

Cristalúria em idosos pode demandar maior atenção

Crystalluria in older people may require more attention

Glísia Mendes Tavares Gomes¹

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é um grande problema de saúde pública e isso tende a se agravar com o envelhecimento populacional que é inevitável, considerando que idosos, geralmente, apresentam comorbidades que podem impactar na saúde renal. O objetivo desse trabalho foi ressaltar a importância da observação da cristalúria em pacientes geriátricos, para além da litíase renal, os possíveis fatores desencadeadores dessa condição e seu impacto renal. Para a revisão narrativa, artigos relacionados foram pesquisados em base de dados como PubMed, BIREME, Web of Science e Google Acadêmico com os temas: “*Crystalluria in elderly people*”; “*Drugs induced crystalluria in elderly people*”. Pode-se observar que, a população geriátrica, muitas vezes apresenta, concomitantemente, comorbidades que podem contribuir para a ocorrência de cristalúria, podendo esta ser um fator a ser considerado entre os critérios relacionados à lesão renal nesse grupo. Visto que, além de englobar causas já conhecidas de lesão renal, idosos podem sofrer o efeito negativo de fatores ambientais, alimentares, de desidratação e medicamentosos. Tais variáveis podem culminar na formação de cristais urinários que, secundários à deposição destes no parênquima renal, podem ocasionar eventos obstrutivos intratubulares, lesões renais diretas e indiretas e urolitíase. Conclui-se que os cristais urinários podem estar relacionados a quadros mais comuns, como litíases renais, e a episódios de diagnóstico mais complexos e que requerem uma investigação mais aprimorada como nos casos das cristalopatias.

Palavras-chave: Injúria renal aguda; Comorbidade; Síndrome metabólica; Nefrolitíase.

¹ Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria/ENSP-Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Editor Associado Responsável:

Dr. Enio Roberto Pedroso
Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte/MG, Brasil.

Autor Correspondente:

Glísia Mendes Tavares Gomes
E-mail: glisiagomes@gmail.com

Fontes apoiadoras:

Não houve fontes apoiadoras.

Conflito de Interesse:

A autora declara não ter conflitos de interesse.

Comitê de Ética (Caso se aplique):

Não se aplica.

Registro de Ensaio Clínico

(Caso se aplique):

Não se aplica.

URL do Preprint (Caso se aplique):

Não se aplica.

Recebido em: 02 Setembro 2022

Aprovado em: 26 Dezembro 2022

Data de Publicação: 03 Maio 2023.

DOI: 10.5935/2238-3182.2023e33204

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a major public health problem that tends to get worse with population aging, which is inevitable, considering that the elderly generally have comorbidities that can impact kidney health. The objective of this study was to emphasize the importance of observing crystalluria in geriatric patients, in addition to renal lithiasis, the possible triggering factors of this condition, and its renal impact. For the narrative review, related articles were searched in databases such as PubMed, BIREME, Web of Science, and Google Scholar with the themes: “Crystalluria in elderly people”; “Drugs induced crystalluria in elderly people”. It can be observed that the geriatric population often presents, concomitantly, comorbidities that may contribute to the occurrence of crystalluria, which may be a factor to be considered among the criteria related to kidney injury in this group. Since in addition to encompassing already known causes of kidney damage, the elderly may suffer the negative effect of environmental, dietary, dehydration, and medication. Such variables can culminate in the formation of urinary crystals, which, secondary to their deposition in the renal parenchyma, can cause intratubular obstructive events, direct and indirect renal lesions, and urolithiasis. It is concluded that urinary crystals may be related to more common conditions, such as renal lithiasis, and to more complex diagnostic episodes that require a more refined investigation, as in crystallopathies.

Keywords: Acute kidney injury; Comorbidity; Metabolic syndrome; Nephrolithiasis.

INTRODUÇÃO

A falta de dados sobre a prevalência de doença renal crônica (DRC), no Brasil, principalmente em pacientes geriátricos, é alarmante, tendo em conta que a prevalência de diálise crônica em 2012, em indivíduos com idade \geq a 65 anos, foi de 31,9%¹.

