



**CENTRO UNIVERSITÁRIO REGIONAL DO BRASIL  
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

**RENATA COSTA SALES**

**CORRELAÇÃO ENTRE DOENÇA DE CROHN E  
NEFROLITÍASE**

Salvador  
2021

**RENATA COSTA SALES**

**CORRELAÇÃO ENTRE DOENÇA DE CROHN E  
NEFROLITÍASE**

Trabalho de Conclusão de Curso como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, do Centro Universitário Regional do Brasil - UNIRB.

Professor TCC: Prof. MSc. Lucas Silva de Medeiros  
Orientador: Ma. Érica Novaes

Salvador  
2021

**RENATA COSTA SALES**

**CORRELAÇÃO ENTRE DOENÇA DE CROHN E NEFROLITÍASE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, do Centro Universitário Regional do Brasil – UNIRB.

Aprovado em 27 de julho de 2021.

Banca Examinadora

Érica Novaes Soares - Orientador \_\_\_\_\_

Formada em Biomedicina- pelo Centro Universitário Regional do Brasil. Mestre em Imunologia - pelo Programa de pós graduação em Imunologia da Universidade Federal da Bahia. Doutoranda em Imunologia - pela Universidade Federal da Bahia.

Jéssika Alves Oliveira Amparo - \_\_\_\_\_

Farmacêutica - pela Universidade Federal da Bahia. Mestranda em Imunologia - pelo Programa de pós graduação em imunologia, pela Universidade Federal da Bahia.

Janaina Ribeiro - \_\_\_\_\_

Farmacêutica- pela Universidade Federal da Bahia. Mestranda em Imunologia - pela Universidade Federal da Bahia.

À,

Leda e Antônio, amados pais.

Radamés, amado esposo e maior incentivador, que com muita paciência me apoiou sempre.

E Lavínia, amada filha, alegria e inspiração de todos os dias.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus.

Aos guias, mentores e guardiões dessa jornada chamada vida.

E a todos os mestres, professores que com muita dedicação me auxiliaram compartilhando conhecimento. Em especial, a Ma. Érica Novaes, querida professora, que aceitou ser a orientadora desse estudo me ajudando com muita paciência e dedicação.

Grata a todos!

“A mente é a causa de todas as doenças.  
E o coração é a fonte de todas as curas”

OSHO

## RESUMO

A Doença de Crohn (DC) faz parte do grupo de doenças inflamatórias intestinais (DII), e é definida como uma inflamação crônica que pode atingir qualquer parte do tubo digestivo, sendo predominante no íleo, colón e região perianal. Também está associada a várias manifestações extra intestinais que são complicações que podem atingir qualquer órgão ou sistema do corpo humano. A Nefrolitíase é reconhecida como a principal complicação urogenital atribuída a DC, sendo mais comum em portadores de DC que na população em geral. Este estudo investigou os fatores de correlação para o surgimento de Nefrolitíase em pacientes com DC a partir da revisão da literatura existente sobre os fatores de associação entre as duas patologias. Os resultados obtidos demonstram que inúmeros fatores estão relacionados a manifestação da nefrolitíase nos pacientes com DC: Cirurgias de ressecção intestinal e ileostomia, alterações na microbiota intestinal com redução da população de *Oxalobacter formigenes*, medicamentos utilizados no tratamento da DII como a mesalazina e a sulfasalazina, e as alterações na permeabilidade intestinal causada pela DC, são os principais fatores atribuídos na atualidade.

### **Palavras-chave:**

Doença de Crohn, litíase renal, cálculo renal, DII

## **ABSTRACT**

Crohn's disease (CD) is part of the group of inflammatory bowel diseases (IBD), it is defined as a chronic inflammation that can affect any part of the digestive tract, being predominant in the ileum, colon, and perianal region. It is also associated with several extra intestinal manifestations that are complications that can affect any organ or system in the human body. Nephrolithiasis is recognized as the main urogenital complication attributed to CD, being more common in patients with CD than in the general population. This study investigated the correlation factors for the emergence of Nephrolithiasis in patients with CD based on a review of the existing literature on the association factors between the two pathologies. The results obtained demonstrate that numerous factors are related to the manifestation of nephrolithiasis in patients with CD: intestinal resection and ileostomy surgeries, changes in the intestinal microbiota with a reduction in the population of *Oxalobacter formigenes*, drugs used in the treatment of IBD such as mesalazine and sulfasalazine, and changes in intestinal permeability caused by CD are the main factors currently attributed.

### **Keyword:**

Crohn's disease, kidney stones, renal lithiasis, IBD

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Segmentos Intestino afetados por DC	17
<b>Figura 2</b> Fistulas DC	18
<b>Figura 3</b> Estenoses por DC	18
<b>Figura 4</b> Genoma DII	21
<b>Figura 5</b> Tipos de cálculos renais	27
<b>Figura 6</b> Pedras de cálcio	27
<b>Figura 7</b> Técnica de tomografia	29
<b>Figura 8</b> Nefrolitotomia	32
<b>Figura 9</b> Cálculos de metabólito de Sulfassalazina em paciente com DC	40
<b>Figura 10</b> Atividade do <i>Oxalobacter Formingenes</i>	41

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> Tipos DII	34
<b>Gráfico 2</b> Porcentagem gênero DII	35
<b>Gráfico 3</b> Etnia pacientes com DII	35
<b>Gráfico 4</b> Tabagismo em pacientes com DII	36
<b>Gráfico 5</b> Risco de cálculos renais DC e UC	37

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> Fatores de risco Nefrolitíase em pacientes com DC	39
---	----

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> Índice de Harvey-Bradshaw	19
<b>Quadro 2</b> Principais Manifestações Extra Intestinais	24
<b>Quadro 3</b> Principais complicações em pacientes com DC	25
<b>Quadro 4</b> Características Radiológicas	30
<b>Quadro 5</b> Classificação dos cálculos conforme composição	30
<b>Quadro 6</b> Risco elevado para formação dos cálculos	31
<b>Quadro 7</b> Estado civil pacientes com DII	35

## LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

**AINEs** Anti-inflamatórios não esteroidais

**ASCA** Anti-Saccharomyces Anticorpos Cerevisiae

**DC** Doença de Cronh

**DII** Doença Inflamatória Intestinal

**FTIR** Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier

**GWAS** Estudos de associação de genoma

**IPAA** Ileal Pouch Anal anastomose

**LEOC** Litotripsia externa por ondas de choque

**MEI** Manifestações Extra intestinais

**OF** *Oxalobacter formigenes*

**TGI** Trato Gastro Intestinal

**TCSC** Ultrassonografia, tomografia computadorizada sem contraste

**UC** Colite Ulcerosa

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2.OBJETIVO GERAL</b> .....	14
2.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	14
<b>3.METODOLOGIA</b> .....	15
<b>4.JUSTIFICATIVA</b> .....	16
<b>5 DOENÇA DE CROHN</b> .....	17
5.1 SINTOMAS E DIAGNÓSTICO .....	20
5.2 FATORES ASSOCIADOS À DC .....	20
5.3 MANIFESTAÇÕES EXTRA INTESTINAIS .....	23
5.4 TRATAMENTO.....	26
<b>6.NEFROLITÍASE</b> .....	26
6.1 SINTOMAS E DIAGNÓSTICO .....	28
6.2 TRATAMENTO.....	32
<b>7 EPIDEMIOLOGIA</b> .....	33
<b>8 CORRELAÇÃO DOENÇA DE CROHN E NEFROLITIASE</b> .....	367
8.1 FATORES RELACIONADOS A PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS .....	368
8.2 FATORES RELACIONADOS A MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA DII .....	390
8.3 MICROBIOTA INTESTINAL .....	401
<b>9 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	423
<b>10 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	434
<b>11 REFERÊNCIAS</b> .....	

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) foi descrita pela primeira vez por Dr. Burril Bernard Crohn, em 1932, e apesar de muitas investigações e estudos terem sido realizados, a compreensão de muitos aspectos da doença permanecem um desafio para pesquisadores e profissionais da área médica. A causa da DC ainda não foi totalmente esclarecida, permanecendo a doença sem cura clínica ou cirúrgica (MENDES, 2019).

Apesar de sua etiologia ainda não ter sido definida, Peixoto (2016) afirma que a manifestação da DC é atribuída a fatores hereditários, imunitários e ambientais. Ela faz parte das doenças inflamatórias intestinais (DII), é uma doença crônica que atinge qualquer parte do tubo gastro intestinal, mas principalmente o íleo e cólon (CAMPOS, 2012). É dividida em duas fases: uma ativa, onde os sintomas estão agravados, e outra remissiva, quando os sintomas estão controlados pela terapia. Atinge homens e mulheres de forma igual, principalmente entre 20 e 30 anos, podendo acometer pessoas também na faixa dos 60 anos (LOPES, 2014).

O que dificulta o entendimento completo da doença são as inúmeras manifestações extra intestinais (MEI) apresentadas pelos pacientes, podendo comprometer qualquer sistema ou órgão do corpo. Papacosta (2017) afirma que devido a essas inúmeras manifestações da doença, diagnosticá-la é um desafio, uma vez que não existe um exame “padrão ouro” para o diagnóstico, este é feito através de um conjunto de métodos que irão complementar a avaliação clínica.

A nefrolitíase, também de etiologia desconhecida, é a manifestação urogenital mais comum em pacientes com Doença de Crohn. Estudos indicam que a incidência de cálculo renal em pacientes com DC é maior que a média da população em geral. A litíase renal é uma doença de alta reincidência, onde “50% dos pacientes apresentam um segundo episódio em 10 anos se não forem submetidos a nenhum tipo de tratamento” (BARROS, 2013).

