

RESUMO

A leucocitúria pode ser detectada, no exame de urina rotina, pela pesquisa de esterase leucocitária e pelo exame do sedimento urinário. Admitem-se 5 leucócitos/campo como ponto de corte do valor de referência. O jato médio urinário constitui a amostra mais utilizada para a avaliação de leucocitúria. A causa mais comum de leucocitúria é a infecção bacteriana do trato urinário. Outras causas incluem doenças inflamatórias renais ou do trato urinário, calculose, exercício físico extenuante e febre. O uso de nitrofurantoina e o emprego de formalina como conservante são causas de falso positivo no teste da esterase leucocitária e proteinúria (> 500 mg/dl), glicosúria (> 3g/dl), densidade elevada e a eliminação de alguns antimicrobianos e de ácido ascórbico são causas de falso negativo observada na sedimentoscopia.

Palavras-chave: Infecções Urinárias / Urina; Piúria / Urina

CONCEITO

A leucocitúria é caracterizada pelo número aumentado de leucócitos na urina. Na maioria das vezes, refere-se

* Alunos do curso médico da Faculdade de Medicina (FM), bolsistas do Programa de iniciação à docência da Pró-Reitoria de Graduação, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

** Professor Titular do Depto. de Propedêutica Complementar (PRO) da FM - UFMG

*** Professora Assistente do PRO - FM - UFMG

Trabalho desenvolvido como parte do "Projeto de iniciação à docência da disciplina Patologia Clínica I" do Departamento de Propedêutica Complementar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço para correspondência:

Profa. Magda Bahia

Departamento de Propedêutica Complementar

Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Minas Gerais

Av. Alfredo Balena, 190 - sala 6016

CEP: 30130-100, Belo Horizonte, MG

E-mail: magbahia@medicina.ufmg.br

Data de Submissão:

07/07/03

Data de Aprovação:

27/11/03

ao aumento da quantidade de neutrófilos e indica inflamação no trato urogenital^{1,2}. Apesar de grande variação dos valores de referência de leucocitúria, 5 leucócitos/campo (400x), em amostras de jato médio de urina, representam o limite superior de normalidade^{1,3,4}.

FISIOPATOLOGIA

Os leucócitos podem penetrar no trato urinário a partir de qualquer local de sua estrutura, desde o rim até a uretra^{1,2}. A leucocitúria pode ser observada, de forma transitória, em praticamente todas as doenças renais e do trato urogenital, acompanhadas de reação inflamatória. Pode, também, ser observada nos estados febris e após exercício físico extenuante. A causa mais freqüente de leucocitúria é a infecção aguda do trato urinário, associada a diferentes agentes biológicos, entre eles fungos e, mais freqüentemente, bactérias^{2,5}. Outras doenças podem também induzir processo inflamatório no trato urinário, como tumores de bexiga, cálculos urinários e corpo estranho^{1,2}.

A lesão que acompanha o processo infeccioso pode ser devida a um ou à associação dos seguintes mecanismos: 1) ação direta: invasão de células, nas quais o agente infeccioso prolifera, levando à morte celular; 2) ação de exotoxinas: que induzem lesão celular; 3) ação de toxinas endógenas ou estruturais do agente biológico (endotoxinas); 4) resposta imune dirigida a epítomos de antígenos do microrganismo, semelhantes a moléculas dos tecidos; 5) resposta imunitária aos diferentes antígenos do agente infeccioso; 6) resposta imune humoral ou celular dirigida contra antígenos do agente invasor, aderidos à superfície de células do hospedeiro ou de outras estruturas teciduais; 7) ativação de componentes do sistema proteolítico e de células fagocitárias e endoteliais, iniciando reação inflamatória no local da invasão⁶. O processo inflamatório que se segue à infecção destina-se à destruição, diluição ou imobilização do agente agressor. Ocorrem alterações no fluxo sanguíneo, no calibre e na permeabilidade vascular, com exsudação leucocitária, sendo desencadeada uma série de eventos que, tanto quanto possível, curam e reconstituem o tecido lesado⁷.

A inflamação aguda é de duração curta, perdurando por alguns minutos, horas ou poucos dias e suas características principais são a exsudação de líquido e de proteínas plasmáticas (edema) e migração de leucócitos, predominantemente neutrófilos. A inflamação crônica, por outro lado, é menos uniforme. De maior duração, associa-se histologicamente à presença de linfócitos e macrófagos e à proliferação de vasos sanguíneos e tecido conjuntivo⁷.

