

pH urinário em formadores de cálculos de oxalato de cálcio: isso importa?

Urinary pH in calcium oxalate stone formers: does it matter?

Autores

Maurício Carvalho^{1,2}

¹ Universidade Federal do Paraná, Departamento de Clínica Médica, Hospital de Clínicas, Curitiba, PR, Brasil.

² Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Escola de Medicina, Curitiba, PR, Brasil.

O pH urinário é um importante fator determinante para a formação de cálculos renais. A supersaturação do fosfato de cálcio aumenta rapidamente à medida que o pH urinário aumenta acima de 6. A prevalência de cálculos de fosfato de cálcio aumentou recentemente, e as condições urinárias que favorecem a formação destas pedras são a combinação de hipercaleiúria e hipocitraturia em urina alcalina. Alguns pacientes podem ter acidose tubular renal distal (ATRd) completa ou incompleta caracterizada por acidose hiperclorêmica (a ATR incompleta não manifesta acidose metabólica em condições basais), hipocitraturia e pH elevado da urina. O uso de inibidores de anidrase carbônica, como acetazolamida e topiramato, causam situações semelhantes.¹

Um pH urinário baixo é o fator mais importante que leva à formação de cálculos de ácido úrico. O ácido úrico é um ácido orgânico fraco, com um pKa de 5,5. A um pH tão baixo, o ácido úrico solúvel cristaliza. Quantitativamente, com pH urinário de 5,3 e excreção de urato de 800 mg/dia, a precipitação de ácido úrico provavelmente ocorrerá mesmo com um débito urinário diário de dois litros.² Em pacientes obesos, devido à hiperinsulinemia e resistência à insulina - relacionadas à obesidade visceral, disfunção na excreção de amônio e acidificação da urina no túbulo proximal causam pH urinário baixo.³ De fato, nos últimos anos, os pacientes formadores de cálculos renais apresentaram índice de massa corporal elevado (excesso de peso ou obesidade), aumento da circunferência da cintura e porcentagem elevada de gordura corporal. Esses

achados podem estar associados ao aumento na excreção de cálcio, oxalato e ácido úrico, aumentando assim o risco de formação de cálculos renais.⁴

É bem sabido que a maioria dos cálculos de cálcio são constituídos principalmente por oxalato de cálcio (~ 80%). O papel do pH urinário na formação de cálculos de oxalato de cálcio é altamente controverso. A maioria dos autores afirma que os cálculos de oxalato de cálcio podem se formar em qualquer valor de pH urinário. O benefício de aumentar o pH da urina em formadores de cálculos de oxalato de cálcio com pH urinário baixo e citrato urinário normal é incerto.

Em um estudo publicado nesta edição do BJN, Tessaro *et al.* analisaram a influência do estado nutricional, parâmetros laboratoriais e padrões alimentares na excreção de ácido urinário em formadores de cálculos de cálcio. Eles concluíram que a produção endógena de ácidos orgânicos e não uma dieta acidogênica foi fator preditivo independente para níveis de pH urinário inferiores em formadores de cálculos de cálcio.⁵ Além disso, pacientes hipercaleiúricos e/ou hiperuricosúricos apresentaram níveis mais altos de ácido orgânico e menores de pH urinário.

Apesar das limitações de um estudo retrospectivo e da não mensuração de alguns parâmetros urinários (como o sulfato, um marcador direto da ingestão ácida, ou da amônia), o estudo provoca várias reflexões. Teoricamente, um baixo valor de pH urinário pode ser causado pelo aumento da perda de base, aumento da ingestão de ácido (alto consumo de proteína animal), aumento da produção de ácido

Correspondência para:

Maurício Carvalho.

E-mail: m_carvalho@hotmail.com

endógeno e diminuição da amônia urinária. Se o aumento da produção de ácido endógeno é a causa do menor pH urinário encontrado em pacientes com litíase e hipercaliúria, como os relatados aqui, as questões pertinentes são: 1) qual é o mecanismo? 2) este fato é clinicamente relevante?

A resistência à insulina e a obesidade estão associadas a um aumento na produção de ácido endógeno e isso pode ser a explicação mais óbvia. No entanto, seria possível que o cálcio urinário *per se* poderia estimular a acidificação urinária? Camundongos duplo nocaute para o canal de cálcio TRPV5 (a principal via para a reabsorção de cálcio transcelular no túbulo distal) e para a subunidade B1 H⁺-ATPase (parte da bomba citosólica H⁺-ATPase das células intercaladas e requerida para máxima acidificação urinária) apresentam aumento maciço na calciúria e na fosfatúria, e urina mais alcalina do que os camundongos do tipo selvagem. O resultado é a hidronefrose maciça e cálculos renais.⁶ Os mecanismos defensivos podem proteger da formação de cálculos renais em condições como a hipercaliúria, onde altas concentrações de cálcio luminal estimulam a acidificação urinária e reduzem a concentração urinária através de um receptor sensível ao cálcio, resultando na excreção de uma urina ácida e diluída. Ainda não se sabe se esses mecanismos protetores presentes no camundongo também seriam atuantes em humanos.⁸

Finalmente, há quase um consenso de que a saturação de oxalato de cálcio seja independente do pH urinário. No entanto, um trabalho experimental recente revelou que o CaOx monoidratado apresentou cristais de maior tamanho, massa e número em pH 4 do que em pH de 8.

Análise por espectroscopia infravermelha de Fourier (FT-IR) confirmou o estudo morfológico. Além disso, um ensaio de adesão célula-cristal demonstrou maior adesão cristalina em pH mais ácido.⁹ Inquestionavelmente, estudos adicionais com grandes bancos de dados clínicos que forneçam características populacionais, identificação de fatores de risco e desenvolvimento de modelos prognósticos são necessários para confirmar a relevância clínica dessas conclusões.¹⁰

REFERÊNCIAS

1. Goldfarb DS. A woman with recurrent calcium phosphate kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1172-8.
2. Kamel KS, Cheema-Dhadli S, Halperin ML. Studies on the pathophysiology of the low urine pH in patients with uric acid stones. *Kidney Int* 2002;61:988-94.
3. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Sakhaee K. Metabolic basis for low urine pH in type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1277-81.
4. Oliveira LM, Hauschild DB, Leite Cde M, Baptista DR, Carvalho M. Adequate dietary intake and nutritional status in patients with nephrolithiasis: new targets and objectives. *J Ren Nutr* 2014;24:417-22.
5. Tessaro CZW, Ramos CI, Heilberg IP. Influence of nutritional status, laboratorial parameters and dietary patterns upon urinary acid excretion in calcium stone formers. *Braz J Nephrol* 2018;40. In press.
6. Renkema KY, Velic A, Dijkman HB, Verkaart S, van der Kemp AW, Nowik M, et al. The calcium-sensing receptor promotes urinary acidification to prevent nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1705-13.
7. Wagner CA, Mohebbi N. Urinary pH and stone formation. *J Nephrol* 2010;23:S165-9.
8. Worcester EM, Coe FL. Does idiopathic hypercalciuria trigger calcium-sensing receptor-mediated protection from urinary supersaturation? *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1657-9.
9. Manissorn J, Fong-Ngern K, Peerapen P, Thongboonkerd V. Systematic evaluation for effects of urine pH on calcium oxalate crystallization, crystal-cell adhesion and internalization into renal tubular cells. *Sci Rep* 2017;7:1798.
10. Cook JA, Collins GS. The rise of big clinical databases. *Br J Surg* 2015;102:e93-e101.