

A história do exame de urina: Da idade contemporânea até a primeira metade do século XX

The history of urine examination: From the contemporary age to the first half of the 20th century

Paulo Murillo Neufeld, PhD | Editor-Chefe da RBAC

No final do século XVIII e início do XIX, grandes avanços ocorreram na fabricação de lentes e a microscopia se beneficiou, de forma particular, desse desenvolvimento tecnológico, se tornando uma ferramenta cada vez mais útil nos estudos de biologia, fisiologia, morfologia, patologia e clínica médica e cirúrgica. Esse progresso teve a contribuição individual de um grande número de fabricantes de lentes e de pesquisadores oriundos de diversos países europeus que projetaram tipos diferentes de lentes compostas, melhorando a resolução e corrigindo as distorções.

Dentre esses, contribuiu, de forma importante, o comerciante de vinhos e naturalista inglês Joseph Jackson Lister [1786-1868], pai do médico e cirurgião Joseph Lister [1827-1912], que, por empregar rotineiramente a microscopia em seus estudos de biologia, projetou microscópios e lentes com combinações e disposições que trouxeram maior qualidade e nitidez às imagens visualizadas. Lister ainda ajudou a desenvolver a teoria sobre a óptica, a partir de suas várias descrições teóricas. Em 1827, juntamente com o médico patologista Guy Thomas Hodgkin [1798-1866], publicou o artigo *Notice of some microscopic observations of the blood and animal tissues*, fundando a anatomia microscópica moderna.

Outro nome de importância foi o do fabricante de lentes Giovanni Batista Amici [1786-1863], italiano de Modena, que provavelmente foi um dos primeiros, em 1814, a estudar e a confeccionar lentes acromáticas compostas. Como estava radicado em Paris, seu trabalho influenciou positivamente a produção de lentes de vários fabricantes franceses, em especial, a família Chevalier e a família Nachets, expoentes na produção de lentes.

Os Chevalier, o pai Vincent Chevalier [1770-1841] e o filho Charles Chevalier [1804-1859], desenvolveram, posteriormente, na segunda metade da década de 1820, microscópios com lentes acromáticas que proporcionavam uma resolução de 1,7 μ m e uma ampliação de 280 a 540x, além da redução do fator de distorção de 19% para 3% e da remoção das franjas de cor ao redor do objeto sob investigação.

Um fabricante de lentes chamado de Johann Georges Oberhauser [1798-1868], de origem alemã, e também radicado na França, em 1835, desenvolveu, por sua vez, um microscópio com lentes acromáticas que eram capazes de ampliar um objeto 1000x com uma resolução de 0,7 μ m, sendo considerado, assim, um dos mais potentes da época.

Com essa grande evolução na qualidade óptica e com um custo cada vez menor, os microscópios tornaram-se mais acessíveis e se difundiram por inúmeras escolas médicas

Recebido em 03/09/2022 | Aprovado em 17/11/2022 | DOI: 10.21877/2448-3877.202300113

da Europa, passando a microscopia a ser empregada, de forma ampla, em todas as especialidades da medicina. A anatomia e a histologia foram as áreas que, inicialmente, mais se beneficiaram com o uso da microscopia em seus estudos. Os médicos e anatomistas ingleses Richard Bright [1736-1858], Joseph Toynbee [1815-1866] e William Bowman [1816-1892] foram pioneiros na microdissecção e na investigação da histologia do tecido renal e na visualização de alterações histopatológicas dos rins, decorrentes de diferentes enfermidades, com o apoio de uma microscopia de melhor qualidade.

Apesar de haver alguns relatos na literatura do final do século XVIII sobre a utilização de microscópios em estudos com a urina, a introdução da microscopia urinária na prática cotidiana ocorreu, efetivamente, em 1837, pelo trabalho de dois nefrologistas franceses, Pierre Francois Olive Rayer [1793-1867], médico-chefe do Hospital Saint-Antoine e do Hospital de la Charité e consultor do rei Louis Philippe, e Eugène Napoléon Vigla [1813-1872], médico do Hospital de la Charité. Por volta de 1835, Rayer e Vigla perceberam que a urina de um paciente que exibia um aspecto purulento à visão desarmada, ao ser examinada em microscópio, revelava, na verdade, a presença de grande quantidade de cristais. Esse fato desencadeou enorme interesse desses pesquisadores pela microscopia, o que fez com que iniciassem um extenso estudo com as urinas dos pacientes internados nas enfermarias onde trabalhavam.

