LITÍASE URINÁRIA E SUA RELAÇÃO COM OS ACHADOS DE CRISTALÚRIA E HEMATÚRIA NA URINÁLISE

UROLITHIASIS AND ITS RELATION TO THE URINALYSIS FINDINGS OF CRYSTALLURIA AND HEMATURIA

Graziella Alebrant Mendes¹, Diovana Brondani Dal Molin²,
Brenda da Silva², Themis Goretti Moreira Leal Carvalho¹

RESUMO

Introdução: Litíase urinária é a formação de cálculos no trato urinário a partir de componentes presentes na urina. É uma doença crônica associada a um alto número de recorrência e hospitalizações. O objetivo do estudo foi verificar a frequência de cristalúria e a relação entre litíase urinária e os achados de cristalúria e hematúria em pacientes da região noroeste do estado do Rio Grande do Sul.

Métodos: Estudo transversal no qual foram incluídos pacientes no período de março a dezembro de 2015. Exames qualitativos de urina e prontuários médicos foram revisados buscando-se dados de cristalúria e hematúria e diagnóstico da litíase.

Resultados: Foram analisadas 688 amostras de urina, e 54 (7,85%) apresentaram cristalúria. Dos casos de cristalúria, cinco (9,3%) pacientes apresentaram litíase. Foi verificada significância estatística ($p = 0,010$) entre as variáveis de litíase e hemácias, mas não foi evidenciada significância estatística entre as variáveis de litíase e cristalúria.

Conclusão: A cristalúria não mostrou associação com a litíase, enquanto que a hematúria esteve associada com a doença.

Palavras-chave: Urina; urinálise; litíase; oxalato de cálcio; hematúria; cristais urinários

ABSTRACT

Introduction: Urolithiasis is the formation of stones in the urinary tract from urine components. It is a chronic disease associated high recurrence and hospitalization rates. The aim of this study was to determine the frequency of crystalluria and the relation between urolithiasis and crystalluria and hematuria findings in patients of northwestern Rio Grande do Sul.

Methods: A cross-sectional study that enrolled patients from March to December of 2015. Urinalyses and medical records were reviewed searching for crystalluria and hematuria data, and diagnosis of lithiasis.

Results: 688 urine samples were analyzed, and crystalluria was found in 54 (7.85%) of them. Considering the crystalluria cases, 5 (9.3%) of the patients also had lithiasis. Statistical significance was found ($p = 0.010$) between the variables of lithiasis and red blood cells, but no statistical significance was found between the variables of lithiasis and crystalluria.

Conclusion: Crystalluria was not associated with lithiasis, while hematuria was associated with such disease.

Keywords: Urine; urinalysis; lithiasis; calcium oxalate; hematuria; urinary crystals

Clin Biomed Res. 2016;36(4):187-191

1 Centro de Ciências da Saúde e Agrárias,
Universidade de Cruz Alta (UNICRUZ).
Cruz Alta, RS, Brasil.

2 Curso de Biomedicina, Centro de
Ciências da Saúde e Agrárias,
Universidade de Cruz Alta (UNICRUZ).
Cruz Alta, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Graziella Alebrant Mendes
gmendes@unicruz.edu.br
Curso de Biomedicina, Centro de
Ciências da Saúde e Agrárias,
Universidade de Cruz Alta
Rodovia Municipal Jacob Della Méa,
km 5,6, Parada Benito.
98020-290, Cruz Alta, RS, Brasil.

A litíase urinária é uma estrutura sólida formada a partir de componentes presentes na urina, com dimensão e localização capazes de conferir significado clínico-patológico. Os cálculos podem estar localizados ao longo do trato urinário, nos rins, nos ureteres e na bexiga. É uma doença crônica associada a um alto número de recorrências e hospitalizações. No Brasil, estima-se uma prevalência de 5% de pacientes litíasicos, e, no mundo, a incidência de litíase é estimada em 5 a 10%, correspondendo à terceira doença mais frequente do trato geniturinário, sendo mais frequente entre os homens¹. A incidência de cálculos renais em adultos tem aumentado significativamente e, nas últimas três décadas, observou-se um aumento de nefrolitíase entre 60 e 75%². Dados populacionais norte-americanos mostram que, desde 1990, ocorreu um aumento de 91% nos atendimentos em serviços de emergência devido à nefrolitíase e, em afro-americanos, a prevalência da doença aumentou em 150% (de 1,7 para 4,5%)³. Nos últimos dez anos, reportou-se um aumento de quatro vezes no número de crianças acometidas por nefrolitíase e um aumento de sete vezes no diagnóstico de cálculos renais⁴.