Pacientes idosos, obesos e com síndrome metabólica apresentam aumento da taxa de acidificação urinária, promovendo a formação de cálculos de ácido úrico (AU)². Há evidências de que a formação desses cálculos é favorecida pelas altas temperaturas, que causam aumento na perda de fluidos pela pele, com conseqüente redução do volume urinário, bem como do pH urinário, ambas desordens promovem a cristalização do AU³. Alguns estudos têm demonstrado que doenças crônicas, como a renal, insuficiência cardíaca crônica e as anormalidades metabólicas, tais como, obesidade e síndrome metabólica podem apresentar um baixo pH urinário⁴.

Mudanças substanciais no metabolismo da água, principalmente relacionadas à diminuição da água corporal total, redução da estimulação osmótica da sede e inadequada

função renal, estão associados ao envelhecimento, fatores que aumentam o risco de desidratação, especialmente em idosos mais fragilizados⁵. A desidratação por perda de água ou, hipertônica, é o distúrbio hídrico mais frequentemente encontrado, tendo vários efeitos adversos como urolitíase, infecção do trato urinário, câncer colorretal, câncer de bexiga e tromboembolismo venoso. Ademais, parece ser um evento subestimado em idosos hospitalizados⁶.

Marcador de supersaturação urinária, a cristalúria deriva de desordens metabólicas, doenças hereditárias ou drogas e do desequilíbrio entre promotores e inibidores de cristalização. Todavia, por ser a urina um ambiente com constante supersaturação de uma ou mais espécies cristalinas, alguns autores consideram a avaliação de cristais urinários, um exame desnecessário⁷.

Entretanto, contrapondo a ideia de que a avaliação de cristais urinários é dispensável, avaliações de amostras de urinas repetidas para cristalúria mostram que determinadas características dos cristais (de maior tamanho, cristais agregados) estão fortemente relacionados com a ocorrência de cálculo. Além disso, um estudo recente avaliando 188 pacientes com mais de 3 anos de seguimento com coletas

múltiplas de amostras de urina demonstrou que ter 50% ou mais de amostras de urina com cristais era preditivo de recorrência de cálculo com uma sensibilidade de 88% e uma especificidade de 84%⁸.

Desta forma, analisar alguns aspectos que levantam questionamentos sobre a importância desse achado é o objetivo deste trabalho.

MÉTODOS

Foram realizadas buscas em bases de dados como PubMed, BIREME, *Web of Science* e Google Acadêmico, com os temas: “Crystalluria in elderly people”; “*Drugs induced crystalluria in elderly people*”. As pesquisas foram feitas de abril de 2021 a junho de 2022. Devido ao pequeno volume de artigos disponíveis nas bases de dados sobre cristalúria em idosos e drogas que induzem cristalúria em idosos, também foram pesquisados termos relacionados, ao idoso (sarcopenia) e à cristalúria (desidratação e infecção urinária), um número de 180 artigos foram encontrados. Artigos que continham alguma correlação com cristalúria em idosos e possíveis fatores associados foram escolhidos, resultando num total de 34 trabalhos. Os artigos excluídos não apresentavam relação com os termos centrais para a elaboração deste trabalho.

CRISTALÚRIA, LESÃO RENAL E AGRAVANTES

Em relação a patogênese da lesão renal associada ao cristal, esta exibe deposição intrarrenal, que ocorre principalmente devido à alta concentração de íons e moléculas que atravessam os túbulos, aumentando a probabilidade de supersaturação do substrato e nucleação de cristais. Ainda que se precipitem fora, os cristais depositam-se nos rins devido a características inatas e podem levar à obstrução tubular e a lesões renais diretas e indiretas⁹.

Prieto et al. (2019)¹⁰, em uma coorte de idosos com sobrepeso ou obesos e síndrome metabólica, tiveram maior prevalência de urina litogênica. Cálculos urinários são sempre precedidos de cristalúria, embora a ocorrência de cristalúria não necessariamente resultará em litíase renal, apesar de estudos terem proposto a cristalúria como um fator para o distúrbio, levando em consideração a hipótese de que a recorrência de cristais na urina pode refletir a propensão à formação de pedras, com potencial relevância clínica em associação com a natureza de acidez ou alcalinidade urinárias¹¹. Indivíduos mais velhos frequentemente apresentam cálculos atípicos ou ausência de dor, e a prevalência aumentada pode ser confundida, em parte, pela maior utilização de imagens abdominais².

