

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
12

Fisiopatologia e
Tratamento Clínico
da Litíase Urinária

Valdemar Ortiz
Cláudio Ambrogini

INTRODUÇÃO

Doença litíásica acomete o homem desde a antiguidade, com relatos que datam de 5.000 a.C. e achados arqueológicos que confirmam a patologia em egípcios que viveram em 4.200 a.C. Com o progresso da ciência e o aumento do conhecimento em relação à anatomia do trato urinário e à fisiologia renal, diversas teorias foram desenvolvidas a respeito da patogênese dos cálculos.

Aliado a isso, o advento de técnicas analíticas permitiu entender a ultraestrutura do cálculo e sua composição. Embora a fisiopatologia da litíase renal ainda seja repleta de questões e não exista um processo único e universal de formação que se aplique a todos os cálculos e pacientes, o modo como um mineral se acumula numa solução e se torna um cálculo clinicamente evidente parece ser semelhante.

FÍSICO-QUÍMICA DA FORMAÇÃO DO CÁLCULO

Saturação

Para haver a formação de cálculo, a urina deve conter uma quantidade excessiva de minerais. Para todas as soluções, a urina inclusive, existe uma quantidade máxima de sal que se pode ser dissolvida numa solução estável. A concentração nesse ponto é denominada de produto de solubilidade termodinâmico (Figura 1).

Quando a concentração de um sal é menor que o produto de solubilidade, a solução é dita subsaturada e nesse ponto não ocorre cristalização desse sal nem a formação de cálculo.

Com aumento na concentração do sal acima de seu produto de solubilidade, existe um segundo ponto em que a solução torna-se instável e começa o processo de cristalização. Esse ponto é chamado de produto de formação.

A região entre o produto de solubilidade e o produto de formação é chamada de região metaestável. Nessa região, o processo de cristalização *de novo* é pouco provável de ocorrer, embora o crescimento de um cristal já existente seja possível.

Nucleação

É a formação da menor unidade de um cristal, o primeiro passo na formação de um cálculo.

Agregação

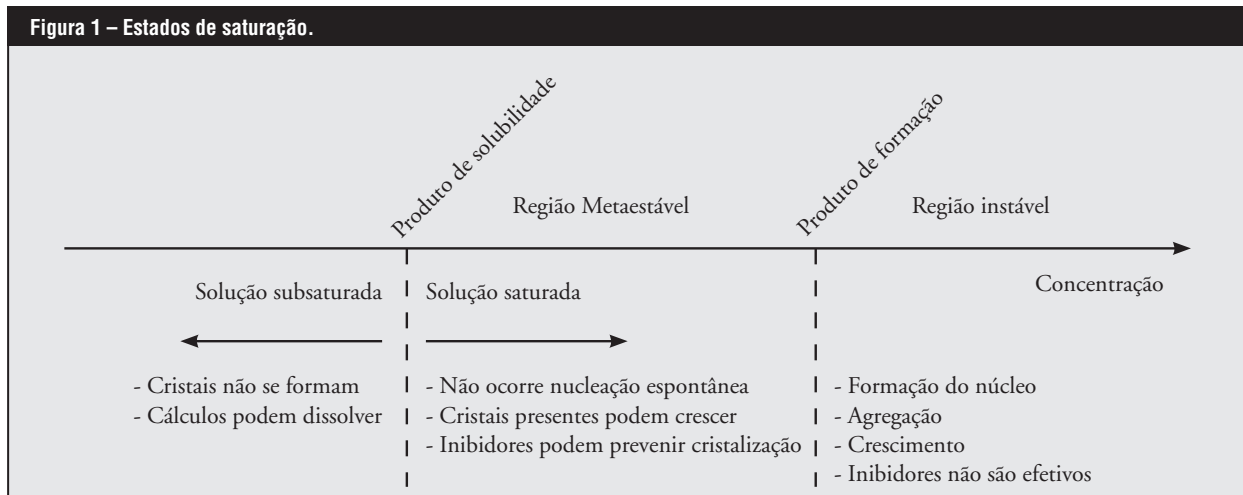
É o processo em que ocorre a junção dos cristais, resultante de forças intermoleculares e que leva ao aparecimento de grandes partículas que podem ficar retidas no sistema coletor.

Retenção

Para formação do cálculo é necessário a retenção do cristal. Se cristais que sofreram nucleação e agregação forem eliminados com o fluxo urinário, um cálculo clinicamente evidente não se formará.

