

Espaço Diagnóstico

Ano 3 | número 9 | dezembro de 2009

Prática clínica

Bacteriúria sem sintomas e sintomas sem bacteriúria

Veja como lidar com os paradoxos das infecções do trato urinário.

A infecção do trato urinário (ITU) é uma condição bastante prevalente em mulheres em idade reprodutiva e tem, como principal fator de risco, a atividade sexual. Até os 24 anos, estima-se que um terço da população feminina apresente pelo menos um episódio desse processo infeccioso. Apesar da alta incidência, não é raro o clínico se ver diante de duas situações que tiram a obriedade dos casos e suscitam dúvidas em relação à conduta: afinal, como abordar as pacientes com bacteriúria assintomática ou, ao contrário, com evidência clínica de ITU e cultura negativa?

A ITU assintomática é um diagnóstico microbiológico que, nas mulheres, se caracteriza por duas culturas positivas para a

mesma espécie bacteriana, com contagem $\geq 10^5$ UFC/mL, feitas em amostras de urina de jato médio, coletadas em dias distintos. O agente mais comum, na maioria das pacientes, é a *Escherichia coli*. A presença de bacteriúria sem sintomas ocorre em 1% a 5% das mulheres saudáveis em fase reprodutiva, principalmente em gestantes e diabéticas. Diante disso, existe consenso apenas no tratamento da suposta infecção em pessoas que vão passar por procedimentos urológicos. Nos demais casos, a prescrição de antimicrobiano depende da decisão de cada médico e do estado da paciente – a gestação pede maior cuidado –, mas isso não reduz a frequência de ITU sintomática na população afetada.

Já a evidência clínica de infecção urinária deve ser valorizada mesmo diante de cultura negativa. Ocorre que esse exame nem sempre dá uma resposta quando o caso envolve patógenos exigentes, a exemplo de *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* e de agentes causadores de doenças sexualmente

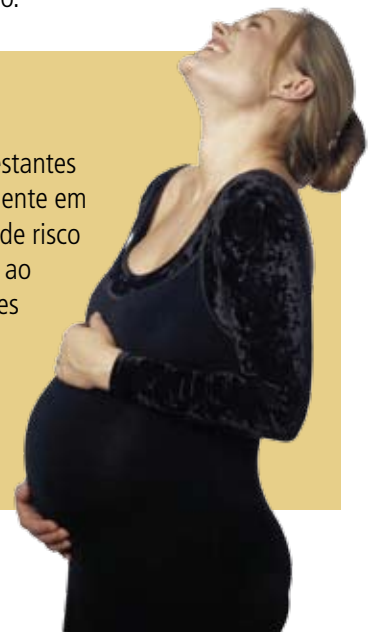


transmissíveis (DSTs), tais como *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* e *Mycoplasma genitalium*. Uma vez que atualmente existem muitos meios para o isolamento desses agentes, o laboratório deve ser alertado da suspeita diagnóstica para que possa se valer dos métodos mais indicados em cada situação. O exame bacterioscópico da urina não centrifugada, por exemplo, tem grande valor nessas circunstâncias, visto que consegue evidenciar cocobacilos gram-negativos nas infecções por *H. influenzae* e bacilos gram-positivos nos quadros causados por *C. urealyticum*. Se, contudo, a hipótese recair sobre alguma DST, é necessário solicitar testes específicos. A litíase urinária também precisa ser considerada nas pacientes sintomáticas, que devem ser avaliadas por método de imagem, assim como a cistite intersticial, que, no entanto, é usualmente um diagnóstico de exclusão.



