

Litíase Renal

BARRETO, Genesson [\[1\]](#)

BARRETO, Genesson. **Litíase Renal**. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 2, Ed. 01, Vol 1. pp 192-219, Abril de 2017. ISSN 2448-0959

1. INTRODUÇÃO

1.1. Contexto Histórico

A existência de pedras nos rins foi primeiro relatado há milhares de anos, e a litotomia é um dos primeiros procedimentos cirúrgicos conhecidos para a remoção de pedras. Sabe-se, por exemplo, da existência de relatos de 1901 sobre uma pedra descoberta na bacia de uma múmia egípcia antiga que foi datada de 4.800 a.C.; e textos médicos da antiga Mesopotâmia, Índia, China, Pérsia, Grécia e Roma já mencionavam doença calculosa. Tanto que parte do juramento de Hipócrates sugere que cirurgiões já utilizavam de tal prática na Grécia antiga: “Não praticarei a talha, mesmo sobre um calculoso confirmado; deixarei essa operação aos práticos que disso cuidam”. Percebe-se assim que o tratado médico romano de Medicina por Aulus Cornelius Celsus continha uma descrição de litotomia, e este trabalho serviu de base para este procedimento até o século XVIII. (JUNIOR, *et al.*, 2010)

Novas técnicas de litotomia começaram a surgir a partir de 1520, mas a operação permaneceu arriscada. Mais tarde Henry Jacob Bigelow popularizou a técnica de litholapaxy em 1878 e a taxa de mortalidade caiu de cerca de 24% para 2,4%. No entanto, outras técnicas de tratamento continuavam a produzir um alto nível de mortalidade, especialmente entre os pacientes de urologistas inexperientes. A litíase era um grande problema de saúde pública uma vez que a única opção terapêutica a ser utilizada era a cirurgia, e esta podia ter como consequência para os doentes a destruição renal. Em 1980, Dornier MedTech introduziu as ondas de choque extracorpóreas (litotrição extracorpórea) para quebrar as pedras através de impulsos acústicos e esta técnica tem vindo desde então em uso generalizado. Somado a isto, o desenvolvimento da endoscopia urológica simplificaram a abordagem terapêutica da litíase, tornando-a menos agressiva e com morbidade e mortalidade menores. (GOMES, *et al.*, 2005)

Pessoas famosas que tiveram pedra nos rins incluem Napoleão I, Napoleão III, Pedro o grande, Louis XIV, George IV, Oliver Cromwell, Lyndon, Benjamin Franklin, Michel de Montaigne, Francis Bacon, Isaac Newton, Samuel Pepys, William Harvey, Herman Boerhaave e Antonio Scarpa. (JUNIOR, *et al.*, 2010)

1.2. Epidemiologia

A prevalência e a incidência de pedra nos rins tem sido relatada como crescente por todo o mundo. O conjunto de evidências sugerem que a prevalência e a incidência de pedras nos rins está crescendo globalmente. Esse crescimento é perceptível entre sexo, raça e idade. Mudanças nas práticas alimentares e o aumento da temperatura global podem ser classificados como os principais agentes indutores da nefrolitíase. (PETROIANU *et al.*, 2001)

1.2.1. Prevalência

Globalmente, sua presença é estimada de 2% a 3% da população geral, podendo-se afirmar que, aos 70 anos de idade, 12% das pessoas apresentaram pelo menos um episódio de litíase. (ROMERO, *et al.*, 2010)

Nos Estados Unidos, o total de prevalência de pedras nos rins foi analisado de 1964 a 1972 e se estabilizou a partir da década de 1980. Outros países com crescimento na prevalência e incidência dessa doença incluem Alemanha, Espanha e Itália. Dados regionais de Milão documentam um aumento na prevalência de pedras nos rins. Somente na Escócia houve um considerável decréscimo na prevalência de 3,83% e 1977 para 3,5% em 1987. (ROMERO, *et al.*, 2010).

Os países que datam os dados de prevalência nas décadas de 1980 e 1990 mostram dados de prevalência de 3,25% em 1980 e 5,64% na década de 1990. A mais alta prevalência diante de todos estes dados foi observada em trabalhadores que tem contato com urânio (18,5%) e em adultos na Tailândia (16,9%). (ROMERO, *et al.*, 2010)

Tabela 1

| Country | Year | Population | Incidence (Affected Individuals/100,000) |
|---------------|------|-------------|---|
| United States | 1971 | All | 122 |
| | 1977 | All | 208 |
| | 1978 | All | 164 |
| | 2000 | Age 18-65 y | 116 |
| Germany | 1979 | Age > 14 y | 120 |
| | 2000 | Age > 14 y | 720 |
| Japan | 1965 | All | 54.2 |
| | 1971 | All | 58.6 |
| | 1975 | All | 56.4 |
| | 1980 | All | 55.7 |
| | 1985 | All | 62 |
| | 1990 | All | 58.4 |
| | 1995 | All | 68.9 |
| | 2005 | All | 114.3 |
| Spain | 1977 | All | 810 |
| | 1980 | All | 500 |
| | 1984 | All | 270 |
| Sweden | 1954 | All | 130 |
| | 1969 | All | 200 |

