

Análise comparativa de duas metodologias para a identificação de cilindros hemáticos urinários

Comparative analysis of two methodologies for the identification of urinary red blood cell casts

Autores

Carmen Antonia Sanches Ito¹
Roberto Pecoits-Filho²
Larissa Bail¹
Mônica Arcoverde Wosiack¹
Danieli Afinovicz¹
Aline Borsato Hauser³

¹Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG.

²Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUC/PR.

³Universidade Federal do Paraná – UFPR.

Data de submissão: 17/05/2011

Data de aprovação: 13/07/2011

Correspondência para:

Aline Borsato Hauser
Rua Prefeito Lothario Meissner, 632
Universidade Federal do Paraná – Sede Botânico – Jardim Botânico
Curitiba – PR – Brasil
CEP 80210-170
E-mail: alinehauser@ufpr.br

Suporte financeiro:
UEPG

O referido estudo foi realizado no Laboratório Universitário de Análises Clínicas da UEPG.

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

RESUMO

Introdução: A presença de hemácias dismórficas na urina é um forte indicativo da origem glomerular do sangramento, sendo uma ferramenta importante no diagnóstico de glomerulonefrites. Os cilindros hemáticos geralmente acompanham as hemácias dismórficas, sendo também fortes indicadores de hematúria glomerular, embora não sejam encontrados com frequência no exame parcial de urina. **Objetivo:** Comparar duas técnicas de concentração de amostras em uma série de exames de urina com hematúria dismórfica. **Material e Métodos:** Foram selecionadas 249 amostras com hematúria dismórfica a partir de 4.277 amostras de urina de rotina. As amostras foram processadas utilizando-se duas técnicas: a convencional e a de concentração. O percentual de identificação dos cilindros hemáticos foi comparado de acordo com a metodologia utilizada. **Resultados:** A presença de cilindros hemáticos pela técnica de concentração foi estatisticamente maior (52,6%) em comparação com a positividade pela metodologia convencional (8,4%) ($p < 0,001$). **Discussão e Conclusão:** Sugere-se que a técnica convencional não concentrou suficientemente a amostra de urina e os cilindros hemáticos ficaram no sobrenadante, sendo descartados. A utilização da técnica de concentração aumentou a sensibilidade técnica para a pesquisa dos cilindros hemáticos. Portanto, a técnica de concentração, associada à presença de hemácias dismórficas, mostrou-se útil para aumentar a concordância dos dois parâmetros laboratoriais para a detecção da hematúria de origem glomerular como auxílio diagnóstico das glomerulopatias, importante causa de doença renal crônica. **Palavras-chave:** Sedimento urinário. Dismorfismo hemático. Cilindros hemáticos. Hematúria glomerular. Glomerulonefrite.

ABSTRACT

Introduction: Dysmorphic red blood cells (RBCs) in the urine are a strong indicator of a glomerular bleeding source. RBC casts, which while generally following RBC dysmorphism are not frequently seen on routine urinalysis, are also important indicators of glomerular hematuria. **Objective:** This study tested the superiority of a urine concentration technique (CT) over the standard method (SM) for RBC cast identification in a group of patients suspected of glomerular hematuria. **Material and methods:** Of a total of 4,227 routine urinary samples, 249 with dysmorphic hematuria were selected. The samples were processed according to two techniques: standard method (SM) and concentration technique (CT). The percentages of RBC cast identification according to each method were compared. **Results:** The CT showed a higher rate of RBC casts (52.6%) compared to the SM (8.4%) ($p < 0.001$). **Discussion and Conclusion:** We suggest that the SM did not sufficiently concentrate the urine sample, the RBC casts remaining in the supernatant and being discarded. The CT increased the sensitivity of the RBC cast yield. The CT, associated with the presence of RBC dysmorphism, was useful to increase the agreement of the two parameters used for identification of glomerular-based bleeding and the diagnosis of glomerular diseases, important causes of chronic kidney disease. **Keywords:** Urinary sediment. Dysmorphic red blood cells. Red blood cell casts. Glomerular hematuria. Glomerulonephritis.