A maioria dos cálculos renais são cálcicos – oxalato de cálcio e fosfato de cálcio correspondem a aproximadamente 80% de todos os cálculos, ácido úrico corresponde a 9% dos cálculos, estruvita (fosfato amônio-magnésiano) corresponde a 10%, e 1% para o restante (cistina, medicamentos, amônia e urato ácido)⁵.

Os mecanismos patogênicos envolvidos na litíase renal continuam sendo estudados, mas a relação entre a litíase renal e a presença de cristais na urina é ainda controversa, sendo difícil demonstrar que a urina de pacientes litíasicos se encontra supersaturada. Além disso, estudos evidenciam que pacientes com litíase renal por oxalato de cálcio apresentam uma urina supersaturada em relação a esses íons; porém, tem sido observada uma mesma proporção desses valores encontrados em pacientes sem litíase renal⁶. Ademais, um grande número de pacientes com litíase por oxalato de cálcio não apresenta níveis urinários elevados de cálcio e oxalato⁷⁻⁸. O citrato, componente normal da urina, desempenha um papel importante na redução da formação e recorrência dos cálculos urinários, pois, ao se ligar ao cálcio, ele inibe a nucleação espontânea e a cristalização do oxalato de cálcio⁹⁻¹⁰.

Este estudo teve como objetivo verificar a frequência de cristalúria e a relação entre litíase urinária e os achados de cristalúria e hematúria em pacientes da região noroeste do estado do Rio Grande do Sul.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal e observacional no Laboratório de Análises Clínicas (LAC) da Universidade de Cruz Alta, localizada em Cruz Alta, noroeste do estado do Rio Grande do Sul. O laboratório presta atendimento ao serviço público de saúde, o qual, no período do estudo, encaminhou prioritariamente pacientes gestantes provenientes do serviço de ginecologia e obstetria.

Foram incluídas no estudo amostras de urina de pacientes com requisição médica para exame qualitativo de urina (EQU), no período de março a dezembro de 2015. As amostras seguiram o procedimento de rotina realizado no LAC e não houve realização de exames adicionais. Os pacientes foram orientados a realizar higiene da região urogenital e coletar a primeira amostra de urina da manhã de jato médio em frasco próprio para o exame. A análise foi realizada no prazo máximo de 4 horas após a coleta.

As requisições médicas e as fichas de cadastro laboratoriais foram revisadas buscando-se dados como sexo, idade e uso de medicamentos. A urinálise foi realizada seguindo a norma ABNT NBR 15268:2005¹¹, que regulamenta a realização dos exames de urinálise. Para a análise dos cristais foi realizada avaliação em 10 campos microscópicos com ampliação de 100×, identificando-se o tipo de cristal. Calculou-se a média, e os resultados foram expressos da seguinte maneira: cristais raros (1-3/campo), alguns (4-10/campo) ou numerosos (> 10/campo). Para a análise das hemácias foram analisados 10 campos microscópicos com ampliação de 400×, e os resultados foram expressos pelo número de elementos por campo de grande aumento (CGA) após o cálculo da média.

Os prontuários médicos dos pacientes foram revisados com o objetivo de verificar dados sobre o diagnóstico de litíase. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Cruz Alta, conforme parecer 1.025.535.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o *software* estatístico IBM Statistical Package for the Social Sciences v22. Para as variáveis qualitativas, foi verificada a distribuição de frequência, e para as variáveis quantitativas, foram calculadas as medidas descritivas por média e desvio padrão. Para a medida de associação entre duas variáveis qualitativas, foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson, e para a comparação das médias dos dois grupos, foi utilizado o teste *t* de Student para amostras independentes. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

No período do estudo, foram analisadas 688 amostras de urina. Dessas, 54 (7,85%) apresentaram cristais ao exame microscópico. Para os pacientes que apresentaram cristalúria, a idade média foi 28,16 anos, com desvio padrão de 12,19. As idades mínima e máxima foram 10 anos e 58 anos, respectivamente, e 53 (98,1%) casos eram do sexo feminino. De um total de 54 de pacientes, 5 (9,3%) apresentaram litíase, enquanto 39 (72,2%) não apresentaram a doença. O dado de diagnóstico de litíase não estava disponível para 10 (18,5%) casos.