A CONDUTA NA GESTAÇÃO

A chance de progressão de bacteriúria assintomática ou cistite para pielonefrite é bem maior entre as gestantes do que na população feminina em geral. Dessa forma, a cultura de urina tem de ser solicitada rotineiramente em mulheres assintomáticas na 16ª semana de gravidez. Caso o exame seja negativo e não existam fatores de risco para ITU ou história de infecções urinárias de repetição, não há necessidade de repetir essa investigação ao longo da gestação. Se o teste for positivo, recomenda-se tratar a gestante e realizar culturas subsequentes após a terapêutica. Grávidas com cultura inicial negativa, mas com fatores de risco ou histórico de repetidas ITUs, também precisam receber o mesmo monitoramento microbiológico, embora não haja consenso sobre a periodicidade ideal. O exame de urina tipo I não deve ser utilizado como triagem para a cultura, uma vez que o número de leucócitos pode não aumentar em cerca de 30% a 70% dos casos de bacteriúria com contagem $\geq 10^5$ UFC/mL.



Como conduzir a investigação laboratorial da nefrolitíase

A análise química do cálculo tem valor significativo, mas, sozinha, não basta para o diagnóstico da causa de base da condição.

A litíase urinária acomete mais de 5% da população adulta nos Estados Unidos, especialmente a masculina, e vem apresentando prevalência crescente nas últimas décadas. Em cerca de 80% dos casos, os cálculos são compostos de **cálcio**, sobretudo o complexado ao oxalato e o complexado ao fosfato. Nos demais pacientes, podem ser formados por ácido úrico, por fosfato de amônio magnésiano, ou **estruvita**, e por **cistina**. Como a composição guarda correlação com o distúrbio metabólico de base, a análise química do cálculo tem bastante utilidade na avaliação do paciente, sempre que houver essa possibilidade, embora não seja suficiente para o diagnóstico definitivo.

Para começar, preconiza-se a dosagem do cálcio, do ácido úrico, do oxalato e do citrato em amostras de urina de 24 horas para a determinação do perfil metabólico associado à nefrolitíase. Além disso, o exame de urina tipo I, realizado após jejum de 12 horas, permite medir o pH urinário e detectar bactérias e cristais. A investigação se completa com a dosagem de ácido úrico, cálcio e creatinina no sangue, para a identificação de hiperuricemia e hipercalcemia, bem como com a avaliação da função renal. De forma complementar, é possível determinar a creatinina e o sódio na urina de 24 horas, a primeira para verificar se a amostra foi coletada corretamente – cerca de 20 a 25 mg/kg de creatinina por dia para homens e de 15 a 20 mg/kg para mulheres – e o segundo para analisar a ingestão de sódio.

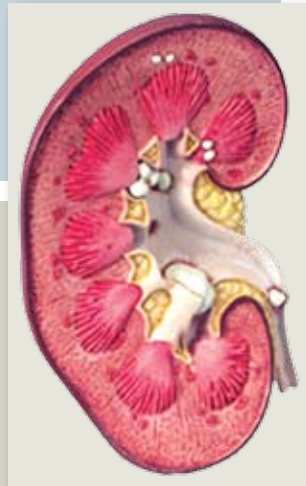
A prova de sobrecarga oral de cálcio, ou prova de Pak, que era utilizada para classificar a hipercalcúria como absorviva ou renal, tornou-se obsoleta para fins de investigação laboratorial de nefrolitíase. Atualmente se considera que ambas as condições fazem parte de uma mesma entidade com alterações do transporte do cálcio no intestino, nos ossos e nos rins.