Diferentemente dos países desenvolvidos, nos trópicos a LRA é subestimada pela ausência de uma centralização desses dados, bem como o padrão e a incidência diferem entre países. Além do mais, tais números parecem ser apenas a ponta do iceberg. E, apesar das variações etiológicas, infecções e exposições a nefrotóxicos ainda continuam sendo a principal causa. Na lesão renal aguda (LRA), o mecanismo induzido por nefrotóxicos induz efeito tóxico direto sobre os

túbulos renais, com precipitação de substâncias como o ácido oxálico (cristalúria), bem como obstrução intratubular¹². Os idosos são particularmente mais sensíveis à ação das nefrotóxicas¹³.

Estando a população geriátrica entre uma das que mais crescem em muitas partes do mundo e, ainda que idade em si não seja uma doença, mudanças fisiológicas podem ser agravadas por situações especiais como períodos perioperatórios, sangramentos ou complicações médicas. Por outro lado, o aumento da incidência e considerável recorrência, com graves consequências para a função renal, fazem da urolitíase um problema médico e cirúrgico com necessidade de um pronto diagnóstico e adequado manejo da população idosa. Pacientes mais velhos, em estudos anteriores, apresentavam mais comorbidades que indivíduos mais jovens. A síndrome metabólica, por exemplo, parece ser mais comum entre os idosos, tendo sido relacionadas em alguns estudos com a formação de cálculos. O diabetes mellitus também é outro agravante na formação de cálculos e, junto com as doenças cardiovasculares, estão entre as comorbidades mais frequentes nessa população¹⁴.

A despeito de que a cristalúria também apresente correlação positiva com a idade, índice de massa corporal, duração da diabetes e com a gravidade específica urinária, esta, contudo, não é significativa. Entretanto, a presença de cristais na urina mostrou correlação significativa com a glicose em jejum, quanto maiores os níveis de glicose no sangue, maior o número de cristais observados e vice-versa¹⁵. Chao et al. (2020)¹⁶, enfatizam que, inobstante a todas as conhecidas complicações do diabetes, recentemente tem sido relatado ser este também um importante risco para o desenvolvimento de urolitíase. A relação entre diabetes e o risco aumentado para calcinose tem sido previamente atribuído à acidificação da urina relacionada à resistência à insulina, hipercalcúria induzida pelos elevados níveis de insulina, seguida de uma exagerada dieta em carboidratos, a coexistência de morbidades (ex.: HAS ou hiperuricemia) e dietas ricas em sódio¹⁶. Em um estudo realizado com uma população de idosos, de Rio Branco, no Acre, o diabetes obteve a maior prevalência, 41,5% e a síndrome metabólica esteve presente em 30,3% dos sujeitos classificados como portadores de DRC¹⁷.

CRISTALÚRIA E NEFROPATIA OBSTRUTIVA

Na última década, dados recentes têm demonstrado aumento da taxa de idosos com LRA, requerendo hospitalização. Alguns fatores são sabidamente predisponentes à LRA em idosos, entre eles, a exposição a medicamentos nefrotóxicos¹⁸, chegando a uma taxa de até 66%¹⁹. A LRA induzida por drogas exibe quatro fenótipos diferentes que representam distintas apresentações clínica e patológicas: lesão renal aguda, distúrbio glomerular, distúrbios tubulares ou nefrolitíase/cristalúria. Cada fenótipo apresenta mudança em seus biomarcadores; creatinina sérica (lesão renal aguda), proteinúria e/ou hematuria (lesão glomerular), anormalidades eletrolíticas (distúrbios tubulares) e achados ultrassonográficos (nefrolitíase)²⁰. Um

dado a destacar é que a precipitação de medicamentos pode abranger o espectro de cristalúria isolada, assintomática, a cálculos obstrutivos. A ultrassonografia renal ou a tomografia computadorizada podem não ser os métodos diagnósticos mais indicados para a detecção de cristais ou uma obstrução tubular microscópica¹⁸.

