

# **R**EVERSÃO DO DISMORFISMO ERITROCITÁRIO URINÁRIO PELO FUROSEMIDA

## *Autores*

Marcus Gomes Bastos<sup>1</sup>  
Ilza Fátima Campos Melo<sup>2</sup>  
Vinícius La Rocca Vieira<sup>2</sup>  
Luiz Carlos Ferreira Andrade<sup>3</sup>

## **RESUMO**

*A localização da origem da hematúria a partir da morfologia das hemácias é um método amplamente utilizado. No presente trabalho, os autores demonstram que a administração do Furosemida reverte um padrão dismórfico (glomerular) para isomórfico (pós-glomerular) da hematúria. Sugerem que a análise da morfologia das hemácias não deveria ser realizada na vigência de diureticoterapia e que as alterações de forma e tamanho das hemácias urinárias observadas em pacientes com glomerulonefrites ocorrem principalmente no néfron distal.*

## **UNTERMOS**

*Hematúria, dismorfismo, furosemida.*

---

1 - Chefe do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina e médico da Fundação IMEPEN; responsável pela Divisão de Nefrologia, FAMED/HU/Universidade Federal de Juiz de Fora

2 - Bolsista de iniciação científica da Fundação IMEPEN

3 - Professor do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina e médico da Fundação IMEPEN

Em 1979, Birch e Fairley<sup>(2)</sup>, relataram a associação de dismorfismo das hemáceas urinárias em pacientes com hematúria glomerular. Desde então, vários autores confirmaram a aplicabilidade desse método no diagnóstico diferencial das hematúrias, muito embora o(s) mecanismo(s) pelo(s) qual(is) as hemáceas se alteram quando se originam do glomérulo ainda não está(ão) completamente elucidado(s)<sup>(1)</sup>.

Uma forma ainda freqüente de glomerulonefrite no nosso meio decorre da resposta imunológica à infecção de pele ou orofaringe provocada pelo *Estreptococo b-hemolítico* (GNPE). Clinicamente, a GNPE caracteriza-se por hipertensão arterial, edema, queda da filtração glomerular e hematúria<sup>(11)</sup>. Histologicamente, os glomérulos apresentam-se com aumento da celularidade e não é infreqüente a observação de hemáceas e/ou

cilindros hemáticos no interior dos túbulos renais, justificando assim o padrão dismórfico da hematúria nestes pacientes. Contudo, Shuetz e cols.<sup>(16)</sup> relataram isomorfismo eritrocitário (padrão pós-glomerular) na fase aguda da GNPE. Como a hipervolemia observada na fase aguda da GNPE é freqüentemente controlada com furosemida parenteral, é possível que a diuretoterapia possa explicar a "reversão" da morfologia dos eritrócitos urinários nos casos de GNPE descritos por Shuetz e cols.<sup>(16)</sup>.

No presente trabalho, os autores avaliaram a ação do Furosemida, um diurético que ao inibir a reabsorção de sódio e cloreto no ramo ascendente da alça de Henle aumenta a excreção urinária de água, sódio, cloreto, magnésio e cálcio<sup>(3)</sup>, na morfologia das hemácias urinárias em pacientes portadores de glomerulonefrites.

## PACIENTES E MÉTODOS

Amostras urinárias de 6 (seis) pacientes com diagnóstico confirmado de glomerulonefrite foram estudadas antes (primeira urina da manhã) e após a administração endovenosa de 20mg de Furosemida. As urinas foram obtidas pela técnica do jato médio urinário e, empregando-se a fita de imersão (N-Multistix, Bayer Diagnostics), determinava-se a densidade e pH urinários. Em seguida, procedia-se à centrifugação de 10ml de urina por 5 minutos a 2.500 rpm e, após se desprezar 9,5µl do sobrenadante, ressuspensava-se o sedimento urinário em 0,5ml de urina. 20 µL do sedimento eram então acondicionados em uma câmara de contagem modelo Fuchs-Rosenthal e a morfologia das hemácias urinárias foi ana-

lisada em um microscópio com sistema de contraste de fase (Olympus, Japão), num aumento de X400. A definição de dismorfismo eritrocitário foi aquela utilizada por Birch e Fairley<sup>(2)</sup>, qual seja, a presença de  $\geq 4$  populações de hemácias/campo e isomorfismos quando se observam até 3 populações de eritrócitos urinários/campo. A função renal dos pacientes foi avaliada através da dosagem da creatinina plasmática (método de Jaffé modificado).