DE ONDE VÊM OS CÁLCULOS DE CÁLCIO

- **Da hipercalcúria**, o distúrbio metabólico mais frequente por trás dos casos de cálculo urinário, que pode ocorrer quando há hipercalcemia ou doenças que elevam a excreção de cálcio, tais como abuso de vitamina D, uso de corticoides, acidose tubular renal e sarcoidose. Essa condição, no entanto é idiopática em cerca de metade dos pacientes, o que significa que a hiperecreção de cálcio urinário se dá na ausência de hipercalcemia e de doenças que elevam a excreção de cálcio.
- **Do hiperparatireoidismo primário**, que acomete por volta de 1% dos indivíduos com hipercalcúria e deve ser suspeitado diante de hipercalcemia, mesmo leve e intermitente, com confirmação pela dosagem de paratormônio sérico.
- **Da hipocitraturia**, já que o citrato é um importante inibidor da formação de cálculos.
- **Da hiperoxalúria**, que pode estar ou não associada à doença inflamatória intestinal ou a síndromes mal-absortivas.
- **Da acidose tubular renal distal (tipo I)**, na qual o pH urinário se mostra persistentemente alto, levando à formação de cálculos de fosfato de cálcio.
- **De hábitos dietéticos inadequados**, como dieta rica em sal, que pode aumentar a excreção de cálcio urinário, e baixa ingestão hídrica, que contribui para elevar a concentração urinária de todos os fatores relacionados com a litogênese.
- **De outras alterações**, como o rim em esponja medular, encontrado em 12% a 20% dos formadores de cálculos cálcicos, com maior frequência em mulheres jovens.

O QUE HÁ POR TRÁS DE OUTROS FORMADORES DE CÁLCULOS

- **Ácido úrico**: responde por cerca de 5% a 10% dos casos, em particular nos pacientes com pH urinário persistentemente abaixo de 5,5, o que pode ser observado na acidose metabólica crônica, e em indivíduos com gota que apresentam hiperuricemia.
- **Fosfato de amônio magnésiano, ou estruvita**: tem associação com infecções do trato urinário superior por bactérias produtoras de urease, como *Klebsiella* e *Proteus*, nas quais o pH urinário se torna alcalino, acima de 7,0, diminuindo a solubilidade do fosfato. Chamados de coraliformes, os cálculos de estruvita podem atingir grandes dimensões e são mais comuns em mulheres, por se tratar de uma população mais sujeita a infecções urinárias.
- **Cistina**: ocorre na cistinúria, uma doença de herança autossômica recessiva que causa diminuição da reabsorção tubular de cistina, determinando a formação de múltiplos cálculos já nos primeiros anos de vida. É possível encontrar cristais hexagonais no sedimento urinário do paciente, mas a confirmação diagnóstica pode ser feita pela dosagem de cistina na urina.



Lembrete clínico

Depois de um episódio de eliminação de um cálculo, o paciente deve esperar pelo menos quatro semanas para fazer os exames de investigação de nefrolitíase e, na ocasião da coleta, precisa manter dieta e atividade física habituais. Ainda assim, pode haver necessidade de duas ou três amostras de urina de 24 horas para a realização dos exames necessários para confirmar o diagnóstico.

Creatinina “normal” nem sempre significa função renal preservada

Essa limitação justifica o uso de recursos auxiliares, como as fórmulas para estimar o ritmo de filtração glomerular e, sobretudo, a medida de depuração de creatinina.

Apesar de a creatinina ser um bom marcador para avaliar a função renal na clínica médica e nefrológica, o resultado de uma dosagem desse indicador, mesmo dentro do intervalo de referência, não significa que os rins estejam funcionando normalmente. Um valor de 1,0 mg/dL, por exemplo, pode ser adequado para um adulto jovem do sexo masculino, mas sinalizar a presença de uma queda moderada no funcionamento dos rins para uma mulher idosa.

Em vista dessa variação, algumas fórmulas são muito úteis para estimar o ritmo de filtração glomerular (RFG) com base na creatinina sérica. A mais conhecida para adultos é a de Cockcroft-Gault, que, embora fácil de calcular, apresenta pouca precisão, principalmente em obesos e em casos de função renal muito deteriorada.

Já a MDRD simplificada, do estudo *Modification Diet in Renal Disease*, parece mais acurada para pacientes com insuficiência renal, mas não para indivíduos com RFG acima de 60 mL/min, uma vez que esse estudo não incluiu pessoas com rins em perfeito estado de funcionamento. Ademais, o uso desse modelo é dificultado no Brasil pela complexidade na definição da etnia para uma parcela significativa da população, uma vez que a raça é uma variável importante na

MDRD. Recentemente, a fórmula CKD-EPI, sigla de *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, foi criada com o objetivo de estimar de modo mais acertado a função renal da população geral, incluindo indivíduos com funcionamento preservado dos rins e pacientes com insuficiência renal. Da mesma forma, porém, não há validação para seu uso na população brasileira.