CAUSAS PRINCIPAIS

A causa mais freqüente de leucocitúria é a infecção aguda do trato urinário, baixa (cistite) ou alta (pielonefrite).

A litíase no trato urinário e tumores de bexiga também podem levar a aumento do número de leucócitos na urina, pois são condições que induzem resposta inflamatória; além disso, a litíase dificulta o fluxo urinário, facilita a implantação de microrganismos e, em conseqüência, o desenvolvimento de infecção urinária.

Outras causas de leucocitúria incluem uretrites que não são, entretanto, indicação para a solicitação do exame de urina rotina². Na abordagem laboratorial da uretrite, deve-se solicitar a colheita de outras amostras biológicas, entre elas secreção uretral, raspado uretral ou jato urinário inicial, dependendo da situação.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Colheita da amostra

A colheita da amostra é de importância fundamental. Apenas amostras obtidas de forma adequada fornecem resultados confiáveis. Na pesquisa de leucocitúria associada a doenças de bexiga, ureteres e rins, a amostra mais freqüentemente utilizada é o jato médio urinário, obtida da primeira micção da manhã ou após retenção urinária de duas a quatro horas.

Outras formas de colheita podem ser empregadas, especialmente em crianças que ainda não desenvolveram controle de esfíncter. A amostra de urina pode ser colhida em sacos coletores apropriados, que devem ser trocados a cada 30 minutos após realização de nova higiene da genitália externa.

Nos pacientes em uso de cateter vesical de demora, a amostra de urina pode ser obtida no próprio cateter. A introdução de catéteres urinários para colheita de amostras de urina, entretanto, deve ser evitada sempre que possível, pois trata-se de procedimento invasivo que facilita a introdução de microrganismos no trato urinário.

Outra forma de obtenção de amostras de urina é a punção suprapúbica. Esta manobra deve ser realizada apenas nos casos em que o diagnóstico não pode ser feito por outras técnicas, especialmente em crianças, quando o paciente não colabora ou se suspeita de infecção por bactérias anaeróbias.

O frasco para colheita da urina deve ser de plástico, de boca larga, com tampa de rosca, opaco e com capacidade de 35 a 50 ml. Deve-se fazer higiene adequada da genitália externa, com água e sabão, por pelo menos 3 vezes. Em seguida, deve-se secar a região com toalha limpa^{8,9}. Soluções anti-sépticas não devem ser empregadas na higiene da genitália uma vez que, em geral, a amostra obtida pode ser, também, utilizada para urocultura e resquícios de tais substâncias interferem no crescimento bacteriano. Por esse motivo, deve ser usado sabão neutro, sem corantes.

Em mulheres, a região deve ser enxaguada com bastante água e sempre da frente para trás. Mantendo os joelhos

lhos bem afastados um do outro, começar a urinar no vaso sanitário e, sem interromper a micção e mantendo os grandes lábios afastados, obter o jato médio da urina.

Em homens, lavar a glândula, retraindo o prepúcio para limpeza adequada. O paciente deve ser instruído para começar a urinar no vaso sanitário e, sem interromper a micção, colher o jato médio^{8,9}.

A amostra de urina deve ser enviada imediatamente para o laboratório, devendo ser processada em até 2 horas após a colheita. Caso isso não seja possível, a urina pode ser mantida a 4°C por até 8 horas^{8,9}. Nunca deverá ser congelada, pois o congelamento destrói os componentes celulares presentes¹⁰.

Detecção de leucocitúria

É, habitualmente, identificada no exame de urina rotina, indiretamente, pela detecção da esterase leucocitária, na análise química da amostra (pesquisa de elementos anormais), ou diretamente, pela observação e quantificação dos leucócitos ao exame microscópico do sedimento².

Pesquisa de esterase leucocitária: é realizada pela utilização da fita reagente. A esterase leucocitária está presente nos grânulos azurófilos ou primários dos leucócitos granulócitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos) e nos monócitos. Não é encontrada nos linfócitos^{2,5,11}. Sua detecção representa significativa evidência de leucocitúria. O exame, entretanto, possui limitação em prever o número de leucócitos que serão observados no exame do sedimento urinário, pois neutrófilos são rapidamente lisados ou destruídos na urina, especialmente em amostras alcalinas ou com densidade baixa. As células lisadas não são detectáveis no exame do sedimento urinário, mas a reação da esterase leucocitária é positiva^{2,11}.