INTRODUÇÃO

A presença de hemácias dismórficas na urina é um forte indicativo da origem glomerular do sangramento, sendo uma ferramenta importante no diagnóstico das glomerulonefrites. Adicionalmente, a presença de cilindros hemáticos na urina de pacientes com hematúria dismórfica está associada diretamente à origem glomerular do sangramento; assim, a determinação de apenas um cilindro hemático é suficiente para indicar a origem glomerular da hematúria.^{1,2} Como as glomerulopatias representam uma doença renal potencialmente progressiva, ferramentas que aumentem a possibilidade de suspeita diagnóstica são importantes na prevenção da doença renal crônica (DRC).^{3,4}

A presença de hemácias em quantidades anormais no exame de urina é um achado relativamente comum na prática laboratorial e determinar a sua origem facilita a identificação do local do sangramento no trato urinário. Inicialmente, além da história clínica e do exame físico do paciente, pode-se dispor da avaliação laboratorial da hematúria por meio da análise da morfologia das hemácias.

A partir da década de 1970, Birch e Farley⁵ idealizam um método para determinar a origem da hematúria, que é atualmente adotado na grande maioria dos laboratórios de análises clínicas. Na década de 1990, surgiram alguns trabalhos como os de Kohler *et al.* e Tomita *et al.*,^{6,7} que buscaram padronizar os critérios utilizados para classificar as hemácias dismórficas. Apesar desses avanços, métodos complementares na identificação de cilindros hemáticos podem aumentar a sensibilidade para o diagnóstico das glomerulopatias, visto que a urina, por ser uma suspensão coloidal, pode apresentar alguns elementos urinários no sobrenadante após a centrifugação, os quais não serão visualizados no sedimento urinário,⁸ justificando o baixo percentual de cilindros hemáticos em amostras de urina com hematúria.²

A hipótese deste trabalho é que a baixa porcentagem de identificação desses cilindros seja decorrente da concentração insuficiente realizada na técnica convencional de análise da urina.

OBJETIVO

Comparar as duas técnicas de análise de amostras, convencional e concentração, em uma série de exames de urina com hematúria dismórfica.

MÉTODOS

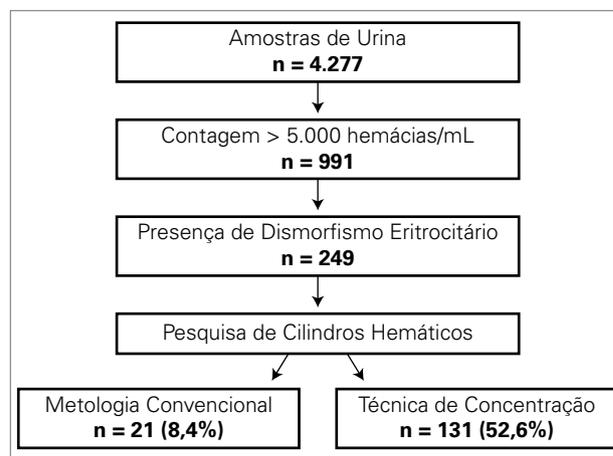
Este trabalho avaliou amostras de urina de pacientes encaminhados por múltiplas indicações médicas, sem suspeita de glomerulopatia, na rotina do Laboratório

Universitário de Análises Clínicas (LUAC), na Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). Foram analisadas 4.277 amostras de urina, coletadas conforme instrução para parcial de urina. O critério para definição de hematúria foi contagem de hemácias superior a 5.000/mL. Após sedimentoscopia, foram selecionadas 991 amostras com hematúria para a pesquisa de dismorfismo e de cilindros hemáticos.

O dismorfismo hemático foi determinado nas 991 amostras selecionadas segundo as características citadas por Birch e Farley,⁵ que consideram dismorfismo hemático a presença de mais de três populações diferentes de células e, quando acima de 80%, indica que a hemorragia é glomerular. A pesquisa foi realizada sob microscopia de campo claro.⁹ Das 991 amostras analisadas, 249 apresentaram dismorfismo hemático e foram analisadas para a pesquisa de cilindros hemáticos pela metodologia convencional (MC) e técnica de concentração (TC), conforme Quadro 1.