O cristal mais frequente foi o oxalato de cálcio, correspondendo a 47 (87%) casos, seguido pelo urato amorfo e fosfato triplo, presentes em 5 (9,3%) e 2 (3,7%) casos, respectivamente. Foi verificada a presença de hematúria, sendo que 46 (85,2%) pacientes apresentaram até duas hemácias por campo de observação, e 8 (14,8%) pacientes apresentaram três ou mais hemácias por campo de observação (Tabela 1). Dos 54 pacientes com cristalúria, 40 (74,1%) eram gestantes e faziam uso de medicação para suplemento de ferro.

Ao se comparar as variáveis idade, sexo, tipo e quantidade de cristal em relação à presença ou ausência de litíase, não foi observada diferença estatística entre os grupos. Foi evidenciada associação entre as variáveis de litíase e número de hemácias ($p = 0,010$). Não se evidenciou associação entre as variáveis de litíase e pacientes gestantes ($p = 0,619$) (teste qui-quadrado de Pearson).

DISCUSSÃO

Os cristais são formados pela precipitação de solutos na urina, incluindo sais inorgânicos, compostos orgânicos e medicamentos. A precipitação é sujeita

a variações de temperatura, concentração do soluto e pH, os quais afetam a solubilidade¹⁰. No presente estudo, verificou-se que 54 (7,85%) amostras apresentaram cristalúria. Esse dado é semelhante ao encontrado por Verdesca et al.¹², que obteve 8,2% amostras com cristalúria. Já no estudo realizado por Hassani et al.¹³ com mais de 1.900 amostras, os autores descrevem um índice de 18,2%, mais elevado quando comparado aos nossos resultados.

Conforme Evan⁵, em 80% dos cálculos renais ocorre a presença de compostos de cálcio na forma de oxalato ou fosfato. Em nossa amostra, 87% dos cristais eram formados por oxalato de cálcio, tanto em pacientes litíasicos quanto não litíasicos. A predominância de oxalato de cálcio também foi verificada por Verdesca et al.¹², que obtiveram 75,9% de oxalato de cálcio em 807 casos de cristalúria. Sua presença está associada, além de a fatores genéticos, a uma alimentação rica em ácido oxálico, como tomate e aspargos, e em ácido ascórbico. Devido ao fato de que a maioria dos cálculos renais é composto por oxalato de cálcio, a presença do cristal na urina pode ser um indicativo de litíase¹². Ainda, em um estudo realizado em Fortaleza (CE) que incluiu pacientes litíasicos, a cristalúria mostrou uma sensibilidade de 40,7% e especificidade de 63,9% para a presença de litíase urinária, o que sugere que o oxalato pode desempenhar um importante papel na patogênese dos cálculos urinários⁷.

Outro cristal frequente em nossa amostra foi o urato amorfo, representando 9,3% dos casos de litíase. Esses cristais são provenientes de sais e são encontrados com frequência em amostras refrigeradas de pH ácido, apresentando-se com aspecto granular avermelhado ao microscópio óptico⁵. Em estudo realizado por Verdesca et al.¹², os cristais de uratos amorfos representaram 7,9% dos

Tabela 1: Características dos pacientes conforme o diagnóstico de litíase.