O exame torna-se positivo na presença de 5 a 25 leucócitos/campo, dependendo da fita reagente utilizada, razão pela qual o teste da esterase leucocitária é, habitualmente, negativo em amostras de urina com menos de 5 leucócitos/campo¹¹. A ausência de esterase leucocitária, entretanto, não exclui a infecção do trato urinário. A sensibilidade do teste varia de 81% a 94%, dependendo do número de leucócitos presentes na urina, com especificidade de 69% a 83%.

Estão entre as causas de falso positivo o uso de nitrofurantoina, de preservativos como formalina e de desinfetantes como hipoclorito de sódio¹¹. São causas de falso negativo a proteinúria acima de 500mg/dl, a glicosúria superior a 3g/dl, o aumento da densidade da urina e a eliminação de gentamicina, cefalosporinas, tetraciclina e ácido ascórbico^{1,2}.

Exame microscópico do sedimento urinário: o sedimento de urina concentrado (10 a 12 x) de uma pessoa saudável apresenta menos de 5 leucócitos/campo (aumento de 400x). São, geralmente, neutrófilos. Pode ser observado na urina, entretanto, qualquer leucócito sanguíneo¹.

Os neutrófilos se degeneram rapidamente, especialmente na urina alcalina ou diluída, geralmente em amostras não-refrigeradas. Nas células degeneradas, os detalhes nucleares e as granulações citoplasmáticas são perdidos e as lobulações fundem-se num único núcleo. Tais células podem tornar-se indistinguíveis de mononucleares, como linfócitos, e das células epiteliais tubulares renais¹. O diagnóstico de leucocitúria baseia-se na presença de outros elementos no sedimento e no exame de preparações coradas que permitem avaliar detalhes do núcleo, mas que não são realizadas nos exames de rotina.

Os leucócitos, quando se originam nos rins, podem ser incluídos em cilindros, denominados cilindros leucocitários. Podem ser formados por qualquer leucócito presente no sangue periférico, mas, habitualmente, são constituídos por um molde protéico que apresenta neutrófilos no seu interior. De forma semelhante ao que acontece com os leucócitos livres na urina, tais células também se degeneram rapidamente, o que dificulta sua identificação¹.

Os cilindros leucocitários podem ser difíceis de distinguir dos pseudocilindros, formados por grumos de leucócitos originados no trato urinário baixo. Pseudocilindros podem ser o resultado de leucócitos aderidos ao muco¹.

Outros leucócitos, além dos neutrófilos, podem ser encontrados no sedimento urinário. A eosinofilia é bom indicador de nefrite intersticial aguda, associada a hipersensibilidade a drogas e é, ocasionalmente, observada nas infecções crônicas e recorrentes do trato urinário. A diferenciação entre neutrófilos e eosinófilos não é fácil. Deve ser feita após coloração do espécime com corante hematológico, como a coloração de Hansel, após citocentrifugação^{1,3}.

INTERPRETAÇÃO

O achado de leucocitúria no exame de urina rotina deve ser analisado em conjunto com outros dados do exame. A leucocitúria não é sinônimo de infecção bacteriana aguda do trato urinário. Na infecção, bactérias e neutrófilos são, geralmente, observados na mesma amostra e o achado de grumos de leucócitos está associado a infecção aguda, em atividade². Outros exames realizados na urina como a reação do nitrito, o Gram de gota não centrifugada e a urocultura quantitativa e qualitativa também são importantes para o diagnóstico de infecção do trato urinário. A urocultura é considerada o padrão-ouro no diagnóstico da infecção urinária¹².

A pesquisa, em crianças, de esterase leucocitária e a reação do nitrito apresentam a mesma sensibilidade (88%) e especificidade (96%) no diagnóstico de infecção do trato urinário, sendo superiores à detecção de leucocitúria em exame microscópico do sedimento urinário (sensibilidade de 67% e especificidade de 79%, considerando-se ≥ 5 leucócitos/campo como ponto de corte)¹³.