Existem dois mecanismos propostos de retenção de um cristal. Numa delas (hipótese da partícula livre), o processo de nucleação ocorreria dentro da luz do túbulo. Com deslocamento do cristal pelos túbulos renais, ocorre-

Figura 1 – Estados de saturação.



ria rápida agregação e formação de uma estrutura grande o suficiente para ficar retida em nível das papilas renais.

A segunda teoria (hipótese da partícula fixa) preconiza que após lesão química no urotélio, que normalmente atua impedindo a aderência do cristal, ocorreria aderência de cristais num ponto do sistema coletor renal, prolongando o tempo de exposição à urina supersaturada e facilitando a agregação e o crescimento do cálculo.

INIBIDORES DO CRESCIMENTO DO CÁLCULO

Eventualmente, na urina encontram-se sais formadores de cálculo em concentrações acima do ponto de saturação sem que ocorra cristalização. Isso acontece por causa de moléculas que aumentam o produto de solubilidade ou que diminuem a agregação e o crescimento do cálculo.

Foram identificados inibidores da formação de cálculos de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio, embora não sejam conhecidos inibidores específicos que afetam a cristalização do ácido úrico.

Dentre os diversos inibidores, citrato, magnésio e pirofosfato são responsáveis por 20% da atividade inibitória.

Citrato atua como inibidor de cálculos de oxalato de cálcio e de fosfato de cálcio por meio da redução de cálcio iônico disponível, reduzindo sua precipitação, sua agregação e seu crescimento.

Magnésio diminui a concentração de oxalato iônico e eleva o ponto de saturação do oxalato de cálcio. De forma semelhante, pirofosfato altera a saturação do fosfato de cálcio, diminuindo sua cristalização.

Glicoproteínas também são descritas como inibidoras, em particular nefrocalcina e proteína de Tamm-Horsfall, sintetizadas nos túbulos renais e que diminuem a agregação de cristais de oxalato de cálcio monoidratado.

Há descrição de outras moléculas inibitórias, mas seu exato mecanismo de ação ainda precisa ser elucidado. Dentre elas estão matriz proteica, uropontin, fragmento de protrombina, albumina, fragmento de RNA e DNA e glicosaminoglicanos.

PLACA DE RANDALL

Em 1940, Alexander Randall conduziu um estudo para análise detalhada da papila renal. Ele observou que em 20% dos indivíduos existia depósito de fosfato de

cálcio no interstício. Foi proposto então que esse local, denominado placa, seria o local ideal para fixação e crescimento de cálculos de oxalato de cálcio.

PATOGÊNESE DOS CÁLCULOS DE OXALATO DE CÁLCIO IDIOPÁTICOS

Dentre os cálculos renais, o mais comum decorre da hipercaleiúria familiar idiopática, ou seja, cálculo de oxalato de cálcio sem identificação de nenhuma causa sistêmica.

Análise histológica do tecido papilar desses indivíduos mostrou acúmulo de sais de cálcio, que se localiza na membrana basal da alça de Henle até a base do urotélio e não na luz dos túbulos. Análise por microespectroscopia revelou que em todos os casos o cristal inicial foi de hidroxiapatita (fosfato de cálcio), confirmando os estudos de Randall de que a placa é fundamental ao processo de formação do cálculo.

PATOGÊNESE DOS CÁLCULOS DECORRENTES DE BYPASS INTESTINAL

Pacientes submetidos a cirurgia bariátrica com técnica de *bypass* jejunoileal são potenciais formadores de cálculos renais de oxalato de cálcio decorrentes de distúrbios metabólicos induzidos pelo procedimento.

Estudos no tecido papilar, semelhantes aos realizados nos pacientes formadores de cálculos de oxalato de cálcio idiopático, revelaram não haver qualquer evidência de placas de Randall. O que se observou nesses indivíduos foram depósitos de cristais, também de fosfato de cálcio, aderidos às paredes e preenchendo a luz dos ductos coletores, o que sugere patogênese distinta de formação de cálculos nesse grupo.

PATOGÊNESE DOS CÁLCULOS DE BRUSHITA

Aproximadamente 15% dos pacientes produzem cálculos de fosfato de cálcio e, desses, um quarto formam cálculos que contém brushita (fosfato de cálcio mono-hidrogenado).