Qualquer que seja o cálculo efetuado, é importante ter em mente que esses modelos apenas estimam a função renal. O ritmo de filtração glomerular pode ser mais bem avaliado por meio da depuração, medida que utiliza o resultado das creatininas dosadas no sangue e na urina colhida durante um determinado período de tempo. Tal exame tem particular utilidade nos pacientes em que os rins funcionam de forma instável e nos indivíduos com produção endógena de creatinina diminuída ou aumentada.



CONHEÇA AS DIFERENTES FÓRMULAS PARA ESTIMAR O RFG

Cockcroft-Gault

$$\text{RFG} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso} \times 0,85 \text{ (se feminino)}}{72 \times \text{Cr}}$$

Cr = creatinina sérica em mg/dL | Idade em anos | Peso em kg

MDRD

$$\text{RFG} = 175 \times \text{Cr}^{-1,154} \times \text{idade}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (se feminino)} \times 1,21 \text{ (se afrodescendente)}$$

Cr = creatinina sérica em mg/dL | Idade em anos

CKD-EPI

$$\text{RFG} = 141 \times \min(\text{Cr}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{Cr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} \times 1,018 \text{ (se feminino)} \times 1,159 \text{ (se afrodescendente)}$$

Cr = creatinina sérica em mg/dL | α = constante equivalente a -0,329 (mulheres) e -0,411 (homens) | Idade em anos
min = menor valor entre Cr/k e 1 | k = constante equivalente a 0,7 (mulheres) e 0,9 (homens) | max = maior valor entre Cr/k e 1

COMO O LABORATÓRIO MEDE O RFG

Depuração de creatinina

$$\text{RFG} = \frac{U \times V}{P}$$

U = concentração urinária de creatinina em mg/dL
V = volume de diurese por minuto em mL/min
P = concentração sérica ou plasmática de creatinina em mg/dL

Indicações para a determinação da depuração de creatinina

- Pacientes com função renal instável, uma vez que, na insuficiência renal aguda, a creatinina sérica pode não se elevar tão rapidamente
- Indivíduos com produção de creatinina diminuída, tais como idosos, vegetarianos, desnutridos, pessoas com insuficiência hepática e pacientes que sofreram amputação de membro inferior
- Indivíduos com produção de creatinina aumentada, como os que apresentam aumento de massa muscular e os que tomam suplementos alimentares à base de creatina

Onde foram parar esses exames?

ELETROFORESE DE LIPOPROTEÍNAS

Todas as diretrizes mais recentes a respeito da investigação clínica e terapêutica de dislipidemias têm, por base, a determinação dos triglicérides e do colesterol total e suas frações, e não a medida das lipoproteínas por eletroforese. Entre os fatores que permitiram essa mudança está o desenvolvimento de metodologias que possibilitam dosar, com bastante precisão, o teor dessas substâncias, assim como o surgimento de técnicas para medir as apolipoproteínas que compõem as frações do colesterol. Diante disso, **o exame de eletroforese de lipoproteínas deixou de ser realizado** pelo Laboratório de Referência Criesp, em conformidade com as recomendações do Programa Nacional de Educação em Colesterol, do Painel de Tratamento de Adultos III e das III e IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, que não utilizam esse parâmetro na avaliação do risco cardiovascular e no acompanhamento do tratamento.