Rayer e Vigla publicaram seus resultados no periódico científico *L'Expérience – Journal de Médecine et de Chirurgie*, durante os anos de 1837 e 1838, e no *Traité des Maladies de Reins* [formado por três volumes], no período de 1839 a 1841. Dentre os achados microscópicos, foram relatados cristais indefinidos, cristais de ácido úrico, cristais de fosfato, células de tecido epitelial, restos celulares, fibrinas, glóbulos vermelhos [“corpúsculos de sangue”], glóbulos brancos [“células purulentas”], “glóbulos mucoides”, “corpúsculos de gordura”, espermatozoides e leveduras. Achados urinários em condições fisiológicas também foram descritos em seus textos. Além disso, introduziram os conceitos de hematúria e piúria e observaram a associação entre lipidúria e albuminúria. Esses autores publicaram ainda instruções detalhadas de como processar adequadamente a amostra de urina para a análise microscópica e como manusear corretamente o microscópio, bem como discutiram a importância de se correlacionar a microscopia com o estudo físico-químico da urina. Com o intuito de difundir a prática da microscopia, Rayer e Vigla disponibilizaram um microscópio para que fosse utilizado pelo *staff* do serviço sempre que houvesse interesse ou necessidade.

Na mesma época, o médico e bacteriologista francês Alfred François Donné [1801-1878], que também trabalhava no Hospital de la Charité, inventou o microscópio fotoelétrico em colaboração com o físico Jean Bernard Léon Foucault [1819-1869], empregando a nova técnica fotográfica [Daguerreótipo] desenvolvida, em 1839, pelo físico e pintor Louis Jacques Mandé Daguerre [1787-1851], o que permitiu, em 1845, a realização das primeiras imagens fotográficas, a partir de preparações microscópicas. Donné foi pioneiro na ministração de cursos de formação em microscopia para a classe médica e o público em geral. O nome de Alfred Donné está também associado, entre outros trabalhos, à descrição do *Trichomonas vaginalis*, à descrição das plaquetas, ao estudo microscópico das alterações sanguíneas na leucemia e à publicação, em 1845, de sua monumental obra sobre a microscopia de amostras de biológicos, denominada de *l'Atlas*, composto por 550 páginas e 80 imagens.

No mesmo período de publicação dos artigos de Rayer e Vigla, Alfred Becquerel [1814-1866], médico e físico francês, publicou, em 1841, seu clássico tratado sobre a análise microscópica da urina intitulado *Séméiotique des urines, ou traité des altérations de l'urine dans les maladies; suivi d'un traité de la maladie de Bright aux divers ages de la vie*, onde ele relatou que, em urina perfeitamente límpida, se poderia observar microscopicamente cristais de carbonato de cálcio, magnésio e fosfato, camadas de epitélio, muco, glóbulos mucoides, glóbulos de pus e glóbulos vermelhos irregulares e distorcidos que, provavelmente, foi o primeiro relato de eritrócitos dismórficos em doenças glomerulares. Somados aos achados microscópicos e com a evolução da físico-química da urina, Becquerel, Rayer e Vigla, bem como outros pesquisadores da época, passaram, aos poucos, a associar as alterações microscópicas e bioquímicas a um grande espectro de distúrbios patológicos.

Durante o período de 1842 a 1844, uma série de estudos sobre a análise microscópica da urina foi publicada na Alemanha. No entanto, ainda em 1837, Gabriel Gustav Valentin [1810-1883], professor e fisiologista alemão, foi o primeiro a visualizar cilindros tubulares dentro dos túbulos renais. Na sequência, Friedrich Gustav Jakob Henle [1809-1885], médico patologista e anatomista, observou, em 1842, cilindros tubulares em preparações histopatológicas renais semelhantes aos encontrados na urina, considerando-os fibrina coagulada. Henle também relacionou esses cilindros tubulares a distúrbios renais. Cilindros tubulares associados a doenças renais também foram detectados pelo químico Johann Franz Simon [1807-1843] e pelos médicos Hermann Nasse [1807-1892], Johann Joseph Scherer [1814-1869] e Julius Vogel [1814-1880]. Henle, Nasse e Vogel consideravam os cilindros intratubulares e os urinários como sendo os mesmos elementos. Friedrich Theodor von Frerichs [1819-1885], médico e fundador da patologia experimental alemã, em seu livro escrito em 1843, *Die Bright'sche Neierenkrankheit und deren Behandlung*, consolidou a ideia acerca da relação entre cilindros tubulares e alterações renais. Na verdade, Frerichs deu inúmeras contribuições às ciências médicas da época, sendo especialmente conhecido por suas pesquisas renais e hepáticas. Ele ajudou a dar à medicina diagnóstica uma base mais científica, através do ensino da fisiologia e da bioquímica.