A análise estatística foi realizada no programa Primer of Biostatistic (1992). Os resultados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão e comparados por análise de variância. Quando significativa ( $p < 0,05$ ), aplicou-se o teste t de Bonferroni.

## RESULTADOS

Na tabela I estão apresentados os dados clínicos dos pacientes e os parâmetros urinários avaliados. A média das

idades ( $\pm$  EP) foi de  $33,8 \pm 13,4$  anos, sendo que 4 pacientes eram do sexo masculino e 2 do sexo feminino. A mé-

dia da creatinina plasmática ( $\pm$  EP) foi de  $1,4 \pm 0,3$ mg/dL (variou de 1,2 a 1,7mg/dL). As glomerulopatias diagnosticadas foram: 2 casos de nefropatia por depósito IgA, 1 caso de glomerulonefrite membrano-proliferativa, 1 caso de nefropatia lúpica, 1 caso de nefrosclerose diabética associada à nefropatia por depósito de IgA e 1 paciente com GNPE, cujo diagnóstico foi feito a partir dos dados clínicos e laboratoriais. Não foram observadas alterações dos valores da densidade e pH

avaliados antes e após a administração de Furosemida. Como esperado, o débito urinário aumentou de  $1,5 \pm 0,5$ ml/min (antes da Furosemida) para  $7,5 \pm 2,8$ ml/min (após a Furosemida) ( $p < 0,05$ ). Com relação à morfologia das hemácias, constatou-se uma diminuição significativa do número médio de populações dos eritrócitos urinários de  $6,8 \pm 0,5$ /campo (padrão dismórfico), antes da Furosemida (fig. 1), para  $2 \pm 0,26$ /campo (padrão isomórfico), pós-Furosemida (Fig.2) ( $p < 0,05$ ).

### Quadro 1

Efeito do Furosemida sobre a morfologia das hemácias em pacientes com glomerulonefrite. O Furosemida reverte o padrão dismórfico em-contrado nas glomerulonefrites em isomórfico, observado nas hematúrias pós-glomerulares.

Pacientes (idade em anos, Sexo)	Creatinina Plasmá- tica (mg/dL)	Glome- rulone- frite	Parâmetros urinários antes da administração de furosemida				Parâmetros urinários após a administração de Furosemida			
			pH	Densidade Urinária	Débito Urinário (mL/min)	Populações de hemácias	pH	Densidade Urinária	Débito Urinário (mL/min)	Populações de hemácias
C.I.E (33, M)	1,2	NxIgA	5,0	1.020	1,1	7	5,0	1.020	6,3	3
G.N. (59, M)	1,6	NxD + NsIgA	5,0	1.020	2,3	5	5,0	1.020	7,2	2
D.A.S. (25, F)	0,9	NxIgA	6,0	1.015	1,6	8	5,0	1.020	8,1	2
C.F. (36, M)	1,7	GnMP	5,0	1.020	2,0	7	5,0	1.010	8,5	2
A.B.S. (28, F)	1,6	NxL	5,0	1.025	0,9	6	5,0	1.015	7,7	1
C.B.M.Z. (22, M)	1,7	GnPE <sup>1</sup>	5,0	1.015	1,4	8	5,0	1.015	6,9	2
33,83 $\pm 5,45^*$	1,45 $\pm 0,13^*$		5,17 $\pm 0,17^*$	1.020 $\pm 0,00^*$	1,55 $\pm 0,22^{*/2}$	6,83 $\pm 0,48^{*/3}$	5,0 $\pm 0,00^*$	1.020 $\pm 0,00^*$	7,45 $\pm 0,33^{*/2}$	2,00 $\pm 0,26^{*/3}$

\* ( $X \pm EP$ )

1 - Diagnóstico clínico

NxIgA = Nefropatia por depósito IgA;

NxD = Nefropatia diabética;

GnMP = Glomerulonefrite membrano-proliferativa;

NxL = Nefrite lúpica;

GnPE = Glomerulonefrite pós-estreptocócica.