Como previsto, adultos infectados pelo HIV em terapia antirretroviral (ARV), bem-sucedida, têm expectativa de vida próxima do normal e estão cada vez mais sujeitos às comorbidades relacionadas à idade²¹. Esta redução da taxa de mortalidade tem sido acompanhada pelo aumento de outras doenças relacionadas, como a DRC, cada vez mais comum entre pacientes infectados pelo HIV e que pode ocorrer em qualquer estágio da doença, mesmo antes da soroconversão²².

A LRA pode ser decorrente de obstrução urinária e, entre as causas estão incluídas a nefrolitíase e a cristalúria, induzida por medicamentos. O indinavir, ainda que tenha tido sua utilização reduzida em países desenvolvidos, pelo alto potencial de cristalúria (67%) e cálculos renais (3%), é, até então, utilizado em outros países com poucos recursos. Entre os riscos relacionados a cristais urinários também podemos citar alta administração de drogas e coadministração de outra droga nefrotóxica. A presença de cristalúria pode apontar potencial nefrotoxicidade, embora a avaliação desta, no intuito de prever o desenvolvimento de uma doença renal crônica (DRC) ainda não tenha sido testado²³.

Outro importante tipo de cristalopatia, a doença renal ateroembólica (DRAE), é uma complicação multissistêmica que envolve vários órgãos como os rins, pele, trato gastrointestinal, olhos, músculos, sistema nervoso central e extremidades. Podem ser eventos iatrogênicos secundários à manipulação endovascular cirúrgica ou invasiva, contudo, também podem advir de episódios espontâneos. Estudos de autópsia indicaram que os rins, estavam envolvidos em 74% dos casos DRAE, transformando-se em uma causa comum de insuficiência renal em adultos com mais de 60 anos e aterosclerose avançada²⁴.

Em um estudo realizado por Chávez-Iñiguez et al. (2020)²⁵, em pacientes com lesão renal aguda devido à nefropatia obstrutiva, aqueles atendidos em regime de emergência, tiveram o dobro da taxa de incidência de LRA em relação aos que receberam tratamentos eletivos, além disso, eram mais velhos, do sexo masculino, tinha LRA mais grave e sua probabilidade de morte em 30 dias era três vezes maior e a recuperação renal foi menos frequente²⁵.

É comum a presença de LRA em pacientes em estado crítico, especialmente na ocorrência de sepse. Ainda que com uma fisiopatologia diferenciada, pode-se distinguir a LRA séptica da LRA isquêmica ou tóxica, evidenciando pior prognóstico da primeira em comparação à última. Embora a literatura anterior tenha despertado o interesse no exame de microscopia urinária com o propósito de prever ou detectar LRA, em pacientes gravemente enfermos, nenhuma descreveu cristais urinários. No entanto, cristais podem favorecer o dano renal através da obstrução intratubular ou refletir o metabolismo renal perturbado nos

estágios iniciais, o que acarreta baixa solubilidade da urina e valores extremos de pH urinário. Objetivando avaliar a prevalência e os determinantes de cristais urinários entre 103 pacientes em estado crítico admitidos na unidade de terapia intensiva cirúrgica, o estudo de Tabibzadeh et al. (2021)²⁶ encontraram neste grupo as seguintes características: idade mediana de 57 (45-69), 34% dos pacientes tinham sepse e 43% lesão cerebral. Destes pacientes, 7% tinham DRC e em 39% ocorreu LRA. Na urina enviada para microscopia, a cristalúria foi observada em 53 (51%) pacientes, com maioria de cristais de ácido úrico (51%) e cristais de oxalato de cálcio, presentes em 12 (23%) dos pacientes. É considerável destacar que, a osmolalidade e os níveis de creatinina não foram significativamente maiores nesses pacientes, sugerindo que a presença dos cristais não estava diretamente relacionada à concentração urinária²⁶.