Análise papilar mostrou que o depósito de cristais se faz tanto nas placas de Randall quanto na luz dos túbulos renais.

Em pacientes formadores de cálculo de cistina e em portadores de acidose tubular renal distal, que formam cálculos de fosfato de cálcio, os depósitos ocorreram no interior dos túbulos e não nas placas (Tabela 1).

Composição		Incidência (%)
Cálculos com cálcio	Oxalato de cálcio	60
	Hidroxiapatita	20
	Brushita	2
Cálculos sem cálcio	Ácido úrico	7
	Estruvita	7
	Cistina	1-3
	Indinavir	<1

CÁLCULOS COM CÁLCIO

Grande parte dos cálculos renais em adultos e crianças é composta por sais de cálcio (Tabela 2). Em 76% dos pacientes, cálculos são compostos de oxalato de cálcio (mono ou di-hidratado) e em 12% são formados por fosfato de cálcio (hidroxiapatita ou brushita).

Recorrência nesses pacientes é frequente, com 30% de probabilidade em 5 anos, 50% em 10 anos e 75% em 20 anos. Pacientes com doenças precursoras de cálculos têm taxas de recorrência maiores que aqueles que têm cálculos idiopáticos.

Assim como em outras patologias, a doença calculosa decorre de predisposição genética aliada a eventos diversos como, por exemplo, dieta.

Hipercaleiúria idiopática (HI)

É o distúrbio metabólico mais comum, encontrado entre 30 e 60% dos adultos formadores de cálculos e definida como excreção urinária aumentada de cálcio com dosagens séricas normais de cálcio, fósforo e pa-

Hipercaleiúria	
- Com normocalcemia	Hipercaleiúria idiopática
	Doenças granulomatosas (p. ex., sarcoidose)
- Com hipercalecemia	Hiperparatireoidismo primário
	Doenças granulomatosas
	Neoplasia
	Hipertireoidismo
- Com normocalcemia e acidose metabólica	Acidose tubular renal distal
Hipocitraturia	
- Idiopática	Idiopática
	Secundária à acidose metabólica
	Secundária à hipocalcemia
Hiperocalcemia	
- Dieta	Dieta pobre em cálcio
	Excesso de vitamina D
- Entérica	Ressecção intestinal
	Cirurgia bariátrica
	Má absorção de gordura
- Hiperocalcemia primária	Tipo I
	Tipo II
Hiperuricosúria	
- Dieta rica em purinas	Dieta rica em purinas
	Doenças mieloproliferativas
Volume urinário baixo	Diarreia crônica

ratormônio (PTH), na ausência de outras causas de hipercaleiúria, como hiperparatireoidismo primário, sarcoidose, síndrome de Cushing, hipertireoidismo, uso de glicocorticoides, acidose tubular renal e doença de Paget.

HI envolve maior absorção intestinal de cálcio e maior excreção de cálcio na urina decorrente de diminuição da reabsorção tubular renal, eventualmente com excreção superior ao que foi absorvido, o que significa que parte do cálcio urinário é proveniente dos ossos e que a HI pode levar a eventos ósseos como rarefação e fraturas.

Tratamento

Medidas dietéticas são de grande valia para diminuir a recorrência. Ingesta hídrica deve ser suficiente para promover volume urinário superior a um litro por dia. Estudos epidemiológicos sugerem que dieta rica em cálcio diminui a taxa de formação de cálculos, assim como restrição de sal e de proteínas.

Diuréticos tiazídicos podem ser utilizados, pois têm a propriedade de diminuir a excreção urinária de cálcio, o que resulta em balanço positivo de cálcio no organismo e aumento da mineralização óssea.

Hiperparatiroidismo primário

Calculose renal ocorre em 20% dos indivíduos com hiperparatiroidismo e representa 5% dos pacientes com litíase. Em 85 a 95% dos casos o adenoma localiza-se somente numa glândula paratireoide.

Elevação dos níveis paratormônios aumenta reabsorção tubular renal de cálcio e maior produção de calcitriol, o que provoca maior absorção intestinal de cálcio. Níveis séricos de cálcio ficam elevados, os de fosfato, diminuídos (PTH resulta em menor reabsorção tubular) e paratormônio pode estar aumentado, mas nem sempre acima do limite superior. Hipercalemia que não suprime adequadamente o PTH é altamente sugestiva de hiperparatiroidismo. Há elevação no cálcio urinário e os cálculos podem conter tanto oxalato de cálcio quanto fosfato de cálcio.