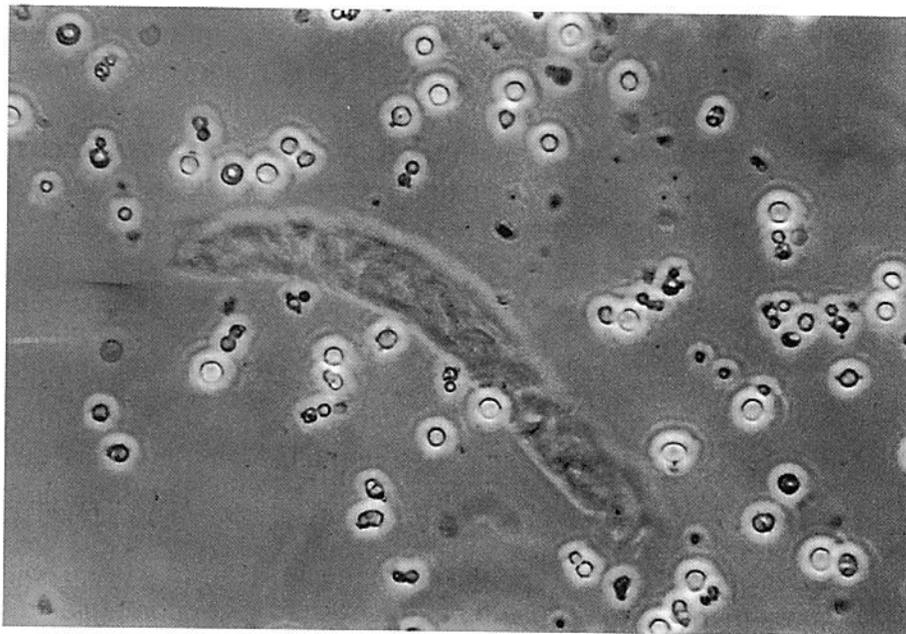
2 -  $P < 0,05$

3 -  $p < 0,05$

### Figura 1

Dismorfismo de eritrócitos urinários observados no paciente C.F. antes da administração do Furesomida

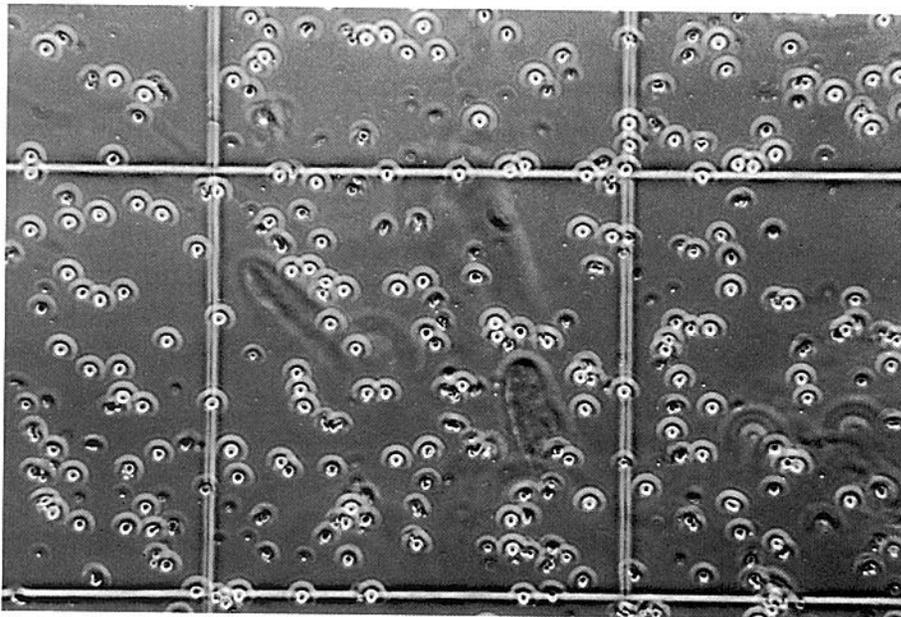
---



### Figura 2

Isomorfismo dos eritrócitos urinários observados no paciente C.F. após a administração do Furesomida

---



## DISCUSSÃO

Uma etapa fundamental no diagnóstico diferencial das hematúrias é a sua caracterização em glomerular ou pós-glomerular, pois é a partir dessa diferenciação que

proceder-se-á com outros exames complementares que eventualmente permitirão firmar o diagnóstico etiológico da hematúria<sup>(1)</sup>. No momento, não existe absolutismo