Rotineiramente, a MC utiliza 10 mL de urina centrifugada em baixa rotação (força relativa de centrifuga de 400 g) por cinco minutos. A urina é concentrada 1:10, retirando-se 9,0 mL de sobrenadante, restando 1,0 mL de sedimento para ser analisado em câmara de Neubauer para a pesquisa e contagem dos elementos urinários, como cilindros hemáticos. Na TC, após a análise das amostras pela MC, aquelas que apresentaram hematúria dismórfica foram submetidas a uma etapa posterior, que consiste em acrescentar mais 10 mL de urina ao tubo cônico inicial e centrifugar a uma força relativa de centrífuga de 2.000 g por dez minutos, ou seja, concentrando a urina a 1:100, considerando-se que foi utilizado 0,2 mL de sedimento para um volume final de 20 mL.

Quadro 1 ESQUEMA PARA A CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS COM DISMORFISMO HEMÁTICO E PESQUISA DE CILINDROS HEMÁTICOS



Na sequência, após desprezar o sobrenadante, realizou-se a pesquisa de cilindros inclusive hemáticos, observando-se o sedimento entre lâmina e lamínula em microscopia óptica sob aumento de 400 X. O resultado foi expresso em tipo e número de cilindros por preparação (p/p) após percorrer toda a extensão do sedimento utilizado. Foram classificados como cilindros hemáticos aqueles com hemácias em seu interior (cilindros hemáticos e mistos de outras células e hemácias) e aqueles com hemoglobina (cilindros hemoglobínicos), conforme Figura 1. Este foi sempre associado à presença de outros cilindros hemáticos, visto que sozinhos podem representar hemoglobinúria, mioglobulinúria ou presença de outros pigmentos semelhantes.

A análise estatística foi realizada por meio do teste do χ^2 .

RESULTADOS

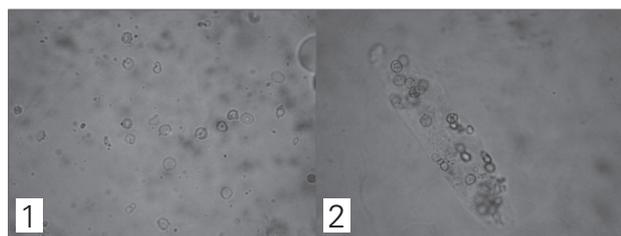
Num total de 4.277 amostras de urinas processadas, 991 (23,2%) apresentaram hematúria na sedimentoscopia, com contagem de hemácias superior a 5.000 por mL. As mulheres apresentaram uma taxa de prevalência de hematúria maior (25,4%) em relação aos homens (16,7%) ($p < 0,001$); das amostras com hematúria, 249 (25,6%) foram classificadas como

hematúria dismórfica pelo critério de Birch e Farley,⁵ sendo que neste grupo não se observou diferença estatisticamente significativa na prevalência de hematúria dismórfica entre os gêneros (Tabela 1).

A contagem de hemácias foi dividida em faixas que variaram de 5.000 a 100.000 por mL. A maior porcentagem das amostras encontra-se na faixa entre 5.000 a 20.000 hemácias por mL, sendo que apenas 4,4% das amostras apresentaram contagem superior a 100.000 hemácias por mL e foram classificadas como hematúria macroscópica (Figura 2). A porcentagem das amostras com hematúria dismórfica variou conforme a faixa etária, sendo que os pacientes maiores do que 60 anos, quando comparados aos pacientes menores do que 40 anos e entre 40 e 60 anos, apresentaram diferença estatística ($p = 0,04$ e $p = 0,02$, respectivamente), enquanto que os pacientes maiores do que 40 anos e entre 40 a 60 anos não apresentaram diferença estatística, conforme o valor de $p = 0,78$ (Figura 3).

