, p. 170-3, 1989.
9. CATALA, J. L. L.; FABREGAS, M. B. Acanthocyturia is more efficient in to differentiate glomerular from non-glomerular hematuria then dysmorphic erythrocytes. *Arch Esp Urol*, v. 55, p. 164-6, 2002.
10. CHANG, B. S. Red cell morphology as a diagnostic aid in hematuria. *JAMA*, v. 252, p. 1747-9, 1984.
11. COHEN, R. A.; BROWN, R. S. Microscopic hematuria. *N Engl J Med*, v. 348, p. 2330-8, 2003.
12. CROMPTON, C. H.; WARD, P. B.; HEWITT, I. K. The use of urinary red cell morphology to determine the source of hematuria in children. *Clin Nephrol*, v. 39, p. 44-9, 1993.
13. DE SANTO, N. G. *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*, v. 45, p. 35-9, 1987.
14. DI PAOLO, N. *et al.* A new method of evaluating urinary erythrocyte dysmorphisms in glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, v. 39, p. 50-2, 1993.
15. DINDA, A. K. *et al.* Diagnosis of glomerular haematuria: role of dysmorphic red cell, GI cell and bright-field microscopy. *Scand J Clin Lab Invest*, v. 57, p. 203-8, 1997.
16. FASSET, R. G. *et al.* Scanning electron microscopy of glomerular and nonglomerular red blood cells. *Clin Nephrol*, v. 20, p. 11-6, 1983.
17. FASSET, R. G. *et al.* Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy. *Lancet*, v. 1, p. 1432-4, 1982.
18. FASSET, R. G. *et al.* Urinary red cell morphology during exercise. *Br Med J*, v. 285, p. 1455-7, 1982.
19. FAVARO, S. *et al.* Is the red cell morphology really useful to detect the source of hematuria? *Am J Nephrol*, v. 17, p. 172-5, 1997.
20. FAVARO, S. *et al.* Microhematuria associated with microproteinuria. *Clin Nephrol*, v. 41, p. 56, 1994.
21. GAI, M. *et al.* About urinary erythrocyte dysmorphism. *Nephrol Dial Transplant*, v. 17, p. 1533, 2002.
22. GAME, X. *et al.* Comparison of red blood cell volume distribution curves and phase-contrast microscopy in localization of the origin of hematuria. *Urology*, v. 61, p. 507-11, 2003.
23. GIRNDT, M.; KOHLER, H. Differential diagnosis of urinary findings. *MMW Fortschr Med*, v. 146, p. 29-33, 2004.
24. GROSSFELD, G. D. *et al.* Asymptomatic microscopic hematuria in adults: summary of the AUA best practice policy recommendations. *Am Fam Physician*, v. 63, p. 1145-54, 2001.
25. HEINE, G. H. *et al.* Acanthocytes in the urine: useful tool to differentiate diabetic nephropathy from glomerulonephritis? *Diabetes Care*, v. 27, p. 190-4, 2004.
26. HOYER, J. R.; SEILER, M. W. Pathophysiology of Tamm-Horsfall protein. *Kidney Int*, v. 16, p. 279-89, 1979.
27. HUUSSEN, J. *et al.* The (fixed) urinary sediment, a simple and useful diagnostic tool in patients with haematuria. *Neth J Med*, v. 62, p. 4-9, 2004.
28. JANSSENS, P. M. *et al.* Distinction between renal and nonrenal hematuria using immunoperoxidase staining of erythrocytes in urine for Tamm-Horsfall protein. *Ned Tijdschr Geneesk*, v. 136, p. 1605-10, 1992.
29. JONES, B. F. Urine osmolality and urinary red cell morphology. *Nephron*, v. 59, p. 157, 1991.
30. KESSON, A. M. *et al.* Microscopic examination of urine. *Lancet*, v. 14, p. 809-12, 1978.
31. KINCAID-SMITH, P. *et al.* Acute renal failure and tubular necrosis associated with hematuria due to glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, v. 19, p. 106-11, 1983.
32. KINCAID-SMITH, P. Haematuria and exercise-related haematuria. *Br Med J*, v. 285, p. 1595-6, 1982.
33. KITAMOTO, Y. *et al.* Differentiation of hematuria using a uniquely shaped red cells. *Nephron*, v. 64, p. 32-6, 1993.
34. KITAMOTO, Y. *et al.* The mechanism of glomerular dysmorphic red cell formation in the kidney. *Tohoku J Exp Med*, v. 167, p. 93-105, 1992.
35. KOHLER, H. *et al.* Acanthocyturia: a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney International*, v. 40, p. 115-20, 1991.
36. KUBOTA, H. *et al.* Mechanism of urinary erythrocyte deformity in patients with glomerular disease. *Nephron*, v. 48, p. 338-9, 1988.