Demotier et al. (2022)²⁷, ressaltam os benefícios da investigação, por exemplo, da cristalúria por amoxicilina, em pacientes recebendo altas dosagens venosas do medicamento, pois o fenômeno demonstrou ser frequente em 1/4 dos pacientes e que, parecia estar associado com os inibidores da enzima conversora de angiotensina e o decréscimo do pH urinário, sendo que a ocorrência de ambos os fatores foi o principal preditor do desenvolvimento de LRA intra-hospitalar. Na análise univariada, os fatores associados à presença de cristalúria por amoxicilina foram a presença de hematúria no exame citobacteriológico, acidificação do pH urinário, idade avançada e o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina. A hematúria parece ser originada por mais de uma consequência como, dano tubular e congestão medular secundária à precipitação de cristais intrarrenais²⁷. Garnier et al. (2020)²⁸, relatam que a nefropatia cristalina induzida pela amoxicilina pode estar sendo subestimada em pacientes tratados com altas doses, ademais, dados sugerem que o prognóstico pode ser menos favorável do que o pensado anteriormente, recomendando monitoramento cuidadoso da função renal dos pacientes expostos a essas condições, considerando até mesmo mudança precoce para outra classe de antibióticos²⁸.

O fármaco foscarnet é o tratamento padrão em infecções por citomegalovírus, resistentes ao ganciclovir, e em casos em que a administração deste não é possível. Alguns relatos da ocorrência de lesão renal por cristais, pelo uso do foscarnet envolvem, por exemplo, dano tubulointerstitial, mas a deposição de cristais nas células ou lúmen tubulares, bem como em capilares glomerulares, têm sido relatadas repetidamente, sugerindo que uma forma de nefropatia cristalina pode ser um outro mecanismo causador de dano renal. Dos 6 pacientes do estudo tratados com a droga, 5 desenvolveram doença renal e 4 tinha idade \geq que 63 anos²⁹.

A literatura também tem descrito casos de LRA, como nefrite tubulointerstitial secundária à administração de ciprofloxacina. Todavia, ainda que a cristalúria seja um evento raro relacionado a este fármaco, a paciente idosa do citado relato de caso desenvolveu uma LRA oligúrica, 48 horas após a administração oral e intravenosa de ciprofloxacina, tratamento para debelar um processo infeccioso instalado,

tendo seu sedimento urinário exibido cristais em formato estrelado e birrefringentes à luz polarizada, com alta suspeição de cristais de ciprofloxacino³⁰.

Um paciente de 66 anos de outro relato de caso, com dor lombar afebril associada à disúria e urina leitosa, apresentava um histórico de urolitíase por cristais de oxalato de cálcio. Achados da urinálise: pH: 7,5; gravidade específica: 1.010; leucócitos de 20 a 30 por campo de alta potência e numerosos cristais de fosfato triplo magnésiano, cristais estes que representam 10 a 15% das litíases renais. A conversão da ureia em excesso pela urease bacteriana (neste caso, *Pseudomonas aeruginosa*), em amônia, que por sua vez alcaliniza a urina, promove a cristalização do fosfato amoníaco magnésiano, insolúvel em urina alcalina. Tais cristais podem bloquear a uretra e justificar a investigação de cálculos. No entanto, este não foi o caso desse paciente que apresentou cristalúria evidente e sintomática, porém, sem calculose³¹.

Um estudo envolvendo a cristalúria em pacientes com litíase ativa embasou sua metodologia em critérios como: a composição da pedra, o nível sérico de ácido úrico, nível sérico de cálcio, resultados de urinálise (incluindo pH urinário, hematúria e leucocitúria) e dados demográficos que incluíam idade, índice de massa corporal (IMC) e sexo. Foi observada associação de casos ativos de urolitíase com parâmetros referentes ao tipo de cristal encontrado e pH da urina, bem como características do paciente como idade e o IMC. A probabilidade de cristais de ácido úrico diminuía à medida que a idade do paciente diminuía, enquanto aumentava a probabilidade de cristais de oxalato de cálcio. O modelo em rede neural demonstrou que, ainda que houvesse presença maior de cristais de oxalato de cálcio, havia maior possibilidade de cálculos de ácido úrico³².