As 249 amostras que apresentaram hematúria dismórfica são submetidas às duas técnicas para a pesquisa de cilindros hemáticos: MC e TC. A MC apresentou pesquisa positiva em 8,4% ($n = 21$) dos pacientes, enquanto que a TC em 52,6% ($n = 131$) das amostras analisadas ($p < 0,001$) (Figura 4).

Figura 1. Hemácias dismórficas e cilindros hemáticos encontrados nas amostras analisadas.



1: hemácias dismórficas; 2: cilindro hemático.

Figura 2. Número de amostras com hematúria dismórfica em relação à contagem total de hemácias por mL.

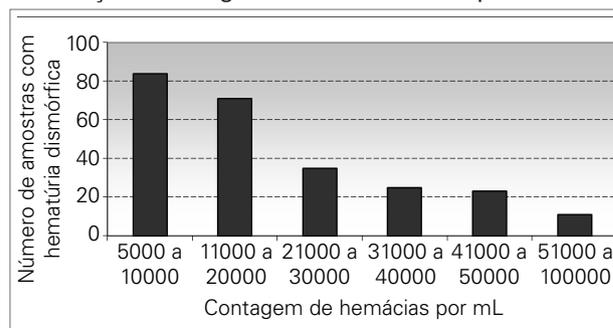


Figura 3. Número de amostras com hematúria dismórfica por faixa etária.

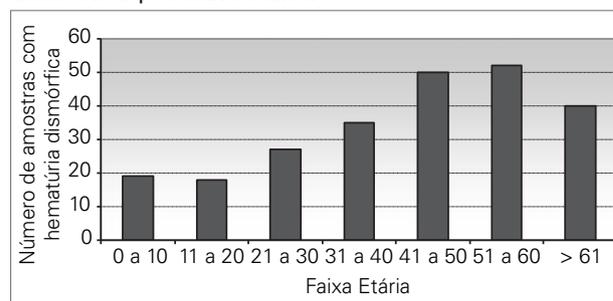
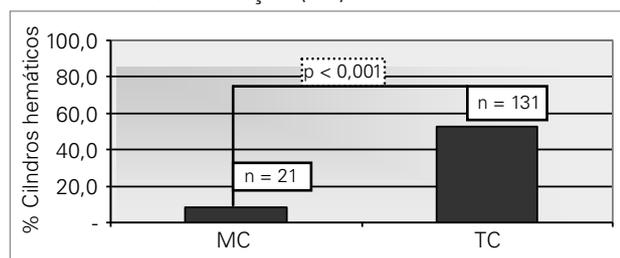


Tabela 1

NÚMERO E PERCENTUAL DE AMOSTRAS DE EXAME PARCIAL DE URINA POR GÊNERO E PRESENÇA DE HEMATÚRIA GERAL OU HEMATÚRIA DISMÓRFICA

Número de amostras	Homens	Mulheres	Total
Parcial de Urina	1.086	3.191	4.277
Hematúria geral	180 (16,7%)	811 (25,4%)	991 (23,2%)
Hematúria dismórfica	56 (5,2%)	193 (6,0%)	249 (5,8%)

Figura 4. Porcentagem de cilindros hemáticos encontrados pela Metodologia Convencional (MC) e Técnica de Concentração (TC).



DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A partir de meados da década de 1970, Birch e Farley⁵ idealizaram um método para determinar a origem da hematúria. Desse período em diante surgiram outros estudos comprovando a importância da morfometria das hemácias presentes na urina. Contudo, surgiram divergências em relação aos valores limites que deveriam ser seguidos, uma vez que esses variaram entre os trabalhos realizados. Em 1991, na tentativa de contornar este problema, Hans Kölher *et al.*⁶ classificaram as hemácias em nove tipos e observaram que os acantócitos e codócitos eram células frequentemente relacionadas com hematúria associada às glomerulopatias, apresentando um valor mínimo de 5%. Porém, a ausência dessas não exclui os glomérulos como fonte da hematúria, indicando que este marcador apresenta alta especificidade, mas baixa sensibilidade.