Importa mencionar que as elegantes observações sobre os cilindros tubulares urinários feitas pelo físico Johann Franz Simon e publicadas em 1843, em seu livro *Beitrag zur Physiologische und Pathologische Chemie und Mikroskopie*, produziram enorme impacto na medicina europeia, principalmente sobre a visão que seus contemporâneos tinham acerca do sedimento urinário.

Na Inglaterra, a microscopia urinária também evoluía como instrumento diagnóstico. O médico Robert Christison [1797-1882] escreveu, em 1839, o livro intitulado *On Granular Degeneration of Kidnies* que já continha algumas referências sobre a microscopia urinária. O uso do microscópio no exame de urina foi tratado também pelo médico e químico Willian Prout [1785-1850], na terceira edição de seu livro *On the Nature and Treatment of Stomach and Urinary Diseases*, publicado em 1843, e no livro denominado *In Practical Manual* do médico fisiologista e naturalista John William Griffith [1819-1901], publicado também em 1843.

Com base no trabalho realizado por Johann Franz Simon, Golding Bird [1814-1854], o principal médico microscopista inglês e membro do Guy's Hospital em Londres, publicou, em 1844, o livro *Urinary Deposits: Their Diagnosis, Pathology and Therapeutical*

Indications, que se tornou o texto com a descrição mais abrangente da presença e do significado de cristais e sedimentos urinários, tendo alcançado, nas décadas subsequentes, cinco edições e colocado, de forma decisiva, no mundo anglo-saxão, a microscopia urinária na prática clínica diária, à semelhança do que aconteceu com Pierre Francois Olive Rayer, na França.

Trabalhos sobre depósitos de gordura na urina foram desenvolvidos por Sir Georg Johnson [1816-1896], eminente médico inglês, que publicou, em 1846, o livro *On the Minute Anatomy and Pathology of Bright's Disease of the Kidney and on the Relation of the Renal Disease to those Diseases of the Liver, Heart and Arteries with Which it is Associated*, com suas considerações iniciais sobre a presença de gordura em rins de pacientes nefróticos, apesar desse quadro já ter sido previamente relatado na literatura da época. De qualquer forma, a ideia de um tipo gorduroso de nefrite parenquimatosa degenerativa ganhou mais tarde força com o uso de luz polarizada no sedimento urinário por Fritz Munk [1879-1945].

Contribuições importantes foram dadas por Henry Bence Jones [1813-18173], médico inglês que descobriu a proteinúria de cadeia leve e os cilindros urinários e foi capaz de correlacionar clinicamente a presença de cilindros, doença de Bright e albuminúria. Além disso, em seu livro de 1850, *On animal Chemistry in Its Application to Stomach and Renal Diseases*, discorreu, de forma elegante, sobre o papel da microscopia urinária na investigação de pacientes com proteinúria e hematuria.

Na segunda metade do século XIX, houve grande avanço tecnológico em todos os campos científicos e, particularmente, no âmbito das ciências médicas. Com relação à microscopia da urina, isso significou a introdução de objetivas apocromáticas, que reduziu ainda mais as aberrações cromáticas e aumentou a resolução e ampliação dos objetos. Além disso, houve a introdução do uso de centrífugas manuais para a produção de *pellets* de sedimento urinário e a aplicação de corantes biológicos, como o Sudan III. Com todo esse desenvolvimento metodológico, novos elementos urinários foram sendo descritos. A evolução do conhecimento sobre as alterações fisiopatológicas foi também permitindo o estabelecimento de melhores correlações com a clínica e a definição dos processos urinários em amplo espectro de distúrbios.