Ao longo da vida, os indícios epidemiológicos sobre a prevalência e a incidência da urolitíase parecem variar geograficamente, embora se saiba que tal desordem esteja associada à etnia, problemas de estilo de vida (padrão alimentar, ingestão de líquidos, sedentarismo), estado de comorbidade e idade, dados recentes têm indicado uma incidência crescente de urolitíase, provavelmente explicada pelo aumento da população geriátrica³³.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Idosos desidratados, atendidos em emergências e direcionados para internação, geralmente apresentam doenças graves, têm altas taxas de mortalidade e maior risco de comprometimento funcional após a alta⁶.

Outrossim, a literatura tem corroborado a ampla variação na prevalência e incidência de urolitíase. Em indivíduos mais fragilizados, especialmente os mais velhos, o diabetes mellitus por si só predispõe a perda de fluídos por diurese osmótica, potencializando o risco de desidratação¹⁶.

Outro fator importante a ressaltar é que, devido à sarcopenia, idosos são muitas vezes encorajados a

aumentar a ingestão de produtos dietéticos ricos em proteína animal, o que aumenta o risco de hiperossalúria e hipercalcúria³³.

Ainda que a urina abrigue sedimentos urinários com cristais normais, em algumas condições patológicas, a alteração e mudança repentina de cristais normais para anormais mostraram a patogênese, estágio e a gravidade do problema renal¹¹.

Além da fácil obtenção da amostra, o exame de urina é uma ferramenta de triagem com excelente custo-benefício. Uma análise bem executada do sedimento urinário, pode indicar as condições do baixo trato urinário e néfrons. E, embora a automação tenha trazido redução de tempo e custos na realização da sedimentoscopia urinária, esta metodologia ainda apresenta limitações no diagnóstico de várias doenças renais como NTA, glomerulonefrite, vasculite e na nefropatia cristalina³⁴.

Muito mais do que um simples marcador de gravidade, a LRA é uma síndrome complexa, afetando todos os sistemas, podendo levar à falência de múltiplos órgãos. A nefropatia obstrutiva é uma causa frequente de LRA, estando relacionada de 5 a 10% de todos os casos de LRA, contudo, entre os idosos, esta porcentagem pode chegar a 22% dos casos²⁵. A deposição de cristais intratubulares tem sido pensada como causa primária de LRA por obstrução urinária (obstrução dos lumens tubulares) e, uma frequente observação de lesão tubular aguda, em biópsias, pode desempenhar um papel contributivo na LRA⁹.

CONCLUSÃO

Vislumbrando o envelhecimento iminente da população mundial, agravado pela repercussão de tal realidade para a saúde pública, é de suma importância explorar todas as possibilidades de triagem, diagnóstico e acompanhamento relacionadas a essa população, atentando para os fatores de impacto, na maior parte dos casos, negativos, como os ambientais, sociais, econômicos, nutricionais, culturais e políticos na vida desses indivíduos, que têm profundas consequências, principalmente, na saúde renal, entre elas, a formação de cristalúria e as possíveis cristalopatias. O apoio diagnóstico laboratorial, acurado, tem uma enorme participação nesse processo, auxiliando tanto ao médico, quanto também contribuindo no prognóstico desse paciente.

Urge a necessidade de uma estrutura de atendimento em saúde que se adeque a todas essas possibilidades e lute contra as fragilidades, no intuito de diminuir o efeito dessa grave desordem silenciosa e gradual, que é a insuficiência renal, na vida pessoal, familiar e social do idoso.