Tabela 2

Table 3
Reported Regional Kidney Stone Prevalence Rates
per Country and Year

| Region | Year | Population | Prevalence |
|-------------------------|------|-------------------------|------------|
| Buenos Aires, Argentina | 1998 | Age \geq 19 y | 5.14% |
| | 1998 | All | 3.96% |
| Thebes, Greece | 2005 | Age \geq 14 y | 15.2% |
| Iceland | 1991 | All | 3.9% |
| Milan, Italy | 1986 | Age \geq 25 y | 5.9% |
| | 1998 | Age \geq 25 y | 9.0% |
| Northeast Thailand | 1997 | Age 17-80 y | 16.9% |
| Seoul, Korea | 1998 | Age 40-79 y | 5.0% |
| Balearic Islands, Spain | 1990 | All | 14.3% |
| Hellin, Spain | 1996 | All | 0.26% |
| Taiwan, China | 2002 | All | 9.6% |
| Eastern Tennessee | 1986 | Uranium-exposed workers | 18.5% |

Tabela 3

1.2.2. Incidência

Nos Estados Unidos, o total de incidência cresceu de 1971 até 1978. No ano de 2000, a incidência de 1116/100.000 foi datada entre 18 a 64 anos de idade em dois grandes grupos. Esta incidência é significativamente alta, maior que a de outros períodos. Alguns estudos feitos em Manchester mostraram uma alta incidência de 1950 a 1990 com estabilização em 2000. No Japão, a incidência de pedra nos rins dobrou num período de 40 anos em ambos os sexos. Esse crescimento foi proeminente nos últimos 10 a 20 anos com taxas crescendo muito desde 1990 em homens e em mulheres, desde 1980. (ROMERO, *et al.*, 2010)

1.2.3. Sexo e Idade

Irã, Japão e os Estados Unidos tem incidência de pedras nos rins datadas e divididas por idade. As taxas de incidência datadas num grupo por idade o crescimento e a queda dos padrões de idade da população. (ROMERO, *et al.*, 2010)

A idade do pico de incidência foi semelhante entre estes países (entre 40 e 49 anos), exceto pra mulheres japonesas, cujo pico de incidência acontece entre 50 e 59 anos. A taxa de incidência atual é semelhante pra homens entre 40 e 49 anos nos Estados Unidos e Japão mas é menor no Irã. (ROMERO, *et al.*, 2010)

A prevalência de pedra nos rins tem crescido com o crescimento da idade no Irã, Islândia, Alemanha, Itália, Grécia, Turquia e Estados Unidos. Contudo, tem uma queda na prevalência nos italianos com idades menores que 60 anos. Na Coreia, a taxa de prevalência caiu com o envelhecimento dos homens mas cresceu em mulheres no pico de idade de 60 a 69 anos. Nos Estados Unidos, um estudo que aconteceu em 1976 até 1980, mostrou que a taxa de prevalência caiu das mulheres acima da idade de 59 anos e nos homens acima de 69, mas a partir das taxas de prevalência de 1991 continuou a crescer incluindo todas as faixas etárias. (ROMERO, *et al.*, 2010)

Mais homens têm pedras nos rins que as mulheres. As proporções de sexo observadas foram de 2,5:1 no Japão e 1.15:1 no Irã. Porém existem faixas etárias em alguns países que essa proporção é reversa, como observado na Alemanha na idade de 14 a 24 anos, em Milão na idade de 21 a 30 anos, de 60 a 79 na Coreia e de 20 a 29 nos Estados Unidos. Embora as mulheres demonstrem alta prevalência nestes casos, a diferença entre homens e mulheres ainda assim é muita. (ROMERO, *et al.*, 2010)

1.2.4. Raça

Os dados comparando comparando as diferenças entre as raças só foi possível nos EUA. A prevalência e incidência é mais alta em pessoas brancas, seguida de hispânicos, pessoas negras e asiáticos. Interessantemente, as pedras nos rins tiveram sua incidência dobrada em pessoas negras nos Estados Unidos em pessoas de 60 a 74 anos quando se compara o período de tempo de 1976 a 1980 e 1988 a 1994. Os homens brancos tiveram um crescimento na incidência da doença enquanto as mulheres tiveram uma queda nesta taxa. Independentemente da raça, o homem tem mais desta doença quando comparado a qualquer mulher da mesma raça. (ROMERO, *et al.*, 2010)

Gráfico 1

Três estudos publicados entre 1991 e 2003 examinaram a taxa de prevalência de pedra nos rins assintomáticos utilizando ultrassonografia e optando por objetos de estudo selecionados aleatoriamente. A taxa de pedras nos rins assintomáticas nos objetos de estudo foram de 3%, 2,1% e 2% respectivamente no Paquistão, Dinamarca e no Japão. (ROMERO, *et al.*, 2010)