quando se utilizam os parâmetros urinários disponíveis para a localização da hematúria. Por exemplo, é sabido que a presença de hematúria acompanhada de proteinúria superior a 0,5-1,0 g/dia sugere uma origem glomerular; contudo, Fassett e cols<sup>(5)</sup> descreveram um percentual importante de pacientes com diferentes glomerulonefrites que apresentavam apenas hematúria. Também é aceito que a presença de cilindros hemáticos é altamente sugestiva de uma origem glomerular para a hematúria, muito embora sua ausência não exclua o diagnóstico<sup>(4)</sup>. Quando encontrada a presença de microalbuminúria, marcador de lesão na barreira de filtração do capilar glomerular, sugere uma causa glomerular para a hematúria<sup>(6)</sup>, embora os resultados ainda sejam preliminares e necessitem ser confirmados. O volume corpuscular médio das hemácias também tem sido utilizado no diagnóstico diferencial das hematúrias. Assim, se a divisão do volume corpuscular das hemácias urinárias pelo das hemácias sangüíneas for menor do que 1 sugere hematúria glomerular e, se for maior do que 1, a origem mais provável é pós-glomerular<sup>(14)</sup>. Outro teste baseia-se no princípio de que as hemácias originárias do glomérulo poderiam ser eliminadas cobertas por proteínas de Tamm-Horsfall. Assim, se ao incubar as hemácias com um anticorpo antiproteína de Tamm-Horsfall e houver reação (pela técnica de imunofluorescência ou imunoperoxidasas), a hematúria possivelmente seria glomerular e, se negativo, a causa deveria ser pós-glomerular<sup>(9)</sup>. Já a presença de  $\geq 5\%$  de acantócitos ou células G1 em pacientes com hematúria sugere uma origem glomerular, enquanto que  $< 5\%$  sugere uma causa pós-glomerular<sup>(11,12)</sup>, achados que também necessitam ser confirmados. Finalmente, a localização das hematúrias pode ser feita baseada na morfologia dos eritrócitos urinários que, quando dismórficos, sugerem uma origem glomerular e, se isomórficos, indicam uma causa pós-glomerular<sup>(2)</sup>. Contudo, por razões ainda desconhecidas tem sido relatado isomorfismo eritrocitário em cerca de 30% dos pacientes com

nefropatia por depósito IgA<sup>(10)</sup> e na fase aguda da glomerulonefrite pós-estreptocócica<sup>(7)</sup>.

Até o momento, não existe uma explicação definitiva para o dismorfismo das hemácias que se originam do glomérulo. É possível que as hemácias sofram lesões irreversíveis de seus citoesqueletos ao atravessarem a barreira de filtração glomerular<sup>(8)</sup> e/ou sofram deformações ao serem fagocitadas pelas células tubulares renais<sup>(10)</sup> e/ou se deformem secundariamente a traumas osmótico-químicos durante o percurso através dos diferentes segmentos do néfron<sup>(15)</sup>.

No nosso estudo, constatamos uma redução no número de populações de hemácias de  $6,8 \pm 0,5$ /campo observado antes da administração da Furosemida, para  $2 \pm 0,26$ /campo pós-Furosemida ( $p < 0,05$ ), ou seja, passou de um padrão glomerular (dismórfico) para um padrão pós-glomerular (isomórfico). Embora não tenha sido o nosso objetivo estudar o mecanismo de dismorfismo eritrocitário, o fato do Furosemida exercer a sua ação diurética no ramo ascendente da alça de Henle sugere que as alterações morfológicas nas hematúrias glomerulares ocorram no néfron distal, seja por alterações na osmolaridade urinária (não avaliada por nós), seja na diminuição do tempo de permanência das hemácias no túbulo renal pelo aumento do débito urinário ( $1,5 \pm 0,5$  mL/minuto pré-Furosemida vs  $7,5 \pm 0,8$  mL/minuto, pós-Furosemida, ( $p < 0,05$ )). A possibilidade de uma ação específica do Furosemida na morfologia das hemácias fica descartada, pois a reversão de dismorfismo para isomorfismo eritrocitário também pode ser induzido quando do aumento do débito urinário induzido pela ingesta aumentada de água<sup>(16)</sup>.

Em suma, os nossos resultados sugerem: 1. Que não deveríamos proceder à análise da morfologia das hemácias na vigência de diureticoterapia, pois o diurético pode transformar uma hematúria dismórfica (glomerular) em isomórfica (pós-glomerular) e assim induzir a erro de interpretação. Este achado poderia explicar a obser-

vação de isomorfismo eritrocitário na fase aguda da glomerulonefrite pós-estreptocócica, período em que é comum o emprego de diurético de alça no controle da hipervolemia freqüentemente observada; e 2. Que é possível encontrarmos isomorfismo eritrocitário nas glomerulonefrites que já se acompanham de lesões tubulares (onde parece ocorrerem as alterações morfológicas das hemácias) avançadas. Poderíamos

especular que a diminuição do número de populações de hemácias em um paciente com glomerulonefrite seria o indicador clínico de uma nefrite túbulo-intersticial crônica, marcador histológico de mau prognóstico da doença.