		Litíase				p ^{1,2}
		Sim	Não	Dado indisponível	Total	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Sexo	Feminino	5 (9,2)	38 (70,4)	10 (18,5)	53 (98,1)	0,717
	Masculino	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Tipo de cristal	Oxalato de cálcio	4 (7,4)	37 (68,5)	6 (11,1)	47 (87,0)	0,193
	Urato amorfo	1 (1,9)	1 (1,9)	3 (5,5)	5 (9,3)	
	Fosfato triplo	0 (0,0)	2 (3,7)	0 (0,0)	2 (3,7)	
Quantificação da cristalúria	Raros	3 (5,5)	18 (33,4)	5 (9,2)	26 (48,1)	0,560
	Alguns	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Numerosos	2 (3,7)	22 (40,8)	4 (7,4)	28 (51,9)	
Hemácias	≤ 2 CGA ³	2 (3,7)	35 (64,8)	9 (16,8)	46 (85,3)	0,010
	≥ 3 CGA	3 (5,5)	5 (9,2)	0 (0,0)	8 (14,7)	

¹ Foram excluídos os dados indisponíveis. ² Teste qui-quadrado de Pearson. ³ CGA: campo de grande aumento.

casos de cristalúria, sendo o terceiro mais frequente na população avaliada, embora não apresentem significado clínico e possuam menor relação com a litíase urinária¹⁴.

Em menor quantidade foi verificada a presença de cristais de fosfato triplo, representando 3,7% dos casos de cristalúria. Os cálculos de fosfato são, com frequência, acompanhados de infecções urinárias por bactérias que metabolizam a ureia. Em nosso estudo, não foram encontrados cristais de fosfato triplo em pacientes litíasicos, o que pode refletir outras desordens, como cistite, pielonefrite e prostatite¹⁵.

Foi observada significância estatística ao se relacionar as hemácias e a presença de litíase, o que mostra que a presença de hemácias acima do valor de normalidade pode ser indicativa da doença. Indivíduos portadores de litíase renal podem apresentar hematúria decorrente da rigidez dos cálculos que lesam o epitélio do aparelho geniturinário, levando à eliminação de sangue na urina¹⁶. Não foi observada significância estatística entre o tipo de cristal e a hematúria, mas estudos indicam que a frequência de litíase renal é maior em pacientes que excretam cristais, principalmente o oxalato de cálcio, e hemácias simultaneamente¹⁷. Em contrapartida, autores sugerem que a hematúria é mais preditora da litíase do que a própria cristalúria, cujo quadro clínico mais frequente é dor em cólica e hematúria revelada por urinálise¹⁸.

Em nossa amostra, houve um predomínio acentuado de gestantes (74,1%) devido ao perfil dos pacientes atendidos no laboratório do estudo. Sabe-se que alterações fisiológicas, como aumento da filtração glomerular de cálcio associada a hiperabsorção intestinal e eventual suplementação alimentar na gestação, podem contribuir para a cristalização, tornando frequente o diagnóstico de urolitíase durante a gestação. A maioria dos casos

ocorre no segundo ou terceiro trimestre de gestação, e aproximadamente dois terços dos cálculos são eliminados espontaneamente. Em contrapartida, durante a gravidez ocorre um aumento da excreção urinária de citrato, magnésio e glicoproteínas, fatores inibitórios da cristalização e, conseqüentemente, da formação de cálculos urinários¹⁹. Complicações da litíase, como a cólica renal, são menos comuns e acometem um em cada 224 a 2000 gestações¹⁷⁻¹⁸. No presente estudo, não foi verificada associação entre a gestação e a litíase.

Algumas limitações do presente estudo devem ser apontadas. Inicialmente, o delineamento transversal pode implicar em problemas com relação à inferência de causalidade e, ao se analisar dados administrativos secundários, pode haver imprecisões nos registros. Além disso, devido ao perfil de pacientes atendidos pelo laboratório no qual se realizou o estudo, houve a predominância do sexo feminino e de pacientes grávidas, o que impede comparações mais precisas entre gêneros e faixas etárias. Estudos futuros com número amostral mais amplo são necessários para demonstrar a influência dos cristais urinários na patogênese da litíase, assim como para verificar o papel dos hábitos alimentares no desenvolvimento da doença.

Em conclusão, foram encontrados cristais na urina em 7,85% das amostras, e, desses casos, 9,3% foram em portadores de litíase renal. Não foi encontrada significância estatística entre as variáveis, o que indica que a cristalúria não se associa com a doença litíásica. Entretanto, a hematúria mostrou-se associada com a litíase urinária.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Professora Michele Ferraz Figueiró pela orientação na análise estatística.