A relação entre cálculo renal e cor da pele é um dos pontos interessantes que foram pouco estudados. A literatura mostra que a epidemiologia da nefrolitíase está relacionada à cor da pele e também a fatores genéticos e dietéticos. Os brasileiros são uma mistura de várias raças. Existem brancos provenientes de diferentes países europeus, a maioria deles de Portugal, Itália e Alemanha. Há ainda negros, descendentes de países da África Ocidental, principalmente de Angola, Moçambique e Nigéria. Um pequeno número de índios aborígenes também podem ser encontrados em diversas regiões. Mais de um terço da população brasileira é composta de uma mistura de várias raças e, por isso, é classificada como mestiça. Essa origem mesclada de nossa população dificulta uma análise por raça. Entretanto, uma classificação de acordo com a cor da pele é possível. (PETROIANU *et al.*, 2001)

1.3. Discussão e Conclusões

Está havendo um aumento da prevalência e incidência de pedra nos rins nos EUA e em outras partes do mundo. A causa destas mudanças ainda não são tão claras. A formação de pedras nos rins tem por causa

fatores genéticos e ambientais. Embora neste período tenha havido melhoras na produção de alimentos e o milho tenha se tornado alimento popular, o aumento no consumo de alimentos a base de amido e derivados do milho tem causado obesidade que é um dos fatores de risco pra formação de pedras nos rins. (ROMERO, *et al.*, 2010)

O impacto da modernização da agricultura bem observado atualmente, é refletido na epidemia de obesidade, especialmente nos EUA desde 1960. A obesidade nos adultos cresceu de 14,6% em 1971-1974 para 35,2% em 2005-2006. Uma tendência semelhante vista em crianças, foi o crescimento de 11% para 17,8% da categoria de sobrepeso no período de 2005 a 2006. O consumo de *fastfoods* e a alta quantidade frutose na composição do milho foram os responsáveis por esta epidemia. Nos Estados Unidos, a porcentagem de alimentos *fastfoods* consumidos foi de 9.6% to 23.5% entre o período entre 1977 e 1996. Essas mudanças na dieta foram observadas em outros países também, como China, Rússia e Filipinas. O alto consumo de frutose é apontado como um dos fatores de risco desta doença. (ROMERO, *et al.*, 2010)

Outros fatores de risco são a diminuição do consumo de fluidos e de cálcio, o crescimento do consumo de oxalatos. O crescimento do consumo de sódio e de proteína animal são fatores de riscos equivocados. Porém, a redução de sódio e de proteína animal associado a uma dieta normal de cálcio atenua a produção de pedras nos rins. (ROMERO, *et al.*, 2010)

As mudanças globais são outro fato de risco altera as taxas de produção de pedras nos rins. O aquecimento global é um fenômeno legítimo e existem estudos que comprovaram a associação entre altas temperaturas e aumento da taxa de formação de pedras nos rins. Dois estudos recentes mostraram que o relacionamento temporal a altas temperaturas e as pedras nos rins. Eles compararam o tempo de soldados norte americanos no Kuwait e o tempo que desenvolveram cólicas renais no hospital militar. Estes estudos reportam o tempo de exposição e as manifestações clínicas dos sintomas em um dado tempo. (ROMERO, *et al.*, 2010)

Dito isto, este seminário visa apurar a visão de todos à cerca da litíase renal em seus mais amplos aspectos, visto que o corpo de evidências sugere que a incidência e prevalência de pedras nos rins está a aumentar globalmente. Estes aumentos são vistos por sexo, raça e idade. Mudanças nas práticas alimentares pode ser um elemento fundamental de condução. Além disso, o aquecimento global pode influenciar estas tendências.

2. ETIOLOGIA

2.1. Mecanismos de Formação

Os mecanismos de formação de cálculos incluem nucleação de pedra, seu crescimento ou agregação para um tamanho que interaja com outra estrutura renal, sua retenção no interior do rim ou no sistema coletor renal e isso promova ainda mais agregação ou nucleação secundária para formar uma pedra clínica. (KLEINMAN & RATKALKAR, 2011)

Os cristais se formam no túbulo renal ou no fluido intersticial que é supersaturada com estes constituintes, que por sua vez pode ser uma consequência de um aumento da excreção de moléculas constituintes de pedra, volume urinário reduzido, alteração do pH urinário ou uma combinação desses fatores. (KLEINMAN & RATKALKAR, 2011)

A urina e, presumivelmente, o fluido tubular dos formadores de pedra é muitas vezes mais altamente supersaturada do que a de adultos saudáveis e normais, fator que favorece a nucleação e crescimento de cristais. A excreção em longo prazo de elementos adicionais, cristalinos como orgânicos, produzem a pedra clínica. (HARRISON,2013)