Com relação à descrição de novos elementos, Frerichs, em 1854, descreveu novos cristais de leucina e tirosina encontrados por ele em pacientes com atrofia hepática aguda. O médico inglês Lionel Beale [1829-1906] descreveu, no final da década de 1860, cilindros mucosos que eram produzidos na ausência da albumina. Beale também descreveu os cristais de "colesterina" na urina de pacientes com degeneração gordurosa dos rins e relatou as alterações microscópicas em pacientes com câncer urinário. Em 1870, o médico alemão Louis Thomas [1838-1907] descreveu "cilindroides" que representavam elementos alongados, parcialmente semelhantes aos cilindros. George Harley [1829-1896], médico escocês, em 1872, descreveu a morfologia peculiar de um eritrócito urinário na doença de Bright.

Em decorrência da profusão de informação acerca do exame de urina, um grande número de material técnico e educativo foi sendo editado. Nesse sentido, pode-se ressaltar o trabalho de Lionel Beale, que publicou vários livros, textos e tabelas e realizou diversos cursos para o ensino prático da urinálise. James Tyson, médico anatomista norte-americano, também publicou, em 1875, o tratado *Guide to Practical Examination of Urine*, que representou um dos mais completos guias para o exame macroscópico e

microscópico do sedimento urinário. William Roberts [1830-1899], médico fisiologista inglês, deu, igualmente, importante contribuição, publicando uma série de livros, manuais e atlas de exame de urina de grande difusão na comunidade médica europeia.

Com a evolução das técnicas fotográficas nessa segunda metade do século XIX, tecidos e secreções corporais passaram a ser também fotografados, determinando uma maior qualidade das imagens, que inicialmente eram obtidas a partir de desenhos esquemáticos, o que contribuiu enormemente para o desenvolvimento da própria microscopia clínica. Assim, um grande número de material ilustrado sobre o exame microscópico de urina foi editado, particularmente, em língua alemã. De forma geral, as imagens desses atlas eram produzidas de maneira extremamente cuidadosa, bem como sua impressão era feita empregando a moderna tecnologia de cromolitografia, disponível na época. Um dos primeiros materiais dessa série foi o atlas do médico e cirurgião austríaco Robert Ultzmann [1842-1889], publicado em 1871, em parceria com o professor de química médica Karl Berthold Hoffmann [1842-1922], intitulado *Atlas der physiologischen und pathologischen Harnsedimente*. Outros trabalhos publicados foram, em 1893, *Mikroskopie und Chemie am krankebett: Leifaden bei der klinischen Untersuchung und Diagnose* por Hermann Lenharz [1854-1910], em 1897, *Atlas der Mikroskopie am Krankenbette* por Alexander Peyer [1841-1914] e, em 1898, *Atlas der klinischen Mikroskope des Harnes* por Hermann Rieder [1858-1932], médico radiologista alemão que discutiu a origem e o significado da presença de glóbulos vermelhos na urina.

Contribuições italianas também foram significativas para a evolução da microscopia clínica e urinária. O médico e pesquisador em patologia geral e histologia Giulio Bizzozero [1846-1901], conhecido por descobrir a bactéria *Helicobacter pylori* e a função das plaquetas na coagulação sanguínea, publicou, em 1876, o *Manuale di microscopia clinica*, importante material para o treinamento de médicos microscopistas clínicos na Itália. Outro italiano, o médico Carlo Leopoldo Rovida [1844-1877], embora não tenha descoberto novos elementos, publicou estudos, entre as décadas de 1860 e 1870, sobre a natureza química dos cilindros, encontrando uma proteína desconhecida que ele designou como “cilindrina” e que mais tarde foi identificada como sendo a proteína de “Tamm-Horsfall”.

A doença neoplásica renal começou a ser abordada com os trabalhos seminais de Lionel Smith Beale. Em seu relatório de 1854, intitulado *Cancer Diagnosis in Urine*, ele reportou as alterações microscópicas e clínicas observadas no exame de urina de pacientes com doenças neoplásicas renais. Vilém Dusan Lambl [1842-1895], médico tcheco, foi o primeiro a diagnosticar, em 1856, um câncer de bexiga a partir de material esfoliativo urinário. Ilustrações de lesões neoplásicas de bexiga em sedimento urinário foram publicadas, em 1865, por Carl Nebauer e Julius Vogel, no tratado *A guide to the qualitative and quantitative analysis of urine*. Em 1895, Hermann Rieder publicou também um caso raro de neoplasia renal diagnosticado, através de exame de urina, em seu artigo denominado *Zur Diagnose de Neubildungen bei klinischmikroskopischen Untersuchungen von transsudaten*.