REFERÊNCIAS

1. Pinto RSF, Almeida JR, Kang HC, Rosa ML, Lugon JR. Metabolic syndrome and associated urolithiasis in adults enrolled in a community-based health program. *Fam Pract*. 2013;30(3):276-81. PMID:23180816.
2. Prezioso D, Strazzullo P, Lotti T, Bianchi G, Borghi L, Caione P, et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation: a review of CLU Working Group. *Arch Ital Urol Androl*. 2015;87(2):105-20. PMID:26150027. <http://dx.doi.org/10.4081/aiua.2015.2.105>.
3. Scales CD JR, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*. 2012;62(1):160-5. PMID:22498635. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.052>.
4. Glina FP, Castro PM, Monteiro GG, Guerra GC, Glina S, Mazzurana M, et al. The use of alpha-1 adrenergic blockers in children with distal ureterolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol*. 2015;41(6):1049-57. PMID:26717117. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0048>.
5. Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(5):831-41. PMID:19198886. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-009-1116-y>.
6. Tsujihata M. Mechanism of calcium oxalate renal stone formation and renal tubular cell injury. *Int J Urol*. 2008;15(2):115-20. PMID:18269444. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-2042.2007.01953.x>.
7. Silva SL, Silva SFR, Nogueira RB, Campos WMAD, Fernandes AG,

- Campos HH. Cristalúria como um método auxiliar de investigação de pacientes litíásicos: uma experiência na Região Metropolitana de Fortaleza. *Rev Bras Anal Clin*. 2004;36:233-5.
8. Pachaly MA, Baena CP, Carvalho M. Therapy of nephrolithiasis: where is the evidence from clinical trials? *J Bras Nefrol*. 2016;38(1):99-106. PMID:27049371. <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20160015>.
 9. Ramos AP, Vitello RLL, Pimentel LC. Prevenção de litíase renal através de mudanças de hábitos de vida e dietéticos. *Braz J Health*. 2012;3:22-31.
 10. Baumann JM, Affolter B, Meyer R. Crystal sedimentation and stone formation. *Urol Res*. 2010;38(1):21-7. PMID:19997724. <http://dx.doi.org/10.1007/s00240-009-0239-8>.
 11. Associação Brasileira de Normas Técnicas. *NBR 15268: laboratório clínico: requisitos e recomendações para exame de urina*. Rio de Janeiro: ABNT; 2005.
 12. Verdesca S, Fogazzi GB, Garigali G, Messa P, Daudon M. Crystalluria: prevalence, different types of crystals and the role of infrared spectroscopy. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(3):515-20. PMID:21143023. <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2011.078>.
 13. Hassani MA, Hennequin C, Lacour B, Daudon M. Influence of urinary citrate levels on spontaneous calcium oxalate dihydrate crystalluria. *Prog Urol*. 2005;15(4):650-5. PMID:16459680.
 14. Gràcia-Garcia S, Millán-Rodríguez F, Rousaud-Barón F, Montañés-Bermúdez R, Angerri-Feu O, Sánchez-Martín F, et al. Por qué y cómo hemos de analizar los cálculos urinarios. *Actas Urol Esp*. 2011;35(6):354-62. PMID:21481973. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2011.01.017>.
 15. Gomes PN. Profilaxia da litíase renal. *Acta Urol*. 2005;22:47-56.
 16. Lima WP. Relação entre litíase renal, cristais de oxalato de cálcio e hematúria. *Sinopse de Urologia*. 1999;3:81-3.
 17. Korkes F, Rauen EC, Heilberg IP. Litíase urinária e gestação. *J Bras Nefrol*. 2014;36:389-95. PMID:25317623.
 18. Silva EG. Litíase urinária e gravidez. *Acta Urol Port*. 2000;17:57-64.
 19. Georgescu D, Muțescu R, Geavlete B, Geavlete P, Chiuțu L. Ureteroscopy: first-line treatment alternative in ureteral calculi during pregnancy? *Chirurgia (Bucur)*. 2014;109(2):229-32. PMID:24742417.

Recebido: Jun 27, 2016

Aceito: Set 27, 2016