No ano seguinte, Tomita *et al.*⁷ fizeram uma nova classificação das hemácias urinárias, com o objetivo de padronizar as formas dismórficas para evitar a variabilidade entre os observadores. As hemácias foram divididas em cinco tipos urológicos ou não-glomerulares (N1, N2, N3, N4 e N5) e cinco tipos glomerulares (G1, G2, G3, G4 e G5), com suas respectivas formas fantasmas, ou seja, hemácias com perda de hemoglobina. As células G1 assemelham-se aos acantócitos e são consideradas muito específicas. Sendo assim, apenas 1% dessas células indica que a hemorragia é glomerular. Quando não estão presentes células G1 ou estão em quantidade menor do que 1%, pode ser feita a detecção de células G total e o valor mínimo passa a 15%.

Mesmo utilizando esses critérios, algumas vezes a análise é inconclusiva e torna-se necessário associar outros parâmetros, como a presença de cilindros hemáticos.¹⁰ Em adição, a avaliação do dismorfismo hemático urinário em quase todos os trabalhos é realizada em microscopia de contraste de fase, metodologia não-disponível na maioria dos

laboratórios de análises clínicas, assim como a automação em uroanálise.^{8,11}

De uma forma geral, a prevalência de hematúria depende da população estudada e pode variar de 1 a 22% ou mais, sendo que os pacientes do sexo masculino acima de 50 anos de idade apresentam os maiores índices de hematúria associados às doenças urológicas graves como neoplasias.¹²⁻¹⁵ No presente estudo, encontrou-se um índice de hematúria de 23,2% (n = 991) para a população geral. Quando foram avaliadas somente as amostras com hematúria dismórfica (n = 249), o índice encontrado foi de 5,8%.

As mulheres apresentaram um maior índice de hematúria geral, como constatado em outros estudo.¹⁶ Porém, quando era avaliado somente a hematúria dismórfica, não observou-se diferença significativa entre os gêneros. Esse fato pode ser explicado pela presença de vários fatores interferentes que não foram excluídos no primeiro grupo, como infecção do trato urinário, contaminação por fluxo menstrual e secreção vaginal. Esses fatores foram excluídos pela pesquisa e seleção das amostras com hemácias dismórficas.

Em relação à faixa etária, o presente estudo mostrou que 59,8% das amostras (n = 149) foram de pacientes com idades inferiores a 50 anos, contrariando dados de outras pesquisas que dizem que a hematúria microscópica é rara antes dos 50 anos.¹⁶ Tal fato serve de alerta para a investigação precoce das prováveis doenças glomerulares em pacientes mais jovens, segunda causa de DRC no Brasil.¹⁷ Além disso, Schroder¹⁶ já alertava a importância da investigação de hematúria microscópica, representada por 95,6% das amostras do estudo. Na Figura 3 foram consideradas as amostras com hematúria (n = 991) e analisou-se estatisticamente a presença de hematúria dismórfica entre as faixas etárias < 40, entre 40 a 60 e > 60 anos, mostrando que não houve diferença estatística entre 40 a 60 anos e > 60 anos, e, por outro lado, que houve diferença estatística entre os pacientes > 60 anos e os demais. Provavelmente, essa situação decorre do aumento do número de hematúria de causa não-glomerular provocada por outras causas como prostatites, problemas urológicos, neoplasias ou outras situações mais comuns em pacientes > 60 anos.

Assim sendo, a hematúria pode estar relacionada a processos nefrológicos ou urológicos. Diante da confirmação de uma hematúria, deve-se fazer a investigação da origem do sangramento, que, do ponto de vista da uroanálise, baseia-se em parâmetros como a determinação da presença de dismorfismo hemático e de cilindros hemáticos. Outras alterações como

proteinúria, glicosúria e presença de outros tipos de cilindros patológicos também auxiliam.