No século XX, uma sequência de importantes avanços técnicos trouxe para o exame de urina uma nova perspectiva e dimensão diagnóstica. Os microscópios ópticos foram sendo aperfeiçoados com novos tipos e conjuntos de lentes e com o acoplamento de máquinas fotográficas convencionais. A introdução de centrífugas eletro-mecânicas facilitou a preparação das amostras, impactando positivamente sua qualidade. O emprego

de novos corantes, melhorando o estudo do sedimento urinário e da morfologia celular, foi outro fator decisivo para a evolução da urinálise.

Ulrik Quensel [1863-1934], médico e professor sueco, demonstrou a utilidade do azul de metileno [cádmio-azul de metileno-Sudan III] no exame do sedimento de urina e na citologia oncótica urinária, em uma publicação de 1918, intitulada *Untersuchungen über die Morphologie des Harnsedimentes bei Krankheiten der Nieren und der Harnwege und über die Entstehung der Harnzylinder*.

O aprimoramento no campo da microscopia também ocorreu com a descrição da técnica de contraste de fase e subsequente invenção do microscópio de contraste de fase pelo físico holandês Fritz Zernike [1888-1966], na década de 1930. As vantagens da utilização da microscopia de contraste de fase sobre a microscopia de campo claro no exame de urina foram, posteriormente, descritas pelo médico nefrologista Robert Kark [1911-2002], em 1968, em sua publicação *Identification of elements of urinary sediment with phase contrast microscopy*.

O estudo clássico do sedimento urinário ganhou maior sistematização com o trabalho do médico escocês-americano Thomas Addis [1881-1949]. A partir da década de 1920, Addis examinou urinas de inúmeros pacientes com diferentes patologias renais, correlacionando os achados das análises do sedimento com as condições e evoluções clínicas dos indivíduos avaliados. Esse estudo culminou com a publicação, em 1948, do livro *Glomerular Nephritis: Diagnosis and treatment*. Addis também deu importantes contribuições no campo da hemostasia, hemofilia e nefrologia.

Um grande marco na citologia urinária ocorreu com os estudos realizados pelo médico citopatologista grego George Papanicolaou [1883-1962]. Em 1945, Papanicolaou publicou o artigo denominado *Urine Sediment Smears as a Diagnostic Procedure in Cancers of the Urinary Tract*, onde descreveu detalhadamente a obtenção e o processamento das amostras de urina para análise oncológica, além de apresentar um sistema de classificação em citologia urinária com níveis de malignidade que variavam de 1 a 5.

Aqui concluímos o longo percurso do exame de urina, que abrange mais de 8.000 anos de história, passando pela uroscopia, iniciada na Antiguidade, chegando até o exame microscópico dos séculos XIX e XX. No século XXI, o estudo da urina viu um progresso vertiginoso em vários âmbitos de sua análise, como a utilização de diversos biomarcadores e biologia molecular, emprego de sistemas semiautomatizados e automatizados com diferentes metodologias e a inclusão da tecnologia computacional e digital e internet. Somados a isso, novos parâmetros e classificações foram propostos, o que tem permitido a análise e a interpretação dos resultados de forma cada vez mais uniforme e assertiva.

BIBLIOGRAFIA

- Antic T, DeMay RM. The fascinating history of urine examination. *J Am Soc Cytopathol*. 2014; 3(2):103-107.
- Armstrong JA. Urinalysis in Western culture: a brief history. *Kidney Int*. 2007; 71(5):384-7.
- Cameron JS. A history of urine microscopy. *Clin Chem Lab Med*. 2015; 53 (Suppl 2): s1453-64.
- Eknoyan G. Looking at the urine: the renaissance of an unbroken tradition. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49(6):865-72.
- Kampmann J & Ann-Kathrine Schou Teglgård AKS. Urininspektionens historie fra uroskopi til urinanalyse. *Ugeskr Læger* 2017;179 (50): V69574.
- Magiorkinis E, Diamantis A. The fascinating story of urine examination: From uroscopy to the era of microscopy and beyond. *Diagn Cytopathol*. 2015; 43 (12): 1020-36.
- Voswinkel P. From uroscopy to urinalysis. *Clin Chim* 2000; 297 (1-2): 5-16.