Os mecanismos responsáveis pelo maior grau de supersaturação dos constituintes químicos na formação de pedras diferem de acordo com o tipo de pedra; ademais, apesar da compreensão físico-química da formação de pedra, nenhuma única anormalidade serviu para distinguir formadores de pedra para indivíduos normais, e muitos formadores não possuem nenhuma anormalidade identificável que explique a propensão para sua urina nuclear constituintes de pedra em níveis menores de supersaturação, suportar crescimento acelerado de cristais formados, ou permitir que cristais se agrupem entre si e com estruturas intrarrenais. (HARRISON,2013)

2.2. Modos de Crescimento da Pedra

- Nucleação: é o processo pelo qual íons livres se associam em partículas microscópicas. A cristalização pode ocorrer na solução em microambientes, tais como em determinados pontos no néfron, seja na superfície das células ou na matriz extracelular. (KLEINMAN & RATKALKAR,2011)
- Agregação: é um processo na qual há aglomeração de cristais que se forma em solução livre e se transformam em partículas com multicomponentes. Também podem englobar o fenômeno da nucleação secundária de novos cristais na superfície daqueles já formados. A estrutura das pedras sugere que um ou outro desses processos deve ocorrer para que a pedra cresça para um tamanho clinicamente significativo. Pedras renais podem ser comparados como um concreto, a mistura de um agente ligante (cimento), e partículas como areia ou vidro. Pedras são um agregado de cristais uma matriz orgânica, este último servindo como agente ligante. A matriz orgânica contém proteínas, lipídios, polissacarídeos e outros materiais de derivados celulares. . (KLEINMAN & RATKALKAR,2011)
- Crescimento de cristal: o crescimento de cristais é realizado pelo movimento de íons da solução para o cristal crescente. Enquanto algum crescimento de cristais nucleares deve ocorrer pelo movimento de íons a partir da solução, este é claramente um processo limitado, na forma de cristais individuais gigantes de constituintes de pedras não são geralmente observadas. É mais provável que o crescimento de pedra é realizado através de agregação de cristais pré-formados ou nucleação secundária de cristais na matriz que reveste outro cristal. (KLEINMAN & RATKALKAR,2011)

2.3. Composição dos cálculos

Pode-se admitir que a formação de cálculos aconteça pelo desequilíbrio entre a solubilidade e a precipitação de sais na urina. Os rins têm como função conservar água e excretar elementos de baixa solubilidade.

2.3.1. Hiperuricosúria e os Cálculos de Ácido Úrico

Os cálculos de ácido úrico constituem aproximadamente 10-15% dos casos. Caracteristicamente são radio transparentes, não visíveis, portanto, à radiografia simples de rins, ureter e bexiga e aparecem na urografia

excretora como falhas de enchimento. (RIELLA,2010)

Hiperuricosúria é a excreção de ácido úrico superior a 750mg (mulheres) e 800mg (homens) em urina de 24h. O ácido úrico é o principal produto do metabolismo das purinas no homem, sendo excretado na urina por filtração glomerular e transporte tubular, envolvendo reabsorção, secreção e reabsorção pós-secreção. A saturação da urina em relação ao ácido úrico e aos sais de urato é o fator determinante da cristalização urinária e mesmo valores como 600mg/24h podem aumentar o risco de litogênese de forma significativa, especialmente nos pacientes com baixo volume urinário. (BARROS, 2006)

A solubilidade limitada do ácido úrico, especialmente em pH urinário ácido, faz da hiperuricosúria uma causa relativamente comum de litíase urinária. O ácido úrico urinário pode apresentar-se na forma de ácido úrico livre, não-dissociado e pouco solúvel, e na forma dissociada, urato, mais solúvel. No pH sanguíneo de 7,4, o ácido úrico encontra-se predominantemente na forma de um sal monovalente e bastante solúvel, o urato de sódio. (BARROS,2006)

Na urina ácida, o ácido úrico predomina na forma não-dissociada, menos solúvel. Então, a precipitação de cristais de ácido úrico na urina não é função exclusiva de sua concentração urinária, sendo o pH urinário um fator determinante da solubilidade do ácido úrico. (BARROS,2006)

A associação entre hiperexcreção urinária de ácido úrico e litíase do cálcio vem sendo observada a anos. Aproximadamente 20% dos pacientes formadores de cálculos de cálcio apresentam também hiperuricosúria. Deve-se, dessa maneira, agrupar paciente portadores de cálculos de cálcio associados à hiperexcreção urinária de ácido úrico em um subgrupo distintos de litíásicos. (BARROS,2006)

Têm-se notado aumento na frequência de cálculos de ácido úrico entre portadores de *diabetes mellitus* do tipo 2. Nesses grupos, o fator causal mais importante é o pH urinário persistentemente baixo. Esse achado parece estar relacionado à maior secreção urinária e a defeito na excreção de amônia, que acarretaria diminuição da capacidade tampão da urina. Resistência à ação da insulina e lipotoxicidade renal são citadas como possíveis mecanismo. (Figura 1) (RIELLA,2010)