O tratamento é cirúrgico, com remoção da glândula afetada, o que resulta em normalização dos níveis de cálcio e de fosfato, com diminuição das recorrências.

Doenças granulomatosas

Sarcoidose e outras doenças granulomatosas podem provocar aumento de cálcio sérico e urinário em 20 a 50% dos casos, respectivamente. Isso é causado pelo aumento na produção de calcitriol nos macrófagos dos granulomas, que não são influenciados pelo PTH. Com isso, ocorre aumento na reabsorção de cálcio no trato gastrointestinal e supressão do PTH. O tratamento visa a supressão da produção do calcitriol com uso de corticosteroides, cloroquina ou cetoconazol.

Hipocitratúria

Citrato é um ânion encontrado na urina, que se liga ao cálcio urinário e forma um complexo solúvel, o que

diminui o cálcio iônico disponível para se ligar ao oxalato ou ao fosfato, reduzindo assim a formação de cálculos.

Citrato é filtrado no glomérulo e reabsorvido no túbulo proximal, portanto, o urinário é o citrato que foi filtrado e não foi reabsorvido. O equilíbrio ácido-base parece ser o responsável pelo controle da excreção do citrato.

Concentração urinária de citrato é aumentada pela alcalose e reduzida pela acidose, que pode ser ocasionada por alta ingestão proteica, diarreia e hipocalcemia. Hipocitratúria também pode ser idiopática.

O tratamento é realizado com agentes alcalinizantes, como citrato de potássio, metabolizado em bicarbonato e que induz maior excreção de citrato na urina.

Hiperoxalúria

Em média, metade do oxalato da urina é proveniente da dieta e metade da produção endógena. Hiperoxalúria pode resultar de aumento na absorção ou na produção.

Hiperoxalúria da dieta

Encontrada em indivíduos que adotam dietas com baixa ingestão de cálcio, o que provoca maior absorção intestinal de oxalato e dietas com alto teor de proteínas e de oxalato.

Outro fator que pode afetar a absorção de oxalato é a presença de uma bactéria (*Oxalobacter formigenes*) no intestino que consegue metabolizar oxalato. Pacientes formadores de cálculos têm taxa menor de colonização dessas bactérias.

Pacientes com hiperoxalúria devem evitar alimentos ricos em oxalato, como espinafre, nozes, tomate e chocolate.

Hiperoxalúria entérica

Há aumento na absorção intestinal de oxalato em situações que resultem em má absorção de gorduras, como na doença pancreato-duodenal e após cirurgias com ressecção ileal ou *bypass*. No intestino, o cálcio proveniente da dieta se liga a ácidos livres de gordura, permitindo absorção de oxalato livre.

Não há nenhum tratamento específico, mas os pacientes podem se beneficiar de dieta pobre em gordura e em oxalato. Dietas ricas em cálcio ou suplementação de cálcio ingerida durante a refeição pode ser útil por reduzir o oxalato livre.

Hiperoxalúria primária

Rara doença autossômica recessiva que interfere na síntese de oxalato. No tipo I, ocorre deficiência da enzima alanina glioxilato aminotransferase (AGT), que provoca aumento na síntese e na excreção de oxalato. No tipo II, hiperoxalúria resulta da deficiência das enzimas glioxilato redutase e hidroxipiruvato redutase.

Tratamento inclui ingesta hídrica abundante, ortofosfato e em casos extremos com perda renal e insuficiência hepática, transplante de fígado-rim.

CÁLCULOS DE ÁCIDO ÚRICO

Cálculos de ácido úrico (AU) representam cerca de 7% dos cálculos e sua fisiopatologia envolve mecanismos congênitos, adquiridos e idiopáticos (responsável pela maior parte). Estudos epidemiológicos mostram associação com diabetes tipo II, obesidade e ganho de peso, situações em que ocorre aumento na produção endógena de AU.

As principais fontes de AU são síntese *de novo*, lesão tecidual (decorrente de doenças mieloproliferativas, quimioterapia) e dieta.

Baixo volume urinário é um dos principais fatores para formação de cálculo de AU. Saturação do cristal ocorre mais rapidamente em pequenos volumes, ocasionados por diarreia crônica, ambiente de trabalho excessivamente quente e atividade física extenuante.