37. LETTGEN, B.; WOHLMUTH, A. Validity of G1-cells in the differentiation between glomerular and non-glomerular haematuria in children. *Pediatr Nephrol*, v. 9, p. 435-7, 1995.
38. LING, S. H. et al. A new morphological classification of urinary erythrocytes for evaluating the source of hematuria. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, v. 33, p. 255-8, 1994.
39. LOH, E. H. et al. Blood cells and red cell morphology in the urine of healthy children. *Clin Nephrol*, v. 34, p. 185-7, 1990.
40. MESSING, E. M. et al. Hematuria home screening: repeat testing results. *J Urol*, v. 154, p. 57-61, 1995.
41. MOHAMMAD, K. S. et al. Phase contrast microscopic examination of urinary erythrocytes to localise source of bleeding: an overlooked technique? *J Clin Pathol*, v. 46, p. 642-5, 1993.
42. NGUYEN, G. K. Urine cytology in renal glomerular disease and value of G1 cell in the diagnosis of glomerular bleeding. *Diagn Cytopathol*, v. 29, p. 67-73, 2003.
43. ONER, A. et al. Identification of the source of haematuria by automated measurement of mean corpuscular volume of urinary red cells. *Pediatr Nephrol*, v. 5, p. 54-5, 1991.
44. PENIDO, M. G. M. G. *Estudo da excreção urinária de cálcio, ácido úrico e citrato em pré-escolares, escolares e adolescentes utilizando-se amostras colhidas em 24 horas, em tempo determinado e em micção matinal única com e sem jejum*. 1995. Tese (doutoramento) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
45. PERRONE, H. C. et al. Associação de hematúria e hipercalcúria na infância. *Rev Ass Med Br*, v. 34, p. 129-32, 1988.
46. PERRONE, H. C. et al. Metabolic disturbance as a cause of recurrent hematuria in children. *Kidney Int*, v. 39, p. 707-10, 1991.
47. PILLSWORTH, T. J. et al. Differentiation of renal from non-renal hematuria by microscopic examination of erythrocytes in urine. *Clin Chem*, v. 33, p. 1791-5, 1987.
48. PRIOR, J.; GUIGNARD, J. P. Hematuria in the child. Investigation plan in pediatric practice. *Arch Pediatr*, v. 5, p. 799-807, 1998.
49. RAMAN, G. V. et al. A blind controlled trial of phase-contrast by two observers for evaluation the source of haematuria. *Nephron*, v. 44, p. 304-8, 1986.
50. RATH, B. et al. Evaluation of light microscopy to localize the site of hematuria. *Arch Dis Child*, v. 65, p. 338-40, 1990.
51. RATH, B. et al. What makes red cells dysmorphic in glomerular hematuria? *Ped Nephrol*, v. 6, p. 424-7, 1992.
52. RIZZONI, G. et al. Evaluation of glomerular and nonglomerular hematuria by phase-contrast microscopy. *J Pediatr*, v. 103, p. 370-4, 1983.
53. ROTH, S. et al. Microscopic hematuria: advances in identification of glomerular dysmorphic erythrocytes. *J Urol*, v. 146, p. 680-4, 1991.
54. SCHUETZ, E. et al. Effect of diuresis on urinary erythrocyte morphology in glomerulonephritis. *Klin Wschr*, v. 63, p. 575-7, 1985.
55. SHICHIRI, M. et al. Red-cell-volume distribution curves in diagnosis of glomerular and non-glomerular haematuria. *Lancet*, v. 1, p. 908-11, 1988.
56. SIGALA, J. F. et al. Red blood cell casts in acute interstitial nephritis. *Arch Intern Med*, v. 138, p. 1419-21, 1978.
57. STAPLETON, F. B. et al. Dysmorphic erythrocytes in children with hematuria. *Pediatr Res*, v. 17, p. 1628-31, 1983.
58. STAPLETON, F. B. Morphology of urinary red blood cells: a simple guide in localizing the site of hematuria. *Pediatr Clin North Am*, v. 34, p. 561-9, 1987.
59. STAPLETON, F. B. Hematuria associated with hypercalciuria and hyperuricosuria: a practical approach. *Pediatr Nephrol*, v. 8, p. 756-61, 1994.
60. THAL, S. M. et al. Comparison of dysmorphic erythrocytes with other urinary sediment parameters of renal bleeding. *Am J Clin Pathol*, v. 86, p. 784-7, 1986.
61. TOMITA, M. et al. A new morphological classification of urinary erythrocytes for differential diagnosis of glomerular hematuria. *Clin Nephron*, v. 37, p. 84-9, 1992.
62. TROMPETER, R. S.; BARRATT, T. M. Clinical evaluation: hematuria. In: HOLLIDAY, M. A. et al. *Pediatric nephrology*. 3. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. p. 366.
63. VAN DER SNOEK, B. E. et al. Dysmorphic erythrocytes in urinary sediment in differentiating urological from nephrological causes of hematuria. *Ned Tijdschr Geneesk*, v. 138, p. 721-6, 1994.
64. VAN ISEGHAM, P. et al. Urinary erythrocyte morphology in acute glomerulonephritis. *Br Med J*, p. 287-8, 1983.
65. VEHASKARI, V. M. et al. Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinic-pathologic evaluation. *J Pediatr*, v. 95, p. 676-84, 1979.
66. WARD, J. F. et al. Refined microscopic urinalysis for red blood cell morphology in the evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in a pediatric population. *J Urol*, v. 160, p. 1492-5, 1998.
67. ZAMAN, Z.; PROESMANS, W. Dysmorphic erythrocytes and G1 cells as markers of glomerular hematuria. *Pediatr Nephrol*, v. 14, p. 980-4, 2000.

Endereço para correspondência

Leonardo de Souza Vasconcellos
 Av. Cristóvão Colombo 506/51 – Savassi
 CEP 30140-150 – Belo Horizonte-MG
 Telefax: (31) 3261-3097
 Celular: (31) 9105-6929
 e-mail: leonardos_vasconcellos@yahoo.com.br