Figura 1 - Patogênese da litíase por ácido úrico. Fonte: Adaptado de RIELLA,2010. p. 576

Por outro, o pH urinário constantemente baixo parece ser necessário, mas não suficiente, já que apenas uma fração dos indivíduos com síndrome metabólica e urina ácida desenvolvem nefrolitíase. A presença de outros fatores promotores ou a deficiência de inibidores da cristalização talvez sejam também necessárias para a formação do cálculo. (RIELLA,2010)

Níveis elevados de ácido úrico na urina podem contribuir para a formação de cálculos de oxalato de cálcio. Várias teorias têm sido propostas para explicar o fato. Postula-se que cristais de ácido úrico formariam um núcleo inicial para deposição de oxalato de cálcio ou que absorveriam inibidores da cristalização urinária. (RIELLA,2010)

Cálculos de ácido úrico puro são mais raros e costumam ocorrer em 5 a 10% dos pacientes litíasicos. (BARROS,2006)

2.3.2. Cistinúria e os Cálculos de Cistina

Os cálculos de cistina constituem aproximadamente 1% do total. São radiopacos, com aspecto de vidro moído (ground-glass) em radiografias. (RIELLA,2010)

A cistinúria é uma doença hereditária autossômica recessiva, caracterizada por inabilidade no manuseio dos aminoácidos dibásicos (cistina, ornitina, lisina e arginina). O distúrbio primário é uma anormalidade no transporte de membrana, envolvendo o epitélio tubular renal e a mucosa intestinal. (BARROS,2006)

A excreção urinária normal de cistina situa-se ao redor de 20mg/dia, e a formação de cálculos deve-se exclusivamente à sua baixa solubilidade em pH urinário normal. O teste do Nitroprussiato de sódio é um

teste colorido de rastreamento, que detecta a presença de cistina a partir de 75mg/l, útil para homozigotos, que apresentam excreções maiores que esse valor, e para alguns heterozigotos. (RIELLA,2010)

A cistinúria é responsável por aproximadamente 10% dos casos de nefrolitíase na infância. Na segunda década de vida, 50% dos pacientes já apresentaram pelo menos um episódio de colícanefrética. Três tipos de herança são descritos: cistinúria tipo A, causada por mutações em gene localizado no cromossomo 2, responsável pela síntese da proteína transportadora denominada carreadora de soluto 3 A1. Na forma homozigótica, apresenta excreção de cistina de até 1g/dia; cistinúria do tipo B, associada a outro gene, localizado no braço curto do cromossomo 19, que codifica a proteína transportadora SLC7A9 e cistinúria AB, com mutações em um alelo de ambos os cromossomos. (RIELLA,2010)

A cistina é pouco solúvel na urina e, quando excede a concentração de 200mg em 24h, pode levar à formação de cálculos. Em geral, manifesta-se na infância e apresenta-se como uma calculose renal severa, de grande ocorrência. (BARROS,2006]

O diagnóstico é suspeitado em pacientes com uma história familiar de cálculos urinários e aspecto radiográfico de um cálculo fracamente opaco, em vidro moído, com bordas lisas. O sumário de urina frequentemente revela cristais hexagonais. Os cálculos têm cor âmbar. A análise do cálculo confirma o diagnóstico. A avaliação quantitativa de cistina urinária ajuda a confirmar o diagnóstico e a diferenciar o estado homozigótico do heterozigótico. (MCANINCH,2014)

2.3.3. Cálculos de Cálcio

- **Hiperoxalúria:**

O oxalato é um ácido orgânico dicarboxílico, de baixa solubilidade, cujo interesse biológico é praticamente limitado à sua participação na formação de cálculos renais. Em indivíduos normais, a maioria do oxalato urinário provém do metabolismo endógeno (da glicina, glioxilato e ácido ascórbico), e apenas 10 a 20% são derivados da dieta. Três a 5% do oxalato ingerido são absorvidos, principalmente no cólon. (RIELLA,2010)

A hiperoxalúria primária é uma doença autossômica recessiva rara que causa uma hiperoxalúria grave. Os pacientes se apresentam habitualmente com cálculos recorrentes de oxalato de cálcio durante a infância. A hiperoxalúria primária tipo 1 é decorrente de uma deficiência na enzima peroxissomal alanina-glioxilato-aminotransferase. O tipo 2 é decorrente de uma deficiência de D-glicerato-desidrogenase. A hiperoxalúria grave de qualquer causa pode levar à formação de cálculos e produzir nefropatiantubulointerstitial. (HARRISON, 2013)