As infecções do trato urinário alto, como pielonefrite aguda, estão associadas especialmente a neutrófilos,

microrganismos e, às vezes, a cilindros, que podem ser celulares, granulares, bacterianos e, mais comumente, leucocitários^{1,2}. Sua ausência, entretanto, não afasta o diagnóstico de pielonefrite aguda. A infecção urinária alta está geralmente associada a proteinúria moderada, enquanto infecções do trato urinário baixo tendem a ter proteinúria discreta ou mínima¹. A presença de cilindros leucocitários não é patognomônica de pielonefrite aguda, pois podem ser observadas nas doenças glomerulares, nas nefrites intersticiais, na nefrite lúpica e mesmo na síndrome nefrótica, devido ao efeito quimiotático do complemento².

A doença calculosa, em qualquer local do trato urinário, pode aumentar o número de leucócitos na urina, seja devido à infecção ascendente, facilitada pela alteração do fluxo e pela estase urinária, como pela resposta inflamatória local da mucosa. De forma semelhante, tumores de bexiga e processos inflamatórios localizados, agudos ou crônicos, podem aumentar o número de leucócitos na urina^{1,2}.

A síndrome uretral aguda, em mulheres, é geralmente associada com piúria. São importantes agentes do processo a *Chlamydia trachomatis*, os estafilococos coagulases negativos e os coliformes².

Outro aspecto a ser considerado na interpretação da leucocitúria é a possibilidade de contaminação da urina durante sua colheita. A urina pode ser contaminada por secreções do trato genital masculino e feminino. São causas de leucocitúria sem bacteriúria as infecções genitais causadas por *Trichomonas vaginalis*, fungos e *Chlamydia*¹¹. O exame de urina rotina, entretanto, não é utilizado para diagnóstico de uretrites e vaginites.

O número aumentado de leucócitos e a positividade da esterase leucocitária apresentam sensibilidade de 67% e 69% e especificidade de 80% e 69%, respectivamente, no diagnóstico de bacteriúria na gravidez¹⁴.

Em pacientes em uso de cateter vesical de demora por curto período de tempo, a correlação de leucocitúria com infecção do trato urinário é menos comum do que nos pacientes não-cateterizados. A maioria dos pacientes com infecção do trato urinário associada ao uso de cateter vesical é assintomática e não apresenta febre e leucocitúria não deve ser usada como único critério para solicitação de urocultura¹⁵. A cultura de urina é o padrão-ouro de diagnóstico de infecção do trato urinário. A presença de culturas positivas podem ocorrer em consequência de contaminação da amostra de urina ou nos pacientes com bacteriúria assintomática. Nestes casos, a detecção de leucocitúria é importante parâmetro para estabelecimento do diagnóstico, ajudando a diferenciar infecção de contaminação. A ausência de resposta inflamatória constitui intensa evidência de que a infecção está ausente. A presença de piúria e bacteriúria, habitualmente, sugere infecção verdadeira, sendo indicação para o tratamento do paciente com drogas antimicrobianas, mesmo na ausência de sinais clínicos¹².

A linfocitúria está presente na pielonefrite aguda, embora não seja usualmente reconhecida por causa da predominância de neutrófilos. A linfocitúria é também observada nos pacientes com rejeição de transplante renal. Os linfócitos podem ser identificados por citocentrifugação seguida de coloração pela técnica de Wright ou Papanicolau³.

Nas doenças tubulointersticiais resultantes de infecções ou reações imunes, há deslocamento, para o local do processo, de macrófagos e monócitos, facilmente identificados quando se emprega coloração supravital do sedimento urinário ou coloração de Papanicolau após citocentrifugação. Estas colorações, entretanto, não são realizadas no exame de urina rotina³.

Os eosinófilos estão presentes na urina de quase todos os pacientes com nefrite intersticial alérgica, podendo ser observados, menos freqüentemente, na urina de pacientes com outras doenças do trato urinário⁴.