Devido as inúmeras complicações apresentadas em pacientes com DC, o estudo da doença, implica dividi-la em subcategorias, analisando a doença de acordo com as manifestações apresentadas em cada caso.

A partir de revisão bibliográfica o presente estudo teve como objetivo investigar a manifestação da Nefrolitíase em pacientes com Doença de Crohn, identificando

fatores de correlação que podem contribuir para o surgimento de litíase renal em pacientes com DC. Contribuindo com o aumento do conhecimento tanto da DC, como da Nefrolitíase.

## **2.OBJETIVO GERAL**

Investigar a manifestação de Nefrolitíase em pacientes com Doença de Crohn.

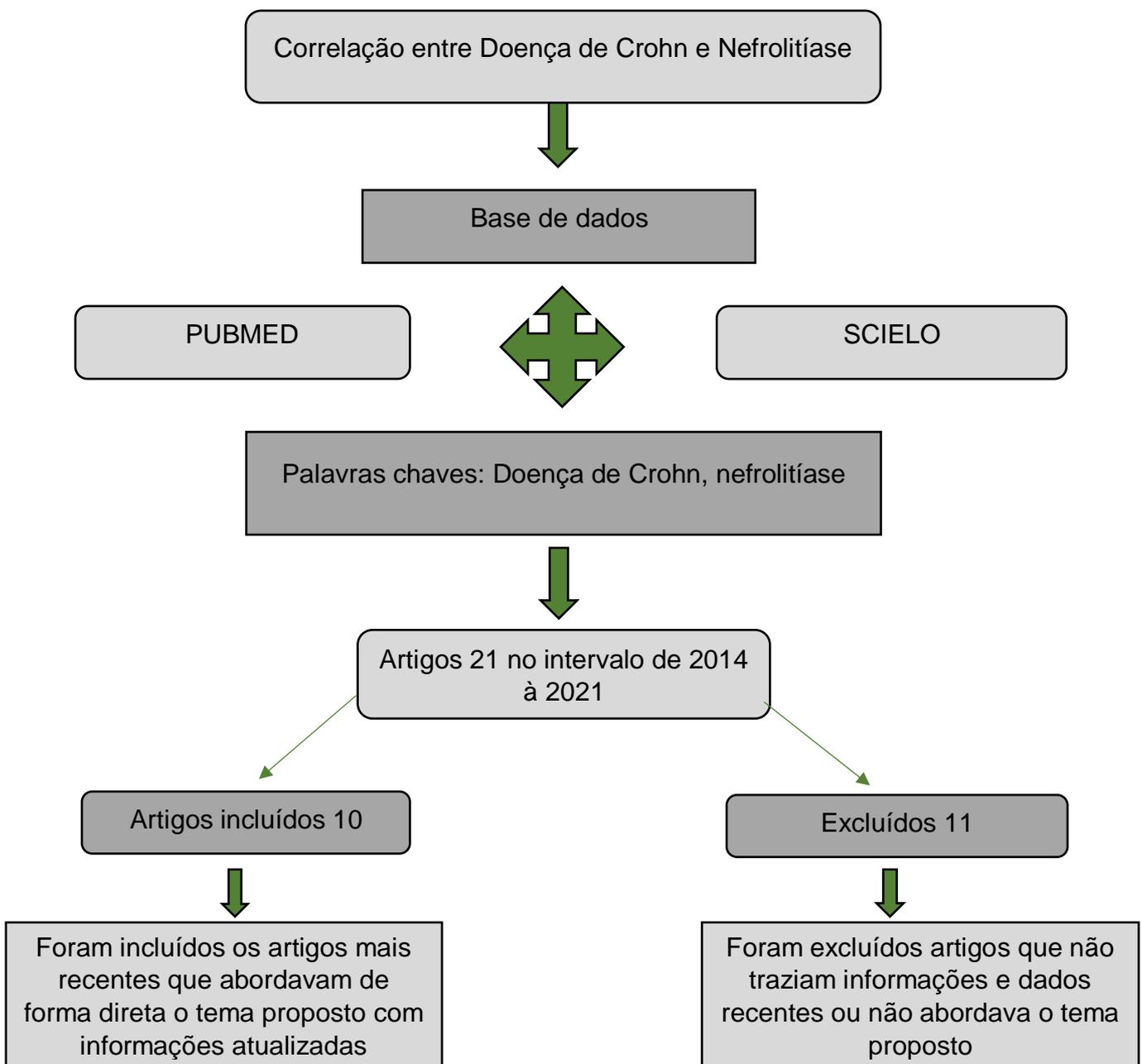
### **2.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Descrever a Doença de Crohn.
- Descrever a Nefrolitíase
- Estudar a correlação da Doença de Crohn e Nefrolitíase.
- Fazer levantamento de dados que demonstrem a incidência de nefrolitíase em pacientes com Doença de Crohn, abordados na literatura.
- Identificar fatores que possam contribuir para o surgimento de nefrolitíase em pacientes com Doença de Crohn.

### 3.METODOLOGIA

Estudo descritivo, com abordagem qualitativa desenvolvido através da pesquisa bibliográfica. Como fonte foram utilizados livros que abordam a temática do projeto, assim como, artigos e teses, obtidos a partir de base de dados de sites especializados em publicações do gênero: SCIELO, PUBMED, DIRECT. A partir das palavras chaves “doença de crohn”, “doença inflamatória intestinal”, “nefrolitíase”, foi realizada a busca de publicações entre o período de 2016 à 2021.

Fluxograma:



Fonte: A Autora

#### **4.JUSTIFICATIVA**

Muitos aspectos da Doença de Crohn permanecem desconhecidos. A causa da doença não foi totalmente esclarecida. Também, ainda, não existe uma cura clínica ou cirúrgica para a patologia. O que já se sabe é que a Doença de Crohn está relacionada a inúmeras complicações que vão além do trato gastrointestinal, as manifestações extra intestinais (MOTA, 2007).

A nefrolitíase é a manifestação urogenital mais comum em pacientes com Doença de Crohn. “A litíase renal é uma afecção frequente na prática clínica, com um elevado impacto social e de alto custo, tendo em vista que acomete 5 a 15% das pessoas, em algum momento da vida, apresentando elevadas taxas de recorrência” (NOVO, 2017)

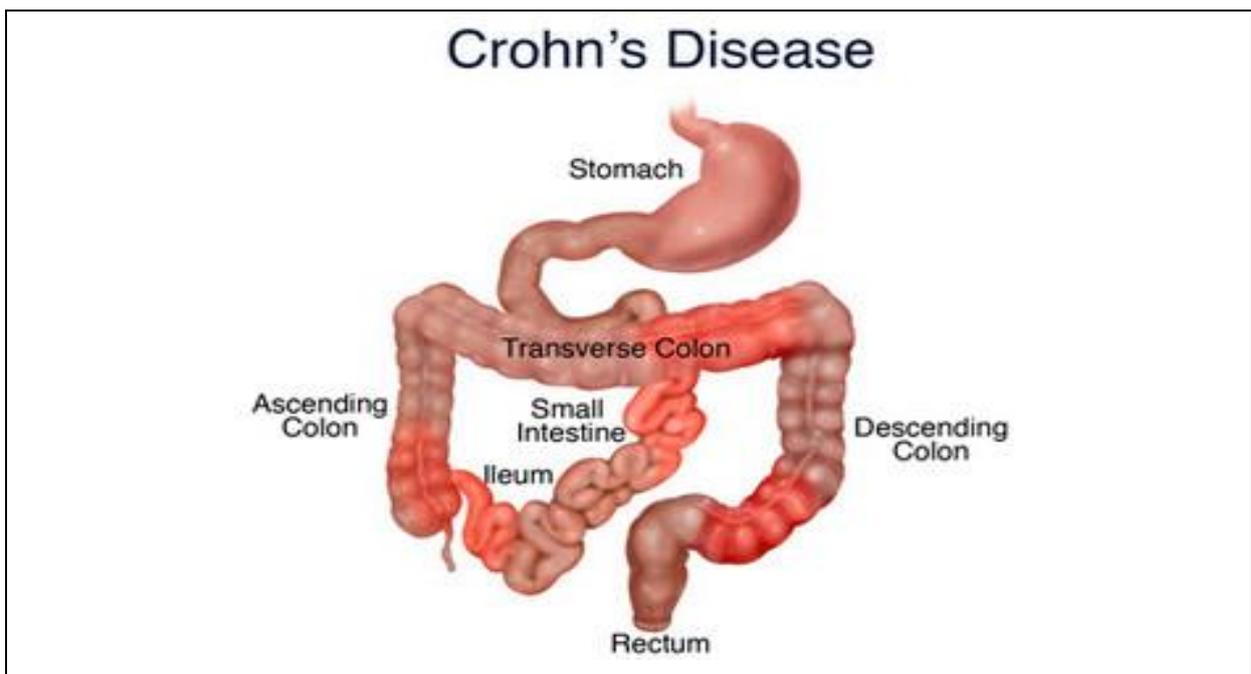
O foco do estudo foi analisar fatores de correlação entre as duas doenças, através da revisão de literatura de estudos recentes, colaborando com o aumento do conhecimento a respeito da Doença de Crohn.

## 5 DOENÇA DE CROHN

Fiocche (1998) afirma que apesar das doenças inflamatórias intestinais (DII) terem sido descobertas nas primeiras décadas do século XX, e mesmo com todos os avanços nos estudos das DII, ainda não foi possível estabelecer uma causa única que explique o surgimento e todos os aspectos do processo inflamatório crônico.