Hiperoxalúria é definida pela excreção de oxalato maior que 40 mg/dia. Porém, a maioria dos portadores de nefrolitíase possui níveis normais de oxalato na urina. Entretanto, aumentos na excreção de oxalato elevam mais a supersaturação urinária do que aumentos proporcionais na excreção de cálcio. Provavelmente, a ligação do cálcio a outros íons (além do oxalato) o torna mais solúvel. Didaticamente, podemos dividir as causas de hiperoxalúria de acordo com o nível de excreção em: (RIELLA, 2010)

- Dietética – Geralmente apresenta 40 a 60 mg/dia de oxalato na urina. Excesso de consumo de

oxalato e baixa ingestão de cálcio são fatores de risco;

- Entérica – Oxalúria de 60 a 120 mg/dia. Pode ocorrer após ressecção intestinal, doença de Crohn, derivação intestinal para tratamento de obesidade e síndromes má-absortivas. Nestas situações clínicas acontece formação de complexos de cálcio com a gordura intestinal (saponificação) e hiperabsorção do oxalato livre (não conjugado com cálcio) através da mucosa colônica com permeabilidade alterada pelos ácidos graxos e sais biliares não absorvidos;
- Primária – Níveis de oxalato na urina acima de 120 mg/ dia. Acontece nas hiperoxalúrias hereditárias tipo I — deficiência e/ou localização extraperoxissomal da enzima hepática alanina/glioxilatoaminotransferase, e tipo II — deficiência da desidrogenase d-glicerato/glioxilato redutase, doenças raras, de herança autossômica recessiva. (RIELLA, 2010)

• Hipercalcúria

A hipercalcúria pode ser observada em associação a uma dieta muito rica em Na, terapia com diuréticos de alça, acidose tubular renal (ATR) distal (tipo 1), sarcoidose, síndrome de Cushing, excesso de aldosterona ou distúrbios associados a hipercalcemia (p.ex., hiperparatireoidismo primário, excesso de vitamina D, síndrome de leite-álcali), ou pode ser idiopática. (HARRINSON, 2013)

Na dieta ocidental a quantidade média de cálcio ingerida é de 400 a 2000 mg/dia. Cerca de 1/3 é absorvido pelo intestino delgado. 95% do cálcio circulante é filtrado no glomérulo e reabsorvido a nível tubular, sendo apenas excretado na urina cerca de 2%. De referir que o osso é um reservatório importante de cálcio que pode em determinadas circunstâncias ser mobilizado para a circulação num processo metabolicamente controlado pela vitamina D e PTH. A hipercalcúria definida com excreção do cálcio urinário superior 200mg em 24 horas ou 4mg/kg/24h., pode ter três origens: absorptiva, renal e reabsortiva. (GOMES *et al.*, 2005)

- Hipercalcúria absorptiva – o principal defeito é um aumento da absorção do cálcio intestinal, normalmente ao nível do intestino delgado. O resultante aumento do cálcio circulante determina um aumento do cálcio filtrado e uma supressão da hormona paratireoide. Esta supressão origina uma menor reabsorção tubular do cálcio. A combinação do aumento do filtrado de cálcio e a diminuição da reabsorção tubular de cálcio conduz inevitavelmente a hipercalcúria. A hipercalcúria compensa a absorção intestinal aumentada mantendo os valores séricos de cálcio dentro de valores normais. A hipercalcúria absorptiva pode ser subdividida em 3 tipos: tipo I que é independente da dieta, isto é, mesmo nas dietas restritivas em cálcio mantém-se a hipercalcúria. Tipo II que é dependente da dieta, portanto com valores de cálcio urinário normais em regimes dietéticos restritivos em cálcio. Tipo III possui um comportamento semelhante ao tipo I, no entanto, o defeito primordial consiste numa fuga renal anormal de fosfato. A hipofosfatemia resultante determina a estimulação do metabolismo da vitamina D que por sua vez aumenta a absorção intestinal de cálcio e origina hipercalcúria
- Hipercalcúria renal – na hipercalcúria renal, a alteração principal é a perda urinária de cálcio que resulta do comprometimento da reabsorção tubular renal de cálcio. A diminuição do cálcio sérico determina uma estimulação compensadora de hormona paratireoide e secundariamente do metabolismo da vitamina D. Como consequência ocorre um aumento da absorção intestinal de cálcio e a mobilização óssea de cálcio, restabelecendo as calcemias. O hiperparatireoidismo é assim uma situação secundária podendo, no entanto, contribuir para uma diminuição da densidade

óssea e osteopenia em alguns doentes.