COPYRIGHT

Copyright© 2022 Gomes. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Licença Internacional que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

REFERÊNCIAS

1. Abdulkader RCRM, Burdman EA, Lebrão ML, Duarte YAO, Zanetta DMT. Aging and decreased glomerular filtration rate: an elderly population-based study. *PLoS One*. 2017 Dez;12(12):e0189935. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189935>
2. Youssef RF, Martin JW, Sakhae K, Poindexter J, Dianatnejad S, Scales CD, et al. Rising occurrence of hypocitraturia and hyperoxaluria associated with increasing prevalence of stone disease in calcium kidney stone formers. *Scand J Urol*. 2020;54(5):426-30. DOI: <https://doi.org/10.1080/21681805.2020.1794955>
3. Trinchieri A, Maletta A, Simonelli G, Boeri L, De Lorenzis E, Montanari E. Time changes in the spectrum of urinary stone composition: a role for climate variations? *BMC Nephrol*. 2020;21(1):535. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02193-x>
4. Saitsu A, Iwazu Y, Matsushita H, Hayashi H, Mizuhashi Y, Kotani K. Low urine pH associated with sarcopenia in the elderly: a multi-center observational study. *Medicine*. 2021;100(21):e26114. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000026114>
5. Betomvuko P, Saint-Hubert M, Schoevaerds D, Jamart J, Devuyt O, Swine C. Early diagnosis of dehydration in hospitalized geriatric patients using clinical and laboratory criteria. *Eur Geriatr Med*. 2018 Sep;9(5):589-95. DOI: <https://doi.org/10.1007/s41999-018-0100-0>
6. Buaprasert P, Piyapaisarn S, Vanichkulbodee A, Kamsom A, Sri-on J. Prevalence and risk factors of hypertonic dehydration among older patients admitted to the emergency department: a prospective cross-sectional study. *Geriatr Gerontol Int*. 2021;21(6):485-91. DOI: <https://doi.org/10.1111/ggi.14168>
7. Frochot V, Daudon M. Clinical value of crystalluria and quantitative morphoconstitutional analysis of urinary calculi. *Int J Surg*. 2016 Dez;36(Pt D):624-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2016.11.023>
8. Williams JC, Gambaro G, Rodgers A, Asplin J, Bonny O, Costa-Bauzá A, et al. Urine and stone analysis for the investigation of the renal stone former: a consensus conference. *Urolithiasis*. 2021;49(1):1-16. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00240-020-01217-3>
9. Perazella MA, Herlitz LC. The crystalline nephropathies. *Kidney Int Rep*. 2021 Dez;6(12):2942-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.09.003>
10. Prieto RM, Rodríguez A, Sanchis P, Morey M, Fiol M, Grases F, et al. Association of adherence to the mediterranean diet with urinary factors favoring renal lithiasis: cross-sectional study of overweight individuals with metabolic syndrome. *Nutrients*. 2019;11(8):1708. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11081708>
11. Prabhu N, Bandhavi SP, Marzuk SM, Uma A, Sarada V. Comparative analysis of bacterial pathogens and crystalluria in cases enrolled in a tertiary care teaching hospital, Tiruchirapalli, India. *Med Res Chron [Internet]*. 2015; [citado 2022 Mai 28]; 2(3):342-52. Disponível em: <https://medrech.com/index.php/medrech/article/view/92>
12. Arogundade FA, Omotoso BA, Sanusi AA, Balogun RA. Burden and etiopathogenesis of acute kidney injury in the tropics. *Clin Nephrol*. 2020;93(1):8-16. DOI: <https://doi.org/10.5414/cnp92s102>
13. Coca SG. Acute kidney injury in elderly persons. *Am J Kidney Dis*. 2010 Jul;56(1):122-31. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.12.034>
14. Dursun M, Ozbek E, Otuncemur A, Sahin S, Cakir SS. Clinical presentation of urolithiasis in older and younger population. *Arch Ital Urol Androl*. 2014;86(4):249-52. DOI: <https://doi.org/10.4081/aiua.2014.4.249>
15. Ephraim RKD, Anoff KA, Brenyah RC, Osakunor DNM, Sakyi SA, Osei-Yeboah J, et al. Determinants of crystalluria among type 2 diabetes patients; a case-control study of the Agona West Municipality, Ghana. *Niger Med J*. 2017;58(3):114-8. DOI: https://doi.org/10.4103/nmj.NMJ_121_16
16. Chao CT, Wang J, Huang JW, Hung KY, Chien KL. Frailty predicts a higher risk of incident urolithiasis in 525 368 patients with diabetes mellitus: a population-based study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e000755. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000755>
17. Amaral TLM, Amaral CA, Vasconcelos MTL, Monteiro GTR, Amaral TLM, Amaral CA, et al. Prevalence and factors associated to chronic kidney disease in older adults. *Rev Saude Publica*. 2019;53:44. DOI: <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2019053000727>
18. Khan S, Loi V, Rosner MH. Drug-induced kidney injury in the elderly. *Drugs Aging*. 2017;34(10):729-41. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0484-4>
19. Kane-Gill SL, Goldstein SL. Drug-induced acute kidney injury: a focus on risk assessment for prevention. *Crit Care Clin*. 2015 Oct;31(4):675-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.005>
20. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, Murray PT, Macedo E, Cerda J, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int*. 2015 Ago;88(2):226-34. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1038/ki.2015.115>
21. Allavena C, Hanf M, Rey D, Duvivier C, BaniSadr F, Poizot-Martin I, et al. Antiretroviral exposure and comorbidities in an aging HIV-infected population: the challenge of geriatric patients. *PLoS One*. 2018 Set;13(9):e0203895. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203895>
22. Reghine ÉL, Foresto RD, Kirsztajn GM, Reghine ÉL, Foresto RD, Kirsztajn GM. HIV-related nephropathy: new aspects of an old paradigm. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(Supl 1):S75-S81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.75>
23. Campos P, Ortiz A, Soto K. HIV and kidney diseases: 35 years of history and consequences. *Clin Kidney J*. 2016 Dez;9(6):772-81. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw104>
24. Li X, Bayliss G, Zhuang S. Cholesterol crystal embolism and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):2-12. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18061120>