A Doença de Crohn integra (junto com a colite ulcerativa - UC) o grupo das DII. É uma condição crônica que provoca a inflamação do revestimento da parede do intestino caracterizada por períodos de exacerbação e remissão (YAMAMOTO *et al.*, 2016). Na DC há o acometimento segmentar, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus”. Sendo o íleo, o cólon e a região perianal as partes mais atingidas no tubo intestinal (figura 1). Lesões perianais são comuns em pacientes com DC, podendo ser: plicoma anal, lesões do canal anal como fissuras, estenoses e úlceras, fístulas, abscessos e câncer. Existem 3 fenótipos principais que caracterizam e diferenciam a DC: inflamatória, estruturante e penetrante. (FIREMAN, 2017; LAGO *et al.*, 2011; PANÉS e RIMOLA, 2017).

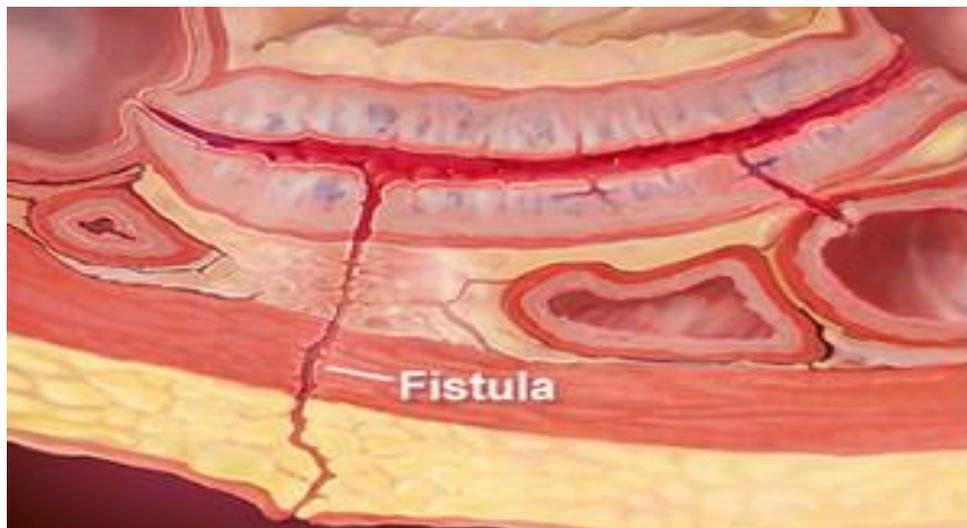
**Figura 1** Segmentos Intestino afetados por DC



Fonte: [howshealth.com/crohns-disease](https://howshealth.com/crohns-disease)

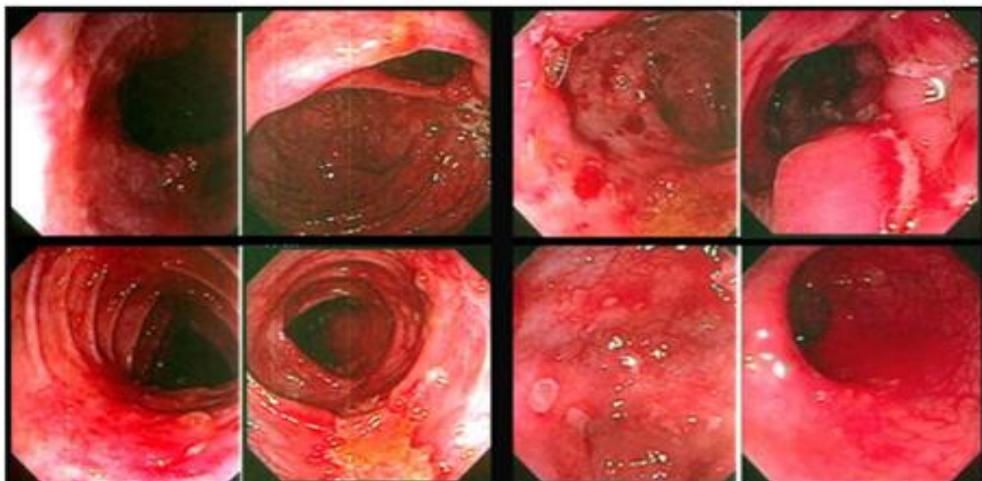
A formação de fístulas (figura 2) e estenoses (figura 3) provocadas pela DC, são complicações que resultam em hospitalizações e cirurgias que podem evoluir para quadros de incapacitação (LAGO *et al.*, 2011), promovendo uma baixa qualidade de vida aos portadores da doença. Cerca de 19% a 38% dos pacientes já apresentam uma das duas complicações no início do diagnóstico, após 10 anos os números passam a ser de 56% a 65%, e 20 anos depois do diagnóstico da doença esse percentual chega a representar 88% dos pacientes. Um estudo de coorte com base populacional Norte americana demonstrou que 50% dos pacientes com DC desenvolveram complicações após 20 anos do diagnóstico. (THIA *et al.*, 2010; SENDER, 2013)

**Figura 2** Fistulas DC



Fonte [howshealth.com](http://howshealth.com)

**Figura 3** Estenoses por DC



Fonte [rogerioparra.site.med.br](http://rogerioparra.site.med.br)

Ainda não existe cura clínica nem cirúrgica para a doença, e mesmo os pacientes operados vão necessitar de tratamento durante toda a vida. A diferenciação entre os períodos de ativação e remissão da doença é feita através do Índice de Harvey-Bradshaw (Quadro 1). Pacientes sem sintomas que não estão utilizando corticosteroides são considerados em remissão sintomática, já pacientes assintomáticos pelo uso dos corticosteroides são classificados como corticodependentes. (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Portaria SAS/MS nº 966, 2014)

**Quadro 1** Índice de Harvey-Bradshaw

<b>Variável</b>	<b>Descrição</b>	<b>Escore</b>
1	Bem estar geral	0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	Dor abdominal	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = intensa
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 por cada evacuação
4	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa
5	Complicações	1 por item: • Artralgia • Uveíte • Eritema nodoso • Úlceras aftosas • Pioderma gangrenoso • Fissura anal • Nova fístula • Abscesso
	<b>Total</b>	Soma dos escores das variáveis de 1 a 5

Fonte Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (2014)

A doença de Crohn é associada a inúmeras MEI, Motta (2007) explica que essas alterações podem surgir antes, juntamente ou após os sinais intestinais da DC, sendo necessário conhecer o quadro clínico, a evolução e o tratamento dessas MEI, porque estão associadas ao aumento de morbimortalidade.

## 5.1 SINTOMAS E DIAGNÓSTICO

De acordo com o fenótipo da DC, esta pode ser classificada como: inflamatória, estenosante e penetrante. Dessa forma os sintomas da doença variam de acordo ao fenótipo e a região intestinal acometida pela patologia. Os sintomas mais frequentes são dor abdominal e diarreia. Os pacientes também podem apresentar perda ponderal, febre, anemia, déficit de crescimento, fístulas/abscessos perianais e queixas de disfagia, odinofagia e epigastralgia (HOSSNE, 2019).

Ainda segundo Hossne (2019) devido a variedade das manifestações clínicas apresentadas em DII, os sintomas podem variar desde quadros clínicos leves à severos. A intensidade desses sintomas depende do tipo de DII, o local e extensão da área atingida, intensidade da inflamação, presença de manifestações extra intestinais e complicações.

O diagnóstico é feito a partir da análise clínica dos dados de anamnese, exame físico e proctológico, endoscópicos, radiológicos, laboratoriais e histológicos. Proteína C reativa é utilizada como biomarcador no monitoramento da doença, apesar de um terço dos pacientes não apresentarem concentrações elevadas. Biomarcadores fecais como calprotectina fecal são muito utilizados por se correlacionar bem com infiltrados de neutrófilos no intestino, sendo um marcador de inflamação intestinal de alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico de DII. (FIOCCHI, 1998; TORRES, MEHANDRU et al, 2017)

## 5.2 FATORES ASSOCIADOS À DC

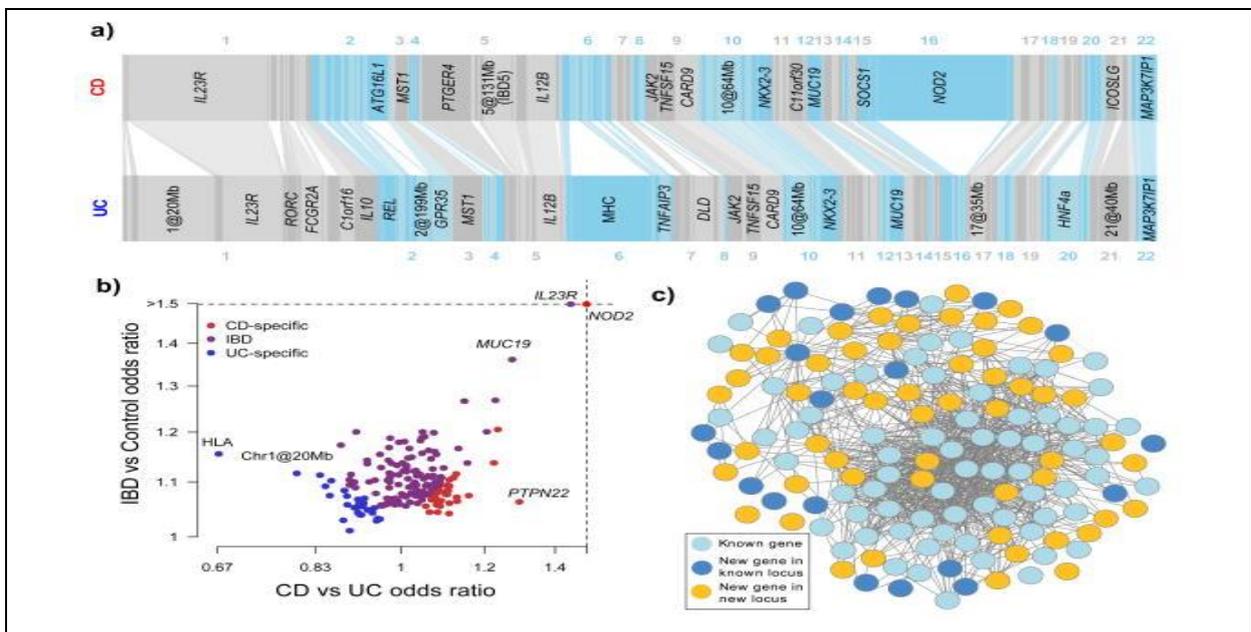
Ainda não foi descoberta uma causa que desencadeie a doença de crohn, mas o que muitos estudos demonstram é que as DII são distúrbios provocados por diversos elementos e aspectos. Os principais fatores associados ao desenvolvimento da DC

são genéticos, imunológicos, ambientais e alterações na microbiota intestinal (figura 5). (KOSTIC, XAVIER e GEVERS, 2014)

Sobre os múltiplos fatores associados ao desenvolvimento de DII, Fiochi e Sousa (2018) usam a terminologia “expossoma”, que é a associação de fatores internos e externos, de forma quantitativa e qualitativa, acrescido do tempo. Os autores explicam que todos os indivíduos vão sofrer exposição à fatores ambientais desde a gestação até a morte, sendo necessário na investigação das DIIs, a indagação de qual expossoma desencadela a doença, e quais são os mecanismos da inflamação?