- Hipercalcúriareabsortiva – o hiperparatireoidismo primário é considerado o paradigma da hipercalcúriareabsortiva. A alteração principal é a hipersecreção de hormona paratireoide. Esse evento desencadeia vários eventos. A nível renal verifica-se um aumento da reabsorção tubular de cálcio e diminuição do fosfato. No osso ocorre um aumento da reabsorção do cálcio. E a nível intestinal também mediado pela estimulação do metabolismo da vitamina D aumenta a absorção do cálcio. A consequência é a hipercalcemia e hipofosfatemia com hipercalcúria devido à sobrecarga renal de cálcio. (GOMES *et al.*, 2005)

2.3.4. Cálculo de Estruvita

Estruvita é um mineral caracterizado por ser um fosfato hidratado de amônio e magnésio. Esse tipo de cálculo formase na presença de algumas classes de bactérias dentre elas *Ureaplasma*, *Proteus*, *Haemophilus* e *Corynebacterium*, todas produtoras de uma enzima chamada urease (BOSE *et al.* 2015). Essa enzima cliva a ureia liberando amônio, o qual se junta ao fosfato e magnésio formando esse tipo de cálculo. A formação de cristais de estruvita leva a agregação de oxalato de cálcio a esses cristais, isso acaba por agravar a situação, uma vez que a estruvita em condições normais apresenta baixa presença na urina e, portanto, com o fim da infecção acaba por se dissolver naturalmente, no entanto o novo cálculo formado por oxalato de cálcio necessita de procedimento próprio. Apesar de representar algo entre 10 e 15% dos casos de nefrolitíase, o cálculo de estruvita é de extrema importância por sua associação a infecções do trato urinário (RODMAM, 1999). Rápido crescimento, e possibilidade de agravamento e até mesmo morte são fatores que evidenciam essa importância, faz-se necessário lembrarmos que o cálculo de estruvita é um efeito secundário de um problema muito maior que é a infecção associada, e por se tratar de infecção do trato urinário costuma aparecer com maior frequência em mulheres, ou pessoas que por vários motivos necessitam da utilização de sondas do trato urinário, ou então que tem dificuldade para urinar.

Outro fator interessante de se destacar é a classificação de cálculo coraliforme na qual esse tipo de pedra se encaixa. Essa classificação é dada aos cálculos que se formam na pelve renal e assumem seu formato, eles costumam ser muito grandes e causar grande obstrução dessa região, necessitando, em muitos casos, de intervenção cirúrgica. Isso se deve ao rápido crescimento do cálculo de estruvita, acima citado (SAKHAE e MOE, 2011).

2.4. Fatores Promotores da Formação de Cálculos

O pH é fator promotor da formação de pedras por três motivos, sendo dois relacionados a baixos níveis de pH e um relacionado ao alto valor do pH. O primeiro fator é o aumento do urato monossódico, o que pode causar a precipitação dessa substância com conseqüente formação de cristais. Ocorre que cristais de ácido úrico diminuem o limiar de agregação do oxalato de cálcio dando origem a uma pedra heterogênea formada por oxalato de cálcio e urato (GRASES *et al.* 2010). O segundo fator é a precipitação do fosfato de cálcio, o alto pH propicia a precipitação dessa substância a qual também influencia o oxalato de cálcio promovendo sua agregação facilitada. Quanto ao último é possível encontrar certa discordância na literatura. WAGNER e MOHEBBI (2010), por exemplo, afirmam que o baixo pH leva a formação de cristais de cistina, enquanto RATKALKAR e KLEINMAN (2011) afirmam que isso ainda não está certo, mas que tem-se certeza que o alto pH aumenta a solubilidade dessa substância.

2.5. Inibidores na Formação de Cálculos

Há no mínimo de 4 tipos de inibidores na urina: ânions orgânicos (*citrato*), ânions inorgânicos (*pirofosfato*), cátions multivalentes metálicos (*magnésio*) ou macromoléculas como as Osteopontina e a proteína Tamm-Horsfall. O citrato é um dos principais inibidores da formação de cálculos. A baixa saturação de oxalato de cálcio. É inibida a agregação de cristais pré-formados no epitélio urinário. (KLEINMAN & RATKALKAR, 2011)

3. SINAIS E SINTOMAS

A nefrolitíase é caracterizada, fundamentalmente, pela cólica renal. Usualmente, inicia-se com dor na região lombar, flanco ou fossa ilíaca, intensa, súbita, unilateral, em cólica, que não é aliviada com repouso ou com mudança posicional – pode ser irradiada para o trajeto ureteral, região de bexiga e genitália externa. A hematúria macroscópica juntamente com a disúria pode estar presente. Náuseas e vômitos, também, são comuns. Além disso, palidez, taquicardia, sudorese, dor à palpação em região de ângulo costovertebral e leve distensão abdominal, sem sinais de irritação peritoneal, também, se dão em pacientes com a referida patologia. Outro aspecto é a diminuição (em casos mais graves, a suspensão) do fluxo urinário, fruto da obstrução física que o cálculo pode realizar na extensão do trato nefrítico. A febre não faz parte do quadro clínico e a sua presença sugere Infecção do Trato Urinário (ITU) associada, devendo ser prontamente diagnosticada e tratada pelo médico, devido ao seu potencial de gravidade. (RIELLA, 2010)