Hiperuricosúria decorre de alterações genéticas ou relacionada à dieta. Fatores como gota, alta ingesta proteica, aumento do catabolismo tecidual visto em neoplasias e durante quimioterapia, medicamentos, como probenicida e salicilatos, e meios de contraste estão relacionados ao aumento do AU.

Urina com pH baixo é a principal alteração metabólica em pacientes com cálculos idiopáticos de AU e se deve à baixa eliminação de amônia na urina. O tratamento consiste de alta ingesta hídrica (em torno de três litros por dia), restrição ao consumo de proteínas e elevação do pH da urina, que pode ser feito com alcalinizantes de potássio ou de sódio. A vantagem do uso do alcalinizante de potássio é a queda na excreção de cálcio urinário e dessa forma diminui também o risco de cálculos de oxalato de cálcio. pH urinário deve ser monitorado após três meses do início do tratamento e mantido entre 6,1 e 6,7 para evitar formação de cálculos de fosfato de cálcio.

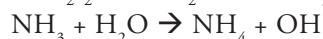
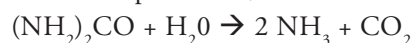
CÁLCULOS INFECCIOSOS

Conhecidos desde a Antiguidade, foi no século XIX que os cálculos infecciosos tiveram sua composição química descrita como sendo de fosfato amoníaco magnésiano ou estruvita. Representam 10% dos cálculos renais e 75% dos cálculos coraliformes. Têm como características seu potencial de morbidade e de mortalidade, rápido crescimento e alta taxa de recorrência a partir de fragmentos residuais de tratamento incompleto.

Cálculos infecciosos se formam quando o pH da urina é superior a 7,2 e há saturação de magnésio, amônia e de íons fosfato. Urina humana é abundante em cálcio, magnésio de fosfato, porém não se encontra amônia em concentrações suficientes para precipitação da estruvita, que necessita de pH básico para cristalizar.

Urease, produzida por certas bactérias durante episódio de infecção urinária, ocasiona uma cascata de reações químicas que são pré-requisitos para formação dos cálculos infecciosos (Tabela 3).

Ureia, elemento normal da urina, é primeiro hidrolizada em amônia e em dióxido de carbono na presença de urease, elevando o pH urinário. Em condições normais, o aumento do pH impede a formação de mais amônia, mas por causa das ações da urease, ela continua a ser produzida, elevando ainda mais o pH.



O ambiente alcalino provoca hidratação de dióxido de carbono e formação de ácido carbônico, que é dissociado em bicarbonato.



pH elevado é ideal também para precipitação de carbonato de cálcio apatita e explica a típica coexistência de cristais nos cálculos coraliformes. Urease tem sido encontrada em numerosas bactérias, fungos e parasitas, porém é mais comum em bactérias gram-negativas. Oitenta e sete por cento das infecções relacionadas com cálculos são causadas pelo *Proteus mirabilis*.

Tratamento do cálculo coraliforme é sua completa remoção para prevenir reaparecimento, perda da função renal e infecção persistente. Eficácia e segurança das técnicas minimamente invasivas e endourológicas

tornaram a cirurgia aberta e o tratamento clínico pouco recomendados, dando-se preferência à nefro-

litotomia percutânea, à litotripsia extracorpórea e à associação desses procedimentos.

Tabela 3 – Organismos produtores de urease

Organismo	Geralmente	Ocasionalmente
Gram-negativo	<i>Proteus rettgeri</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>
	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Hemophilus parainfluenzae</i>
	<i>Hemophilus influenzae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>	
Gram-positivo	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Corynebacterium renale</i>	<i>Clostridium tetani</i>
Mycoplasma	<i>Mycoplasma</i>	
	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	

LEITURA RECOMENDADA

- Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA Campbell - Walsh Urology. 9. Ed. Philadelphia: Sanders; 2007.
- Guidelines - European Association of Urology - 2010 edition
- Guidelines - American Urological Association - Staghorn Calculi - 2005
- Urolithiasis - Medical and Surgical Management - 2009, Pearle M, Nakada.
- Evan A, Lingeman J. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2006;69(8):1313-8.
- Borghi L, Meschi T. Urinary volume, water and recurrences of idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5 year randomized prospective study. *J Urol.* 1996;155:839-43.
- Segura JW. Staghorn calculi. *Urol Clin North Am.* 1997;24(1):71-80.