## SUMMARY

### **DISMORPHISM REVERSION OF URINARY ERITROCYTE BY FUROSEMIDE**

*The localization of the hematuria based on red blood cell (RBC) morphology is accepted worldwide. In the present study, the authors showed that the administration of the diuretic furosemide reverse a dimorphic (glomerular) to an isomorphic (post-glomerular) pattern of hematuria. It is suggested that the morphology of the RBC in the urine should not be analysed when patients are on diuretic therapy, and that the cell changes associated with glomerulonephritis happen mainly in the distal nephron.*

**KEY WORDS:** *hematuria, erithrocyte dimorphism, furosemide*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BASTOS, M G.; MARTINS, G A; DE PAULA, R B. Diagnóstico diferencial nas hematurias. *J Bras Nefrol*, 20:425-440, 1998.
- 2 - BIRCH, D F; FAIRLEY, K F. Hematuria: glomerular or nonglomerular? *Lancet*, 11:845-846, 1979.
- 3 - ELLISON, D H. Diuretic drugs and treatment of edema: From clinic to bench and back again. *Am J Kidney Dis*, 231:623-635, 1994.
- 4 - FAIRLEY, K F. Urinalysis. In Schrier R W; Gottschalk, C W. *Diseases of the kidney*. 5<sup>th</sup> ed., Boston, Little, Brown and Co., 1993.p335-359.
- 5 - FASSETT, R G; HORGAN, B A; MATHEW T H. Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy. *Lancet*, 1:1432-1434, 1982.
- 6 - FAVARO S; BONFANTE, L; GIACOMINI A; SCHIAVON, M; MORANDI, G; MASIERO, M.; MUSSUP, M; BORSATTI, A. Microhematuria associated with microproteinuria: an intriguing new clinical entity. *Clin Nephrol.*, 41:56, 1994.
- 7 - ISEGHAM, P; HANGLUSTAIN, D; BOLLENS, W; MICHEKSEN, P. Urinary erythrocyte morphology in acute glomerulonephritis. *Br Med J*, 243:287-288, 1983.
- 8 - JAI-TRUNG, L; HIROYISH, W; HIROSHI, M; MASUJI, H; HISAKO, T; FUMIKO, U; AKIRA, S; KAJI, N; KIYOYASUN, N. Mechanism of hematuria in glomerular disease. an electron microscopic study in a case of diffuse membranous glomerulonephritis. *Nephron*, 35:68-72, 1983.
- 9 - JANSSENS, P M W. New markers for analysing the cause of hematuria. *Kidney Int*, 40: S-115- S-116, 1994.
- 10 - KINCAID-SMITH, P; BENNET, W M; DOWLING, JP; TYAN, GB. Acute renal failure and tubular necrosis associated with hematuria to glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, 19:106-111, 1983.
- 11 - KITAMOTO, Y; TOMITA, M; AKAMINE, M; INOWE, T; ITOH, L; TAKAMORY, H; SATO, T. Differentiation of hematuria using a uniquely shaped red cells. *Nephron*, 32:32-36, 1993.
- 12 - KOHLER, H; WANDEL, E; BRUNK, B. Acanthocyturia – a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int*, 40:115-120, 1991.

13 - MONDGIL, A; BAGGA, A; FREDRICH, R; JORDAN, SC. Poststreptococcal and other infection-related glomerulonephritides. In: Greenberg, A. *Primers on kidney diseases*, 2<sup>nd</sup> ed, Boston, Academic Press, 1998. P193-199.

14 - ÖNER, A; AHMAD, TM; BESBAS, N; YILMAZOGU, G; SAATEI, U. Identification of the source of hematuria by automated measurement of mean corpuscular volume of urinary red cell. *Pediatr*

*Nephrol*, 5:54-55, 1991.

15 - RATH, B; TURNER,; HARTLEY, B; CHANTLER, C. What makes red blood cells dysmorphic in glomerular hematuria? *Pediatr Nephrol*, 6:424-427, 1992.

16 - SHUETZ, E; SCHAEFER, RM; HEIDEBREDER, E; HEIDLUND, A. Effect of diuresis on urinary erythrocyte morphology in glomerulonephritis. *Klin Wochr*, 63:575-577, 1985.