4. DIAGNÓSTICO: DA ANAMNESE AO ACOMPANHAMENTO METABÓLICO

O diagnóstico da nefrolitíase (litíase renal) parte da caracterização do episódio agudo de dor (cólica renal), dos dados da história mórbida progressiva e de certas condições e hábitos importantes. Deve ser pesquisado se existe baixa ingestão de líquidos, restrição de leite ou derivados, uso de medicação sem prescrição médica, hábitos alimentares inadequados e hematúria macroscópica. Além disso, ocorrências prévias, idade da primeira e última crise, consequências e intervenções (hidronefrose, hospitalização, remoção de cálculos por litotripsia, endoscopia ou cirurgia) e passagem espontânea de cálculos devem ser questionados pelo médico. (AJZEN & SCHOR, 2010) Por fim, afecções como bexiga neurogênica, infecções urinárias de repetição, diarreia crônica ou gota têm importância ao se considerar a patogênese da doença litiástica. (RIELLA, 2010) Todavia, o exame físico e a anamnese apenas em raras ocasiões levam ao diagnóstico. Conquanto, fornece indícios determinantes para o direcionamento da avaliação. (GOLDMAN & AUSIELLO, 2005)

O exame laboratorial de urina, por sua vez, analisa a presença de hematúria microscópica – recorrente nos casos de nefrolitíase. Leucócitos podem ser encontrados na urina tipo I, porém a presença de bactérias no exame do sedimento deve levantar suspeita de infecção associada (realização da urocultura). A creatinina plasmática é normal, exceto em situações de obstrução em rim único, obstrução ureteral bilateral, cálculos gigantes de bexiga ou cálculos uretrais impactados. Cristais de cistina (hexagonais) e de estruvita (em forma de tampa de caixa) são diagnósticos. Enquanto a presença de cristais de oxalato de cálcio ou de ácido úrico em grande quantidade é sugestiva de doença litiástica. (RIELLA, 2010)

A confirmação da presença do cálculo e sua localização se dá através de exames de imagem. Dentre os quais, os mais indicados são: radiografia simples, ultrassonografia e tomografia computadorizada

helicoidal. (PORTO, 2009) A radiografia simples de abdome (rins, ureteres e bexiga) é viável quando o cálculo apresenta diâmetro maior que 2 mm e é radiopaco. Sua maior limitação é a baixa sensibilidade para cálculos ureterais (chega a ser menor que 50%). (RIELLA, 2010) Não obstante, a ultrassonografia, que indica a posição e o tamanho do cálculo e auxilia a verificar se está ocorrendo obstrução das vias urinárias, não visualiza cálculos ureterais. (PORTO, 2009) Já a tomografia computadorizada, é o exame de escolha por apresentar alta sensibilidade e especificidade (96% e 100%, respectivamente) para o diagnóstico de litíase urinária. Na maioria das vezes, não é necessário o uso de contraste intravenoso, podendo detectar não apenas o cálculo como o ponto e o grau de obstrução. Detecta, praticamente, todos os tipos de cálculos renais, radiopacos ou não (exceto os do tipo indinavir). Além disso, permite usar a densidade, medida em unidades Hounsfield, para estimar a composição do cálculo (em escala crescente de densidade – ácido úrico, estruvita, cistina, oxalato de cálcio mono-hidratado e hidroxapatita). (RIELLA, 2010)

Após o episódio de cólica renal ou da passagem do cálculo, a avaliação metabólica dos fatores de risco deve ser postergada por pelo menos 4 semanas, o que permite a retomada da dieta e da atividade física habitual do paciente, e também proporciona retorno da função renal à normalidade. Quando possível, o cálculo expelido deve ser recuperado e submetido a análise. Esta pode ser feita por métodos químicos ou, preferencialmente, por espectrofotometria infravermelha ou por difração de raios X. (RIELLA, 2010) A abordagem diagnóstica do paciente que formou o primeiro cálculo (único) é controversa. Recomenda-se que, em adultos, a investigação consista ao menos em dosagens séricas de cálcio, fósforo, ácido úrico, creatinina, sódio, cloro, potássio e bicarbonato. Pacientes com atividades profissionais de risco, portadores de cálculo de grande diâmetro e idosos com cólica renal associada a dor intensa são mais vulneráveis aos efeitos adversos da crise aguda e necessitam de investigação adicional. A avaliação de pacientes com doença recorrente e calculose múltipla é feita de modo mais extenso. Nessa categoria incluem-se também as crianças e portadores de litíase em rim único. (BARROS et al, 2006)

A avaliação metabólica mais detalhada do paciente se dá, na maioria das vezes, através da urina de 24 horas. Esse processo permite tipificar os cálculos renais e direcionar o tratamento – principalmente no que tange a prevenção. (LONGO et al, 2013)

| Tipo de cálculo renal | Condição metabólica característica da litíase presente na avaliação de urina de 24 horas |
|-----------------------|--|
| Cálculo de cálcio | |