Vários autores relatam a dificuldade em determinar um ponto de corte para caracterizar a hematúria glomerular. Na tentativa de melhorar a especificidade, Köhler e Tomita^{6,7} demonstraram a importância de morfologias específicas, como acantócitos, codócitos e as células G1, na determinação do dismorfismo. Infelizmente, a baixa sensibilidade deixa de fora uma série de casos sem indicação da origem. Na tentativa de auxiliar a determinação da origem da hematúria, além do dismorfismo, pode-se associar a presença de cilindros hemáticos, os quais, apesar de algumas vezes estarem associados a causas não-glomerulares de sangramento, são fortes indicadores desse sítio.¹⁶

Normalmente, os cilindros hemáticos não são visualizados com frequência no dia a dia do setor de uroanálise.¹⁸ Acredita-se que tal fato se deve à realização da concentração insuficiente das amostras pela MC. Este trabalho propôs realizar a TC para pesquisa desse elemento nas amostras com hematúria dismórfica.

Este estudo utilizou os critérios de Birch e Farley⁵ e classificou 25,1% das amostras (n = 249) como hematúria dismórfica das 991 amostras iniciais com hematúria geral. A presença de células específicas como codócitos, acantócitos ou células G1 foi investigada, mas considerando-se que nem sempre essas estruturas se encontram presentes, os principais critérios utilizados foram as alterações na forma e no tamanho das hemácias. A pesquisa de cilindros hemáticos foi realizada em todas as amostras com hematúria dismórfica em paralelo pela MC e pela TC. Na MC, a positividade foi de 8,4% (n = 21). Na TC, as 228 urinas negativas pela MC foram submetidas à TC, na qual a sedimentoscopia foi reprocessada em alta rotação por tempo maior, visando uma maior concentração dos elementos urinários. A positividade pela TC foi de 52,6 % (n = 120), o que resultou numa melhora significativa na positividade para cilindros hemáticos ($r < 0,001$), como pode ser visto na Figura 4.

Assim, a TC se mostrou efetiva nesta pesquisa, aumentando a sensibilidade técnica na pesquisa dos cilindros hemáticos. É importante citar que os cilindros não sofreram lise no processo de centrifugação em alta rotação (2.000 g), ao contrário do que se observa na literatura, na qual recomenda-se a realização da sedimentoscopia processada em menor rotação (400 g) ou urina não-centrifugada.^{15,11} Esse resultado foi observado com outros tipos de cilindros como hialinos, granulados, epiteliais, leucocitários, graxos e céreos, que apareceram na microscopia realizada após a TC.

Esses dados apontam para a possibilidade de ter sido criado um mito sobre a degeneração dos cilindros pela centrifugação da urina. Tal conceito sobre a destruição de elementos urinários no momento da centrifugação tem sido amplamente aceito na área laboratorial; no entanto, esses dados mostram que esse conceito não é válido quando se trata de cilindros. Não se pode inferir sobre a existência de glomerulopatias na população estudada, mas com certeza pode-se afirmar que a utilização de uma TC aumenta a positividade para cilindros hemáticos.

A população deste estudo foi composta de amostras aleatórias e sem especificação de suspeita de glomerulopatias ou investigação laboratorial da origem da hematúria, ou seja, a população foi constituída de pacientes atendidos em unidades básicas de saúde, as quais devem receber atenção diante de tais alterações para evitar que o acesso ao nefrologista ocorra num momento tardio, ou seja, nos estágios avançados da DRC quando a diálise se faz necessária. Apesar da ausência de estudos epidemiológicos sobre a ocorrência de doenças glomerulares no Brasil, estudos recentes¹⁹ têm demonstrado que ocupam o segundo lugar nas causas de insuficiência renal crônica terminal no Brasil. Estes dados mostram a importância de referenciar para o nefrologista a presença de cilindros hemáticos,¹⁸ sendo que, atualmente, é consenso que o diagnóstico e encaminhamento adequado dos pacientes com hematúria devem ser iniciados no contexto dos cuidados primários, visando à detecção precoce de anomalias urológicas ou nefrológicas.^{20,21}

Em termos de controle de qualidade laboratorial, deve-se considerar que outras dificuldades podem surgir, tais como a variação metodológica entre diversos laboratórios ou entre os profissionais que executam o exame. Portanto, deve-se dar mais atenção para a realização do parcial de urina de forma padronizada e repensar novas formas de detectar os marcadores de doença renal. Enquanto outras metodologias não forem viáveis, sugere-se utilizar a TC associada ao dismorfismo hemático em serviços voltados para a avaliação das doenças renais e em laboratórios em geral como coadjuvantes no esclarecimento da origem de hematúria já comprovada.