25. Chávez-Iñiguez JS, Navarro-Gallardo GJ, Medina-González R, Alcantar-Vallín L, García-García G. Acute kidney injury caused by obstructive nephropathy. *Int J Nephrol*. 2020;2020:e8846622. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8846622>
26. Tabibzadeh N, Zalc M, Michel T, Letavernier E, Mebazaa A, Borouchaki A, et al. Prevalence and identification of crystalluria in critically ill patients: association between uric acid crystals and sepsis. *Clin Kidney J*. 2021 Abr;14(4):1291-3. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa187>
27. Demotier S, Limelette A, Charmillon A, Baux E, Parent X, Mestrallet S, et al. Incidence, associated factors, and effect on renal function of amoxicillin crystalluria in patients receiving high doses of intravenous amoxicillin (The CRISTAMOX Study): a cohort study. *eClinicalMed*. 2022 Mar;45:101340. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101340>
28. Garnier AS, Dellamaggiore J, Brilland B, Lagarce L, Abgueuen P, Furber A, et al. High incidence of amoxicillin-induced crystal nephropathy in patients receiving high dose of intravenous amoxicillin. *J Clin Med*. 2020;9(7):2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9072022>
29. Deffert C, Stoermann C, Hernandez T, Nabergoj M, Chalandon Y, Jaeger P. Phosphonoformate crystalluria, a warning signal of foscarnet-induced kidney injury. *Kidney Int Rep*. 2020 Nov;5(11):2102-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.08.019>
30. Khan M, Ortega LM, Bagwan N, Nayer A. Crystal-induced acute kidney injury due to ciprofloxacin. *J Nephropathol*. 2015;4(1):29-31. DOI: <https://doi.org/10.12860/jnp.2015.06>
31. Trimarchi H, Young P, Lombi F. Milky urine and struvite crystals. *Kidney Int*. 2015;88(1):205. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2014.314>
32. Almannie RM, Alsufyani AK, Alturki AU, Almuhaideb M, Binsaleh S, Althunayan AM, et al. Neural network analysis of crystalluria content to predict urinary stone type. *Res Rep Urol*. 2021;13:867-76. DOI: <https://doi.org/10.2147/RRU.S322580>
33. Wu HHL, Chinnadurai R. To what extent does frailty influence the risk of developing urolithiasis? *Urol*. 2022;2(1):1-5. DOI: <https://doi.org/10.3390/uro2010001>
34. Cavanaugh C, Perazella MA. Urine sediment examination in the diagnosis and management of kidney disease: core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(2):258-72.