Estudos de associação de genoma (GWAS), através da análise de variantes de genoma, realizado em grandes coortes separadas em: casos e controles, identificaram loci genéticos de associação a patologias ou características semelhantes. GWAS identificou 200 loci para DII (figura 4), desses 37 são específicos para DC. (MACARTHUR et al, 2017; MOMOZAWA et al 2018; JOSTINS et al, 2012)

**FIGURA 4 GENOMA DII**



FONTE: JOSTINS, 2017.

Apesar dos estudos por GWAS ter realizado um grande avanço com a descoberta de 163 loci relacionados a DII, Jostins (2017) acredita que os loci's detectados não explicam de forma abrangente toda a variação de risco de doença, levantando a possibilidade de relação mais forte da doença a fatores genéticos mais raros não

capturados por GWAS, ou fatores ambientais. O autor também enfatiza que o enfoque deve ser dado a defesa do hospedeiro contra infecções, a relação entre o sistema imune do hospedeiro com os microrganismos, onde genes de suscetibilidade à DII podem mudar a microbiota normal, modificando a relação com o hospedeiro de simbiótica para patogênica.

Torres et al. (2017) explicam que as descobertas realizadas nos estudos de associação de genes, elucidaram muitos aspectos da patogênese da DII, genes associados a detecção bacteriana, a imunidade inata, e a função de células Th17 contribuindo com a descoberta de novos alvos terapêuticos. Porém com todos os avanços obtidos, fatores como variância da doença e fenótipos não são explicados pela genética, por essa razão a avaliação genética não é utilizada na prática clínica.

Fiocche e Souza (2018) também ressaltam que embora os genes possam significar um fator de abertura para a doença, requerem um longo tempo para sofrer mutações, impedindo que sejam associados diretamente ao rápido avanço das DIIs. Os genes que tratam das alterações de funções epigenéticas (termo da biologia que define as modificações do genoma que são herdadas pela próxima geração, mas que não altera a sequência do DNA), demonstram que nas alterações gênicas herdadas, fatores desencadeantes tem maior relevância que o fator genotípico do indivíduo (JUNQUEIRA, 2019).

Sobre os fatores ambientais muitos estudos apontam principalmente a dieta, o estilo de vida ocidental, fatores pré-natais, amamentação, infecções infantis, anticoncepcionais orais, higiene, ocupação, estresse e componentes diversos, e o tabagismo como os mais associados ao desenvolvimento da DC, sendo o tabagismo o que apresenta uma ligação mais consistente, além de representar um maior índice de internações, apresentações mais complicadas da doença, recidivas e cirurgias em relação aos pacientes não fumantes (MARTINS JUNIOR e ARAÚJO et al, 1996; FIOCCHI, 1998).

Na DII, o efeito do tabagismo é controverso, em pacientes com DC estudos sugerem que o hábito pode aumentar as chances de desenvolver e agravar a doença, já para a colite Ulcerosa parece ter um efeito protetor no desenvolvimento e agravamento da doença, com o aumento de risco de desenvolvimento de CU para ex-fumantes. A relação do tabagismo com o desenvolvimento da DC não está totalmente esclarecida,

mas a hipótese é de que a inflamação esteja relacionada à redução do fluxo sanguíneo para os vasos do intestino, diminuição das defesas e alterações do sistema imune (NICOLAIDES et al, 2021; MAHID et al 2006; MARTINS JUNIOR e ARAÚJO et al, 1996; CALKINS, 1989; CAMPOS e CAVALCANTE, 2012).

A dieta ocidental rica em gordura animal, açúcar, emulsificantes, conservantes e com baixo teor e fibras, propicia o surgimento da DC. Em contrapartida, uma alimentação que inclua a ingestão de cereais não refinados, frutas, vegetais, legumes, azeite de oliva (como principal fonte de gordura), peixes associado ao baixo consumo de carnes e laticínios, como a dieta mediterrânea, é associada ao baixo índice tardio de DC, assim como também a redução de inflamação intestinal nos portadores da doença (GOENS e MICIC, 2020; POPA, POP e DUMITRASCU, 2020).

### 5.3 MANIFESTAÇÕES EXTRA INTESTINAIS

De acordo com Veloso (1982) “o desejo de estabelecer associação entre manifestações clínicas externas e doenças internas obscuras é tão velho como a própria medicina”, o autor, também afirma que inevitavelmente um percentual dos pacientes com DII vai evoluir para uma ou mais complicações extra intestinal.

Uma das características da DC é de evoluir para complicações que envolvem outros órgãos, não ficando restrita ao trato gastrointestinal (TGI). As manifestações extra intestinais (MEI) (ver quadro 2), podem afetar qualquer sistema do corpo, e quando são causadas pela própria DC é chamada primária. Já afecções causadas por desnutrição, inflamação crônica ou efeitos colaterais resultantes do tratamento, são classificadas como secundária (ROTHFUSS *et al.*, 2006).

**Quadro 2** Principais manifestações extra intestinais DC

<b>ARTICULAR</b>	Artralgia Sacroléite Espondilite Anquilosante
<b>DERMATOLÓGICA</b>	Eritema Nodoso Pioderma Grangrenoso Psoríase
<b>OFTALMOLÓGICA</b>	Uveíte Glaucoma Episclerite
<b>UROLÓGICA</b>	Litíase renal Fístulas êntero vesicais Insuficiência renal
<b>HEPATOBILIAR</b>	Colelitíase Esteatose Fígado reacional Fibrose periductal Colangite esclerosante Abscesso hepático Cirrose
<b>PULMONAR</b>	Bronquite ASMA Pneumopatia inespecífica Dor torácica+ Derrame pleural
<b>VASCULAR</b>	Trombose venosa Vasculites Arterite de Takayasu

As manifestações extra intestinais são complicações primárias desencadeadas pela própria DII, porém em muitos casos os portadores da DC tendem a desenvolver complicações secundárias (quadro 3), ou seja, patologias provocadas por fatores associados ao estado de nutrição do paciente ou efeito de fármacos utilizados no

tratamento da doença. Desta forma é imprescindível ao médico o conhecimento sobre as MEI para que possa ser realizada a devida diferenciação no diagnóstico. (OLIVEIRA, 2014)

**Quadro 3** Principais complicações em pacientes com DC

<b>Sistema</b>	<b>Complicações</b>
Cardíaco	Pericardite fármaco-induzida (mesalamina)
Dermatológico	Infecções, estrias, acne (secundárias aos corticoides), Glossite (défice vitamina B ou zinco), Acrodermatite enteropática (défice zinco), Exantemas ou erupções fármaco-induzidas Fissuras anais
Hepatobiliar	Litíase biliar (DC), Esteatose hepática
Musculoesquelética	Artrite séptica, Osteopatia metabólica
Oftalmológicas	Cataratas, Infecções oportunistas
Pancreática	Pancreatite fármaco induzida (azatioprina, mesalamina)
Neurológica	Neuropatia periférica (défice de vitamina B12), Leucoencefalopatia fármaco-induzida (influximab)
Renal	Nefrolitíase (cálculos oxalato), Nefrite intersticial aguda (mesalamina)
Respiratório	Infecções oportunistas, Pneumonia de hipersensibilidade fármaco-induzida
Tromboembólico	Anemia (défice de ferro, folato ou vitamina B12)

Fonte: OLIVEIRA, 2007.