POOL DE PROLACTINA

O nível de prolactina pode sofrer um discreto aumento com o esforço físico severo e com o estresse físico e emocional. Embora a elevação geralmente não ultrapasse o valor de 40 mcg/L, esse interferente levou ao desenvolvimento do chamado pool de prolactina, um método alternativo para reduzir o possível estresse antes da coleta, já que consiste na medida do hormônio em um pool de amostras de sangue coletadas nos tempos basal e após 30 e 60 minutos de repouso. Entretanto, de acordo com um estudo recente, menos de 1% das dosagens de prolactina apresenta aumento discreto decorrente do estresse, do que se conclui que o repouso pré-coleta pode ser dispensado na grande maioria dos casos. Essa informação, associada à baixa demanda pelo pool de prolactina e à falta de variação significativa do hormônio nessas coletas, resultou na **desativação desse método alternativo**. É conveniente acrescentar que, nos indivíduos assintomáticos, a possibilidade de macroprolactina deve ser considerada como causa da hiperprolactinemia e pode ser investigada no Laboratório de Referência Criesp, desde que solicitada.

HOMA-BETA

Em 1985, Matthews e cols. publicaram o *Homeostasis Model Assessment*, ou Homa, que representaria uma alternativa ao clamp euglicêmico para investigar a capacidade funcional das células β -pancreáticas (Homa-beta) e a resistência insulínica (Homa-IR). Contudo, enquanto o cálculo do Homa-IR conta com valores de referência estabelecidos em nossa população, os valores de normalidade do Homa-beta e sua utilização individual na prática clínica ainda não estão bem definidos. Assim, **o cálculo do Homa-beta não é feito** pelo Laboratório de Referência Criesp. Vale lembrar que, para obter o Homa-IR de um paciente, é preciso solicitar tanto a dosagem de insulina quanto a de glicose, visto que ambas são necessárias para a equação.

Homa-IR permanece em rotina

No Laboratório de Referência Criesp, os valores de referência do Homa-IR se baseiam em um trabalho publicado em junho de 2006 nos *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia*, o qual envolveu 1.898 brasileiros adultos, sem uso de medicação, com idade entre 18 e 90 anos e glicemia de jejum inferior a 90 mg/dL. Os resultados encontrados foram estratificados de acordo com o índice de massa corporal (IMC).

Valores de referência segundo o IMC da população brasileira

IMC (kg/m ²)	N	Média \pm DP	Resultado (95% IC)
<25	883	1,2 \pm 0,65	0,4-2,9
25-30	624	1,8 \pm 0,98	0,4-4,3
>30	391	2,9 \pm 1,6	0,7-8,2

Ref.: Ghiringhello MT e cols. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006, 50(3):573.

Espaço Diagnóstico é uma publicação do:



Editora científica: Dra. Kaline Medeiros Costa Pereira

Editora executiva: Solange Arruda

Colaboraram nesta edição: Dr. Eduardo Bellotto e Dr. Jorge Sampaio

Produção gráfica: Solange Mattenhauer Candido

Impressão: SJS



www.champagnatdiagnosticos.com.br

Champagnat cria estrutura para provas funcionais

Diversas doenças e condições endócrinas requerem testes de supressão ou de estímulo hormonal para seu correto diagnóstico. Ciente dessa demanda, a rede Champagnat acaba de se estruturar para realizar tais exames nas Unidades Mercês e Seminário, em Curitiba, e também em São José dos Pinhais, sempre com a supervisão da endocrinologista Elisa Brunner. Entre as provas oferecidas nesses endereços, merecem destaque as que avaliam a reserva de hormônio de crescimento, as que estudam o metabolismo dos hidratos de carbono e as que analisam a reserva hormonal da hipófise anterior, só para citar algumas. Para saber mais sobre os testes disponíveis, acesse o site www.champagnatdiagnosticos.com.br.



Unidade Mercês

Rua Desembargador Isaiás Bevilaqua, 560
Mercês

Unidade Seminário

Av. Iguaçu, 3.970 – Seminário

Unidade São José dos Pinhais

Rua Alcídio Viana, 837 – São Pedro

Assessoria médica:



(41) 3025-7980



Laboratório
CHAMPAGNAT
Medicina diagnóstica