CONCLUSÃO

Embora a infecção aguda do trato urinário seja a causa mais freqüente de leucocitúria, o teste da esterase leucocitária e a pesquisa de leucócitos no sedimento urinário são exames úteis para o diagnóstico de outras doenças do trato urinário. Por essa razão, os resultados destes testes devem ser sempre avaliados, considerando-se outras informações do exame de urina rotina, de outros exames complementares e as manifestações clínicas apresentadas pelo paciente. É importante ressaltar que qualquer leucócito presente no sangue pode aparecer na urina; entretanto, a diferenciação entre os diferentes tipos de leucócitos exige colorações especiais que devem ser solicitadas quando se suspeita de alguma doença que leve ao aparecimento destas células na urina. A amostra mais adequada para pesquisa de leucócitos na urina é obtida pela colheita do jato médio da primeira micção do dia, mas amostras obtidas por cateterismo, punção suprapúbica ou sacos coletores podem ser empregadas. No teste da esterase leucocitária, nitrofurantoína e formalina (conservante) são causas de falso positivo e proteinúria (>500mg/dl), glicosúria superior (>3g/dl). A densidade elevada e a eliminação de gentamicina, cefalosporinas, tetraciclina e de ácido ascórbico são causas de falso negativo. A densidade urinária baixa é principal causa de resultado falso negativo na sedimentoscopia.

ABSTRACT

Leukocyturia is usually detected by a positive leukocyte esterase test and/or by the microscopic examination of urine sediment. Although there is not an agreement on the number of urine leukocytes that means leukocyturia, the cut off used by most authors is 5 leukocytes/high power field. First-morning clean-catch midstream specimens are preferred but other samples such as timed, catheterized, or suprapubic ones may occasionally be col-

lected. Any blood leukocyte may be found in the urine but the most common are polymorphonuclear neutrophils, that are frequently associated with bacterial urinary tract infections. Other causes of leukocyturia are renal diseases (tumors, glomerulonephritis, interstitial nephritis), nephrolithiasis, fever, and strenuous exercise. Cellular lysis, common in low specific gravity urine, is the most common cause of false negative results in the microscopic analysis. False positive results are commonly due to specimen contamination. Leukocyte esterase false results are due to pigmented foodstuffs or drugs (positive) or increased proteinuria, glucosuria, and specific gravity or the presence of gentamycin or cephalosporin (negative).

Keywords: Urinary Tract Infections / Urine, Pyuria / Urine

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Ringsrud KM, Linné JJ. Atlas of Urine Sediment Constituents. In: Ringsrud KM, Linné JJ. Urinalysis and body fluids: a color text and atlas. St. Louis (USA): Mosby; 1995. p.93-178.
- 2- Henry JB, Lauzon RB, Schumann GB. Basic Examination of urine. In: Henry JB, editor. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 411-56.
- 3- Mc Bride LJ. Microscopic examination of urine sediment. In: Mc Bride LJ. Textbook of urinalysis and body fluids. Philadelphia: Lippincott; 1998. p. 90-134.
- 4- Yager HM, Harrington JT. Urinalysis and urine electrolytes. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, editors. The principles and practice of nephrology. St. Louis: Mosby; 1995. p. 90-100.
- 5- Mc Bride LJ. Chemical examination of urine. In: Mc Bride LJ. Textbook of urinalysis and body fluids. Philadelphia: Lippincott; 1998. p.60-76.
- 6- Pereira FEL. Etiopatogênese Geral das Lesões. In: Brasileiro Filho G. editors. Bogliolo Patologia geral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p.19-37.
- 7- Robbins SL. Inflammation and repair. In Robbins SL. Pathologic basis of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 51-92.
- 8- Valenti MW, Reese RE. Genitourinary tract infections. In: Valenti MW, Reese RE. A practical approach to infectious diseases. Boston: Little, Brown and Co;1983. p.491-526.
- 9- Woods GL. Specimen collection and handling for diagnosis of infectious diseases. In: Henry JB. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p.1311-31.
- 10- Hoberman A, Wald RE. Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:11-7.
- 11- Ringsrud KM, Linné JJ. Chemical examination of urine. In: Ringsrud KM, Linné JJ. Urinalysis and body fluids: a color text and atlas. St. Louis (USA): Mosby; 1995. p.43-80.
- 12- Nicolle LE. Urinary infections in the elderly: symptomatic or asymptomatic? *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11:265-8.
- 13- Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 1999; 104: 1118 (Abstract e54. Disponível em: <http://www.pediatrics.org>).
- 14- Millar L, Debuque L, Leialoha C, Grandinetti A, Killeen J. Rapid enzymatic screening test to detect bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; 95:601-4.
- 15- Tambyah PA, Maki DG. The relationship between pyuria and infection in patients with indwelling urinary catheters. *Arch Intern Med* 2000; 160:673-7.