## 5.4 TRATAMENTO

A orientação e decisão terapêutica é feita a partir da análise individual dos pacientes, o efeito da doença no paciente, levando em conta complicações cumulativas e ressecções cirúrgicas, a deficiência causada pela doença, a carga inflamatória e o curso da patologia. No tratamento da DC são utilizados corticosteroides, imunossupressores e terapias anti-TNF (infliximabe, adalimumabe e certolizumab pegol). Porém para estabelecer o tratamento, primeiramente é necessário identificar a localização da doença, o grau de atividade e as complicações geradas. (TORRES, MEHANDRU *et al.*, 2016)

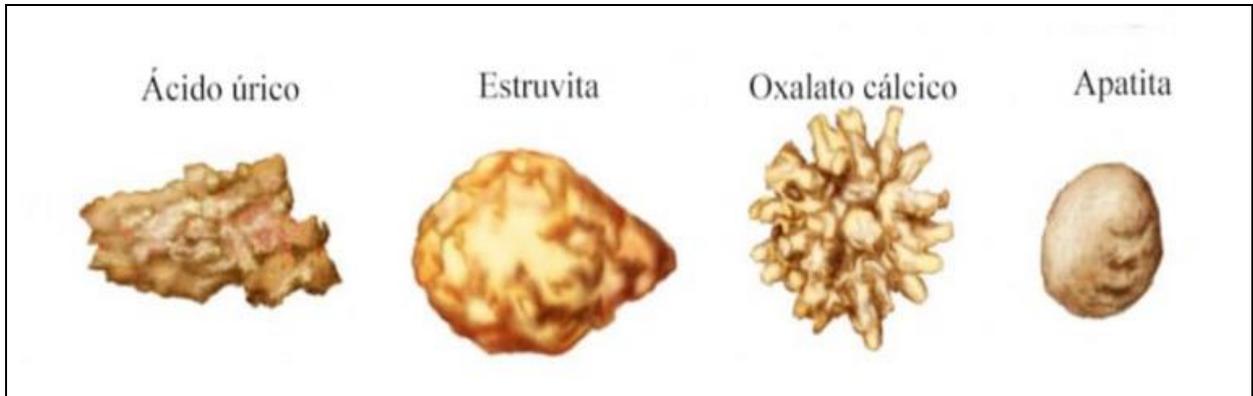
Em casos de doença fistulizante perianal, o tratamento depende da classificação do quadro que pode ser simples ou complexo. Em casos simples o tratamento é feito com drenagem de abscesso cirurgicamente e prescrição de antibióticos, nos casos complexos também é realizada drenagem de abscessos seguido do tratamento com Anti-TNF. (VEAUTHIER e HORNECKER, 2018)

O tratamento de pacientes com atividade inflamatória grave fulminante é feito em hospitais, onde irão receber hidratação, transfusões e suporte nutricional. Se houver suspeita de obstrução o paciente será encaminhado para avaliação cirúrgica. A hidrocortisona, por via intravenosa, é administrada inicialmente, assim que constatada a melhora clínica o tratamento é feito com corticosteroides por via oral, passando o paciente a receber o tratamento de doença moderada a grave. Pacientes em fase de remissão recebem tratamento de manutenção, nesse tipo de tratamento corticosteroides não são administrados (FIGUEIREDO e FIREMAN, 2017).

## 6.NEFROLITÍASE

A litíase renal é uma doença caracterizada pela formação de cálculos de cálcio, oxalato de cálcio, ácido úrico, estruvita (fosfato de amônia magnésiano), cistina e em menor índice fosfato de cálcio (figura 5 e 6). A formação desses cálculos envolve diversos fatores: distúrbios metabólicos, infecções urinárias, anormalidades anatômicas, ou causas idiopáticas. Estudos apontam ganho de peso, obesidade e diabetes mellitus como fatores de risco aumentado para o desenvolvimento de cálculos renais (PROTOCOLO CLINICO LITIASE RENAL SUS, 2016; Pfau e Knauf, 2016).

**Figura 5** Tipos de cálculos renais



Fonte <https://tiaguiar.com/index.php/2019/10/09/calculos-renais-por-que-tenho/>

**Figura 6** Cálculos de cálcio



Fonte: <https://drmarcusdelima.com.br/blog/pedra-nos-rins-causas-sintomas-tratamento/>

Considerada como um problema de saúde em escala mundial, a prevalência da doença vem crescendo em todo mundo. Da mesma forma o Brasil registra o aumento da incidência e prevalência de cálculos e insuficiência renal, o que representa gastos significativos para os serviços de saúde, já que estudos demonstram a associação da doença com outros tipos de morbidades, o que poderia ser evitado com o conhecimento adequado sobre a classificação e os estágios da doença, facilitando o diagnóstico precoce (SILVA e DECONTE, 2018; PATCHALY, 2015; BASTOS, BREGMAN e KIRSZTAJN, 2010).

De acordo com Mazzucchi e Srougi (2019) a disposição para formação de cálculos é de 6% para mulheres (pico 30 anos) e 12% para homens (pico entre 40, 50 e 60 anos), crianças tem baixa incidência representando apenas 3% dos casos. Ainda segundo os autores, a prevalência varia de acordo com a raça em negros é de 1% e em brancos 10%.

Após o surgimento dos cálculos, em 1 ano o risco de reincidência é de 15%. Após 10 anos o risco é de 50%, caso não haja tratamento. A Nefrolitíase é uma enfermidade benigna, porém sem tratamento pode evoluir para insuficiência renal grave, podendo até causar a morte do paciente (NOVO, 2017; ETINGER, 1997; JUNGERS, 2004; Pfau e Knauf, 2016).

## 6.1 SINTOMAS E DIAGNÓSTICO

Os principais sintomas da litíase renal incluem: dor lombar (cólica renal) desencadeada pela presença dos cálculos nos rins, hematúria microscópica/macrocópica, eliminação de cálculos, recorrência de infecção urinária (SILVA E DECONTE, 2018; HEIBERG e DUARTE, 2015).

O diagnóstico inicialmente é feito com base na história médica e exame físico, a partir do prognóstico é encaminhado para exames de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada sem contraste- TCSC, demonstrado na figura 7). Também é muito importante que haja a classificação precisa do cálculo, para esta classificação é levado em conta o tamanho, a localização, as características radiológicas (quadro 4), a composição mineral (ver quadro 5), e os riscos de recorrência (quadro 6) (TURK et all, 2012).

**Figura 7** Técnica de tomografia

Fonte SILVA e DECONTE, 2018

**Quadro 4** Características Radiológicas

<b>RADIOPACOS</b>	<b>POUCO RADIOPACOS</b>	<b>RADIOTRASPARENTES</b>
Oxalato de cálcio desidratado	Fosfato de amônio magnésiano	Ácido úrico
Oxalato de cálcio monohidratado	Apatita	Urato de amônio
Fosfato de cálcio	Cistina	Xantina 2,8-Hidroxiadenina “Drug-stones”

Fonte: Diretrizes para Urolitíase (2012)

**Quadro 5** Classificação dos cálculos conforme composição

<b>COMPOSIÇÃO QUÍMICA</b>	<b>MINERAL</b>
Oxalato de cálcio monohidratado	wewelita
Oxalato de cálcio dihidratado	wedelita
Ácido úrico dihidratado	uricita
Urato de amônio	
Fosfato de amônio magnésiano	estruvita
Apatita carbonato (fosfato)	dalita
Hidrogenofosfato de cálcio	bruxita
Cistina	
Xantina	
2,8-hidroxiadenina	
“Drug stones”	

Fonte Diretrizes para Urolitíase (2012)

**Quadro 6** Risco elevado para formação dos cálculos

<b>FATORES GERAIS</b>
Início da urolitíase em idade precoce (especialmente em crianças e adolescentes)
História familiar de litíase urinária
Cálculos de bruxita (hidrogenofosfato de cálcio; $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )
Cálculos de ácido úrico e cálculos com urato
Cálculos de infecção
Rim único (o rim único, por si só, não acarreta um risco aumentado de formação de cálculos, mas a prevenção da recorrência é mais importante)
Doenças associadas com a formação de cálculos
Hiperparatireoidismo
Nefrocalcinose
Doenças ou distúrbios gastrointestinais (como bypass jejuno-ileal, ressecção intestinal, doença de Crohn, condições associadas a má-absorção intestinal, hiperoxalúria entérica pós-derivação urinária)
Sarcoidose
<b>FORMAÇÃO DE CÁLCULOS GENETICAMENTE DETERMINADA</b>
Cistinúria (tipo A, B, AB)
Hiperoxalúria primária (HP)
Acidose tubular renal (ATR) tipo I
2,8-hidroxiadenina
Xantinúria
Síndrome de Lesh-Nyhan
Fibrose cística
<b>Drogas associadas à formação de cálculos urinários</b>
Anormalidades anatômicas associadas à formação de cálculos
Rim esponja medular (ectasia tubular)
Obstrução da JUP
Divertículo calicial
Estenose ureteral
Refluxo vésico-uretero-renal

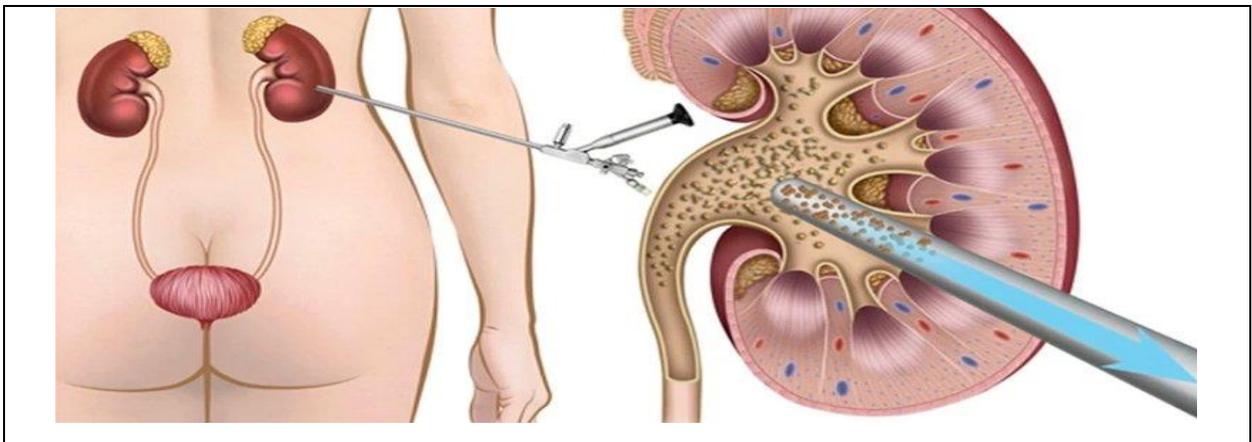
Fonte Diretrizes para Urolitíase (2012)

## 6.2 TRATAMENTO

A cólica é tratada com analgésico opiáceo ou Anti-inflamatório esteroidal (AINE). A hidratação forçada não é indicada em episódios de cólica aguda. Cálculos menores que 10mm não requerem encaminhamento cirúrgico, nesse caso é indicado o tratamento com medicamentos que induzam a liberação dos cálculos, bloqueador alfa-adrenérgico (tansulosina, doxadozina) ou bloqueadores do canal de cálcio (nifedipina) (REGULA SUS, 2016).