Portanto, o presente trabalho pretende abrir perspectivas para o estudo de novas formas de detecção precoce de doenças renais por meio da uroanálise. Conclui-se que a TC para a pesquisa de cilindros hemáticos deve estar associada à presença de dismorfismo no exame de rotina de urina para comprovar a origem glomerular da hematúria.

REFERÊNCIAS

1. Abreu PF, Requião-Moura LR, Sesso R. Avaliação diagnóstica de hematúria. *J Bras Nefrol* 2007;29:158-63.
2. Rizzoni G, Braggion F, Zacchello G. Evaluation of glomerular and nonglomerular hematuria by phase-contrast microscopy. *J Pediatr* 1983;103:370-4.
3. Margulis V, Sagalowsky AI. Assessment of hematuria. *Med Clin North Am* 2011;95:153-9.
4. Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LF. *Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento*. Porto Alegre: Artmed; 2006.
5. Birch DF, Fairley KF. Haematuria: glomerular or non-glomerular? *Lancet* 1979;2:845-6.
6. Kohler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia: a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991;40:115-20.
7. Tomita M, Kitamoto Y, Nakayama M, Nakayama M, Sato T. A new morphological classification of urinary erythrocytes for differential diagnosis of glomerular hematuria. *Clin Nephrol* 1992;37:84-9.
8. Hannemann-Pohl K, Kampf SC. Automation of urine sediment examination: a comparison of the Sysmex UF-100 automated flow cytometer with routine manual diagnosis (microscopy, test strips, and bacterial culture). *Clin Chem Lab Med* 1999;37:753-64.
9. Dinda AK, Saxena S, Guleria S, Tiwari SC, Dash SC, Srivastava RN, *et al.* Diagnosis of glomerular haematuria: role of dysmorphic red cell, G1 cell and bright-field microscopy. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:203-8.
10. Rizzoni G. Evaluation of glomerular and nonglomerular hematuria by phase-contrast microscopy. *J Pediatr* 1983;103:370-4.
11. Venkat Raman G, Pead L, Lee HA, Maskell R. A blind controlled trial of phase-contrast microscopy by two observers for evaluating the source of hematuria. *Nephron* 1986;44:304-8.
12. Bastos MG, Martins GA, de Paula RB. Diagnóstico diferencial nas hematúrias. *J Bras Nefrol* 1998;20:425-40.
13. Grossfeld GD, Wolf JS Jr, Litwan MS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, *et al.* Asymptomatic microscopic hematuria in adults: summary of the AUA best practice policy recommendations. *Am Fam Physician* 2001;63:1145-54.
14. Messing EM, Young TB, Hunt VB, Emoto SE, Wehbie JM. The significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old: findings of a home screening study using urinary dipsticks. *J Urol* 1987;137:919-22.
15. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ 3rd. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA* 1998;256:224-5.
16. Schroder FH. Microscopic haematuria. *BMJ* 1994;309:70-2.
17. Kirsztajn GM. A campanha nacional de prevenção de doenças renais. *J Bras Nefrol* 2006;28:2-3.
18. McDonald MM, Swagerty D, Wetzel L. Assessment of microscopic hematuria in adults. *Am Fam Physician* 2006;73:1748-54.
19. Alves MAR. Propedêutica das Glomerulopatias. In: Barros RT, Alves MAR, Kirztajn GM, Sens YAS, M Dantas. *Glomerulopatias: Patogenia, Clínica e Tratamento*. 2ª ed. São Paulo: Editora Sarvier, 2006. v. 01. 480 p.
20. Patel JV, Chambers CV, Gomella LG. Hematuria: etiology and evaluation for the primary care physician. *Can J Urol* 2008;15:54-61.
21. Shen X. Diagnostic algorithm for the evaluation of hematuria. *J Am Acad Nurse Pract* 2010;22:186-91.