A litotripsia externa por ondas de choque (LEOC) é um procedimento pouco invasivo, realizado através de ondas de choque, de baixa frequência, direcionadas por raio-x ou ultrassonografia, a fim de fragmentar os cálculos para que, posteriormente, sejam eliminados espontaneamente. As cirurgias convencionais, cistolitotomia, ureterolitotomia, pielolitotomia e nefrolitotomia (ver figura 8) são procedimentos evitados por serem muito invasivos e necessitarem de maior período de internação e recuperação.

**Figura 8** Nefrolitotomia (Indicada para cálculos grandes 2cm)



Fonte: <https://raphaelkato.com.br/nefrolitotripsia-percutanea/>

Diversos estudos demonstram a relação entre dietas ricas em sódio, proteína animal, açúcares, provenientes de alimentos industrializados com o aumento da excreção de cálcio, oxalato, ácido úrico e fósforo, a diminuição de citrato e pH da urina, o que favorece a formação dos cálculos, logo o acompanhamento nutricional se revela uma medida eficaz e econômica na prevenção da ocorrência e recorrência dos cálculos (NERBASS, 2014; HEIBERG, GOLDFARB 2012).

## 7 EPIDEMIOLOGIA

O estudo epidemiológico da DC é controverso, sobre essa dificuldade em levantar dados que englobem a população num contexto geral, Poli (2007) aponta a falta de um exame “padrão ouro”, associado a métodos invasivos e de alto custos, levando conseqüentemente à resultados que não compreendem o total da população atingida.

Grande parte da literatura associa uma maior prevalência da DC em pessoas da raça branca, de países nórdicos, principalmente de origem judia, porém muitos estudos recentes apontam o crescimento da doença na América Latina assim como em pessoas negras (POLI, 2007; LOFTUS, 2004).

No Brasil, Campos (2012) explica que existe um aumento significativo das DII na literatura nacional, porém o país ainda é considerado como área de baixa prevalência, mas faz um importante alerta, ele diz que por não serem consideradas de notificação compulsória, as Doenças Inflamatórias e Intestinais podem não estar sendo diagnosticadas, já que os prontuários médicos registram altas taxas de diarreias de etiologia bacteriana ou parasitária.

Um estudo de coorte realizado pela UNICAMP em São Paulo demonstrou que dos 279 pacientes com DC analisados 50,9% era do sexo masculino. 49,1% pertenciam a faixa etária entre 30-49 anos, 87,1% eram da raça branca e 2,5% eram fumantes (MAGRO et al, 2018).

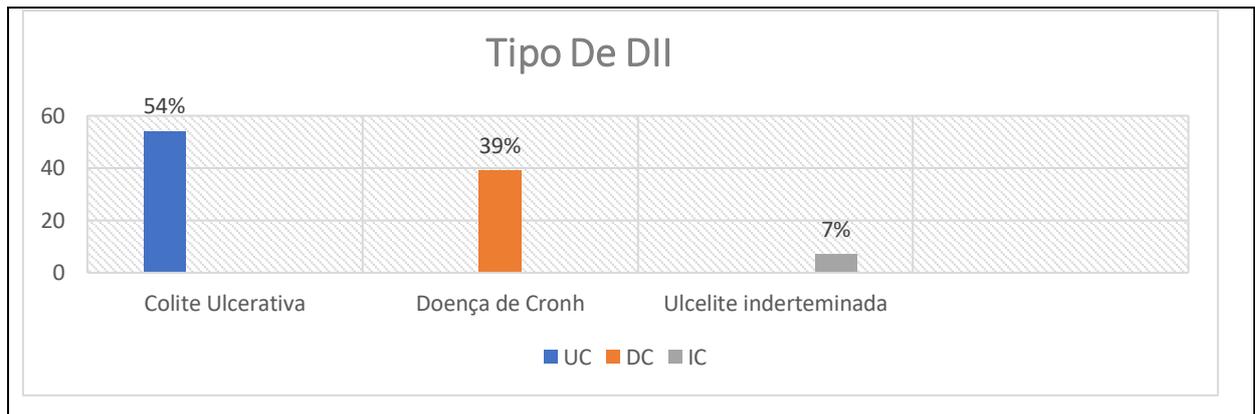
Um estudo observacional transversal realizado entre 2015 e 2016 no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí, centro de referência nacional em DII, demonstrou que dos 41 pacientes internados com DC 61% eram homens e 39% eram mulheres (mínimo de 16 anos e máximo de 78 anos) (OLIVEIRA, 2018).

Outro estudo descritivo obtido a partir de dados de internações do SUS no Tocantins, entre 2010 e 2017, onde foram analisadas 340 internações por DII os resultados apontaram que 60% foram mulheres e 40% homens, a faixa etária em 65% dos casos foi entre 20 e 59 anos. Esse estudo também abordou a etnia dos pacientes, dos quais: 76,18% se autodeclararam pardos; 5,29% brancos; 1,47% negros; e asiáticos 0,88%. Já 16,18% dos casos não havia essa informação (BRANDÃO et al, 2020).

No Mato Grosso um levantamento epidemiológico foi realizado com pacientes portadores de DII cadastrados em um programa de distribuição de medicamentos

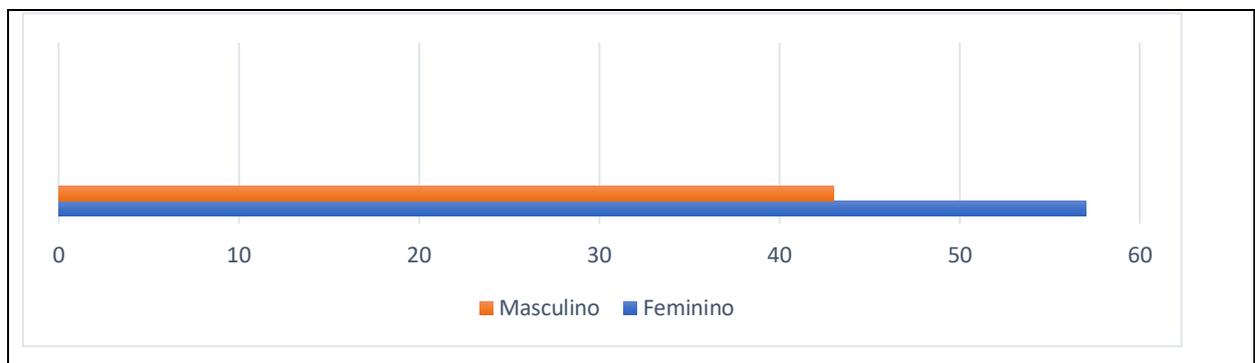
excepcionais do governo entre os anos de 2006 à 2007. Nesse estudo 220 pacientes da rede pública e privada foram entrevistados, os resultados obtidos separaram os pacientes em percentuais de acordo com o tipo da DII, sexo, cor da pele (Gráficos 1, 2 e 3), idade, estado civil (Quadro 7) e tabagismo (Gráfico 4) (SOUSA et al, 2008).

**Gráfico 1** Tipos DII



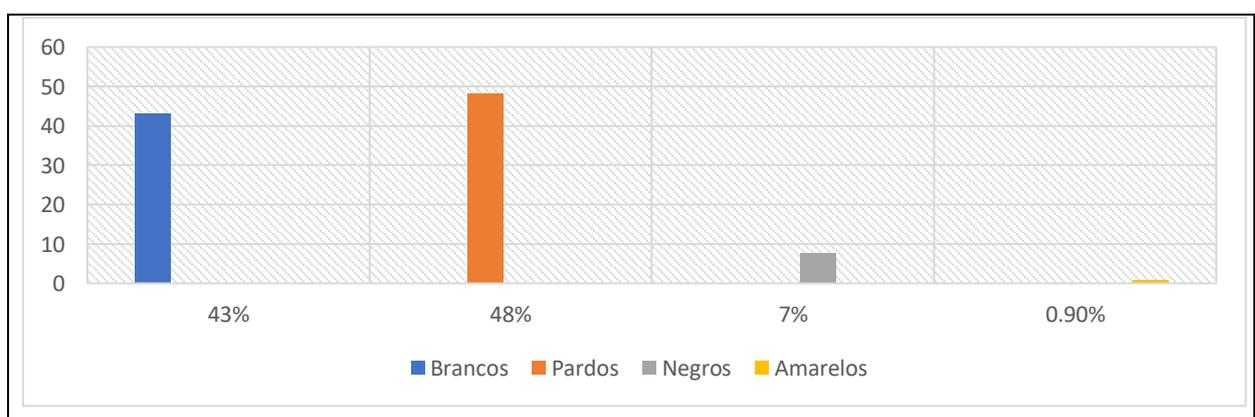
Fonte SOUSA et al, 2008

**Gráfico 2** Porcentagem gênero DII



Fonte SOUSA et al, 2008

**Gráfico 3** Classificação Etnia pacientes com DII



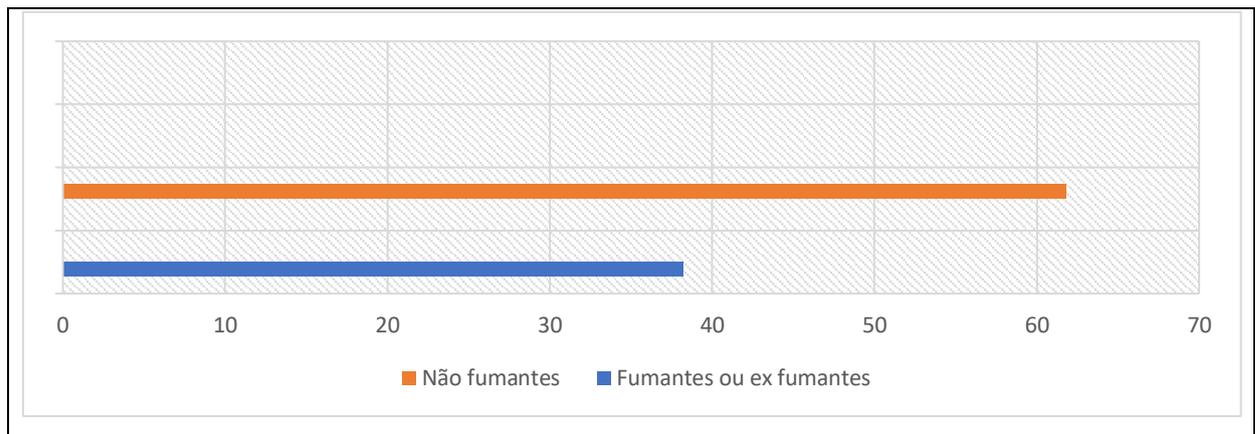
Fonte SOUSA et al, 2008

**Quadro 7** Estado Civil pacientes DII

ESTADO CIVIL	Quantidade
Casados	145
Solteiros	53
Divorciados	11
Viúvos	11

Fonte SOUSA et al, 2008

**Gráfico 4** Tabagismo em pacientes com DII



Fonte SOUSA et al, 2008

Pacientes com DII apresentam maior prevalência de Nefrolitíase que a média geral da população, Fagagnini et al (2017) diz haver uma variação de 0,2% à 40%. Os cálculos mais comuns apresentadas pela população em geral e também em casos de DII, é o oxalato de cálcio 70% a 80%, em seguida aparece o ácido úrico para pacientes com DII (TORRICELLE, REICHARD e MONGA, 2020).

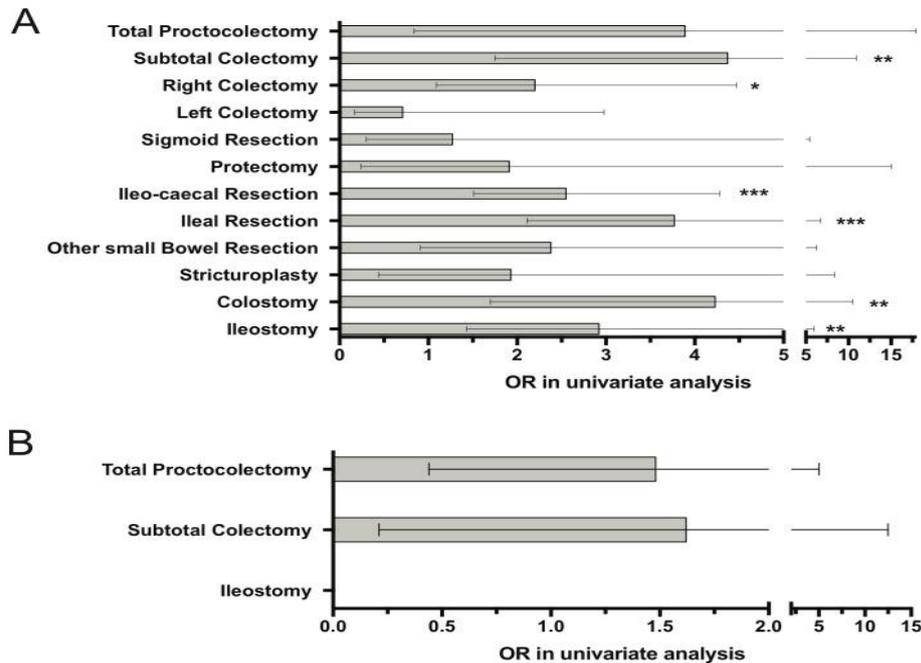
## 8 CORRELAÇÃO DOENÇA DE CROHN E NEFROLITÍASE

A Nefrolitíase está entre as doenças renais mais relatadas em pacientes acometidos por DII, a relação com a DC vêm sendo amplamente investigada não havendo ainda uma causa definida entre as doenças, mas muitos estudos sugerem alguns fatores para o desencadeamento dos cálculos renais, que podem estar diretamente relacionados ou não à DII: alterações fisiológicas geradas pela inflamação, ou má absorção intestinal, mecanismos autoimunes independente da DII, distúrbios metabólicos gerados pela DII, ou efeito colateral de medicamentos são os fatores mais discutidos na atualidade (CORICA e ROMANO, 2016; FAGAGNINI et al, 2017).

Sobre os fatores associados a DC, Gaspar et al (2016) dizem que a permeabilidade intestinal alterada é uma manifestação muito comum em doenças autoimunes, como a DC e a UC, e que é importante ser considerada quando se investiga os fatores associados a urolitíase, o defeito na barreira de permeabilidade foi identificado tanto em pacientes com DC, como em parentes de primeiro grau não portadores da doença. Muitos autores associaram essa permeabilidade a uma mutação genética no *CARD15* 3020insC (BUHNER et al, 2006). Porém ainda segundo Gaspar et al (2016), só o aumento da permeabilidade intestinal não deve ser considerado um fator de risco isolado para a nefrolitíase, outros fatores estão associados e devem ser investigados.

### 8.1 FATORES RELACIONADOS A PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

De acordo com Corica e Romano (2016), os procedimentos cirúrgicos relacionados à DII como colectomia total com ileostomia, ressecção do intestino delgado ou desvio intestinal são frequentemente associados ao maior risco de desenvolvimento de complicações renais (Gráfico 5).

**Gráfico 5** Risco de cálculos renais DC e UC

**Gráfico 1:** Cirurgia intestinal anterior e o risco de cálculos nos rins em A: pacientes com CD e B: pacientes com CU. O odds ratio (OR) em comparação com toda a população do estudo é indicado. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$ ; \*\*\*  $p < 0,0001$ . (FAGAGNINI et al, 2017)

Um estudo de coorte de pacientes com DII, desenvolvido a partir de dados do Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study revelaram os fenótipos da DC como fatores de risco para Nefrolitíase. O mesmo estudo também apontou o sexo masculino, a cirurgia intestinal com o uso de AINES, atividade da doença e a não frequência de atividade física como fatores de risco relevantes (Tabela 1), a internação hospitalar também foi associada a maior incidência de cálculos renais (FAGAGNINI et al, 2017).

**Tabela 1** Fatores de risco Nefrolitíase em pacientes com DC

MULTIVARIATE LOGISTIC REGRESSION (Kidney stones, all patients, n = 2208)	Odds Ratio (95% CI; p-value)
<b>Gender</b>	
Men	1 (ref)
Women	0.533 (0.341–0.833; <b>0.006</b> )
<b>Intestinal Surgery</b>	
No	1 (ref)
Yes	2.461 (1.591–3.805; < <b>0.001</b> )
<b>NSAID intake</b>	
No	1 (ref)
Yes	2.334 (1.415–3.851; <b>0.001</b> )
<b>Activity Index</b>	1.032 (1.018–1.045; < <b>0.001</b> )
<b>Physical activity</b>	
Never	1 (ref)
Monthly	0.699 (0.426–1.146; 0.156)
Weekly or Daily	0.434 (0.242–0.780; <b>0.005</b> )

NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drugs

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185193.t004>

Fonte: FAGAGNINI et al, 2017

O cólon absorve a maior parte do oxalato obtido a partir da dieta. Hiperossalúria é muito frequente em pacientes com DC que não foram submetidos a nenhum processo cirúrgico, com cólon intacto, a má absorção da gordura, de sais biliares e a disponibilidade de cálcio no intestino podem influenciar o aumento da absorção do oxalato. Pacientes com ileostomia dificilmente irão apresentar hiperossalúria, nesses pacientes cálculos de ácido úrico são mais frequentes (ANDERSSON et al, 1987).

Torricelle, Reichard e Monga (2020) explicam que em casos de proctocolectomia total existem dois procedimentos para desvio fecal a Ileal Pouch Anal anastomose (IPAA) e a ileostomia final, em ambos métodos existem vantagens e desvantagens, podendo surgir complicações como incontinência fecal, bolsa, falha e sepse, sendo a urolitíase a complicação urogenital mais frequente. A ocorrência de cálculos após a ileostomia é de aproximadamente 20% a 25%.

Ainda segundo Torricelle, Reichard e Monga (2020), pacientes com DC que passaram por grande ressecção intestinal tem de duas a três vezes mais chances de desenvolver Nefrolitíase. Concluíram também que o baixo volume urinário e citrato,

apresentado por pacientes submetidos a TCP são fatores de risco para o surgimento da Nefrolitíase.

## 8.2 FATORES RELACIONADOS A MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA DII

Cerca de 1 a 2% de todos os cálculos renais são atribuídos ao uso de fármacos prescritos na prática clínica (SILVA, 2015; JUNGERS e DAUDON, 2004). Daudon et al (2017) explicam que os cálculos renais provenientes do uso de medicamentos podem ser de dois tipos: os que contêm os metabolitos da droga parcial/total em sua composição; ou induzidos a partir da ação da droga com o cálcio, oxalato, ácido úrico, fosfato, metabolismo das purinas ou pH da urina.

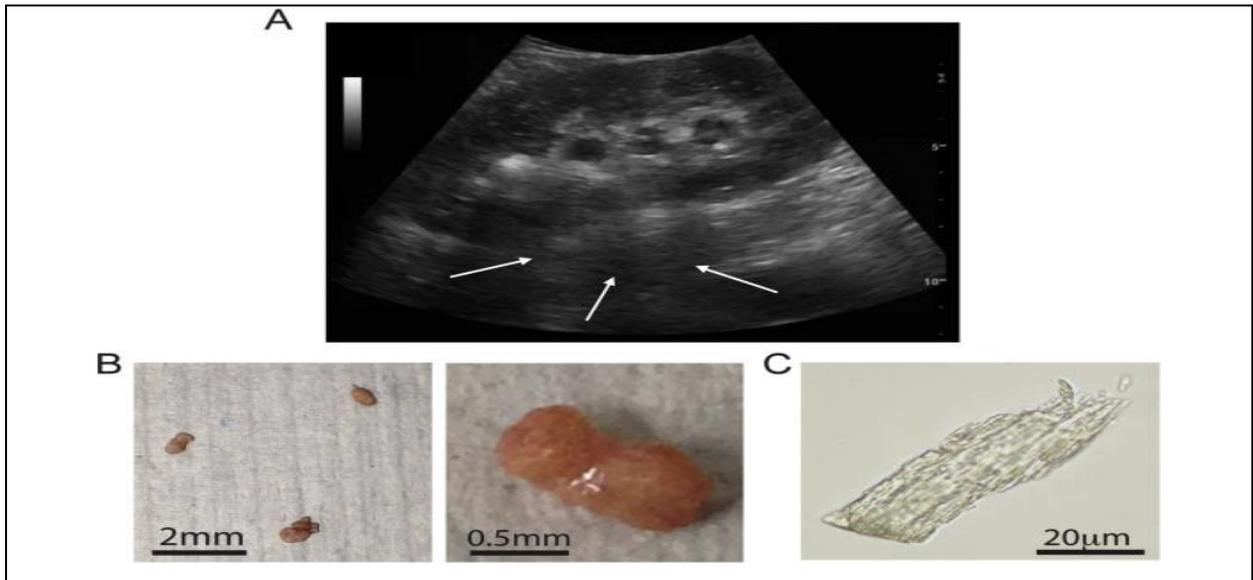
Os AINEs utilizados no tratamento da DC, não estão associados ao surgimento de nefrolitíase, mas foi demonstrado em animais que a administração de inibidores cox-2 associado a dietas ricas em oxalato predispõe a uma rápida formação de cálculos de oxalato (JEONG et al, 2005), por esse motivo Fagagnini et al (2017) diz que possa haver o surgimento de cálculos, resultados da retenção de fluidos provocadas por AINEs, apenas, na presença de uma alta concentração de oxalato na urina.

Utilizada no tratamento das DII, a Mesalazina foi associada em 2019, pelo Conselho de avaliação de medicamentos da Holanda, a Nefrolitíase. Com base em 4 casos de pessoas que desenvolveram cálculos renais após a terapia com o fármaco foi realizada uma busca nos bancos de dados de farmacovigilância da Europa (EudraVigilance) revelando mais 48 pacientes diagnosticados com Nefrolitíase após o tratamento com a mesalazina. A causa da mesalazina está associada ao desenvolvimento dos cálculos renais, ainda não foi esclarecida (SINSEK e BOER, 2019).

A sulfasalazina, 5-aminossalicílico (5-ASA), é um anti-inflamatório muito utilizado no tratamento de DII por ser descrita como bem tolerada, apesar de ter potencial nefrotóxico semelhante a mesalazina as complicações renais relatadas são baixas, principalmente em pacientes com DC. (DURANDO, TIU e KIM, 2017; GISBERT, LAMA e MATÉ, 2007) Em um relato de caso, um paciente tratado há dez anos com sulfasalazina desenvolveu cálculos nos rins, após o tratamento, cálculos expelidos

pelo paciente foram coletados e submetidas a análise por infravermelho com transformada de Fourier (FTIR). O exame revelou que os cálculos eram formados por compostos de Sulfapiridina acetilados (metabólitos do derivado sulfapiridina sulfasalazina) (ver figura 9) (DURANDO, TIL, KIM, 2017).

**Figura 9** Cálculos de metabolito de Sulfasalazina em paciente com DC



(A) ultrassonografia renal mostra cálculos. As setas indicam sombra ecogênica. (B) Imagens macroscópicas de cálculos representativos, seguidos posteriormente de compostos de metabólitos de sulfasalazina. (C) Imagem microscópica de luz representativa de um fragmento de cálculo de metabolito de sulfasalazina após lavagem com água deionizada e trituração em uma lâmina de vidro (ampliação original, 60 x). Fonte: DURANDO, TIL, KIM, 2017.

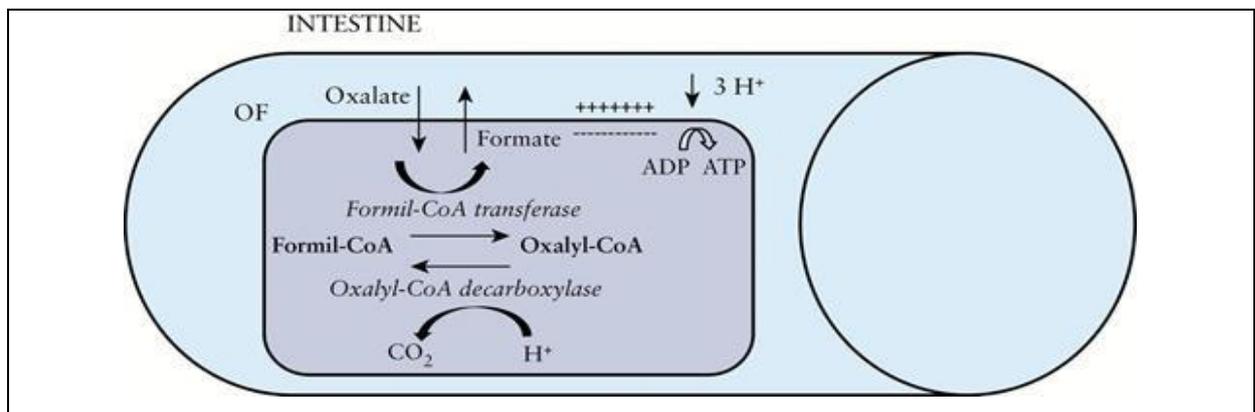
### 8.3 MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal tem função fundamental na degradação do oxalato por possuírem vias de degradação de oxalato endógeno (ODP). Um estudo realizado por Liu et al (2021) demonstrou que pacientes com DII, costumam apresentar uma redução na expressão de ODP da microbiota intestinal. Pacientes com DII apresentam hiperossalúria entérica, causada pelo aumento da biodisponibilidade e a hiper absorção do oxalato.

Oxalato em excesso no corpo humano é tóxico, podendo resultar em Nefrolitíase (70% da população geral). *Oxalobacter formigenes*, *Lactobacillus sp.*, *Bifidobacterium sp.*,

*Enterobacteriaceae* degradam oxalato. A descolonização de *Oxalobacter formigenes* gera a redução do catabolismo do oxalato no intestino (Figura 10). *O. formigenes* é um anaeróbico, gram-negativo, sensível a vários antibióticos, como por exemplo tetraciclinas, metronidazol, clindamicina, sendo atribuído a redução da colonização de OF na microbiota intestinal de pacientes com DII, ao uso de antibióticos utilizados no tratamento. Alguns estudos demonstraram que o uso de antibióticos no tratamento do *Helicobacter pylori* levam, a longo prazo, a redução da colonização de OF (KHARLAMB et al, 2011; MOGNA et al, 2014; CORICA e ROMANO, 2016; LIU et al, 2021).

**Figura 10** Atividade do *Oxalobacter Formigenes* (OF)



Representação esquemática da atividade do *Oxalobacter formigenes* (OF). OF utiliza oxalato como fonte de energia para atividades celulares. O oxalato entra na OF por meio de um antiporta de formato de oxalato. Na célula bacteriana, o formato e o CO<sub>2</sub> são produzidos pela atividade da formil-CoA transferase e oxalil-CoA descarboxilase, e o H<sup>+</sup> é consumido. Conseqüentemente, é criado um gradiente químico que facilita a entrada de H<sup>+</sup> e a síntese de ATP (CORICA e ROMANO, 2016).

O estudo de Liu et al (2021) foi realizado a partir da análise de dados multiômicos de > 3000 amostras de > 1000 indivíduos, e da colonização de camundongos com OF com cultivo de isolado de fezes humanas, ou de laboratório, revelaram que o OF desempenha um papel dominante na ODP, confirmando seu caráter oxalato autotrófico. Para os autores a microbiota desregulada tem ligação com os níveis de oxalato entérico, sendo um fator de risco alto para nefrolitíase.

Estudos recentes sugerem que alterações do metabolismo do ácido úrico, causados por *Saccharomyces*, um fungo residente comum da microbiota intestinal, possa ter um

papel preditivo para a manifestação da Nefrolitíase em pacientes com DII, principalmente aqueles com DC. O aumento da produção de ácido úrico induzido por *Saccharomyces* em ratos teve um efeito agravante da CU, em análise com soro humano foi identificada uma resposta positiva entre anti-*Saccharomyces* anticorpos cerevisiae (ASCA), títulos de IgA e IgG e nível de ácido úrico. A hipótese é de que a interação de ASCA nas paredes celulares de *S. cerevisiae*, presente em 55% a 65% de pacientes com DC tenha um papel na resposta imune importante na patogenia das doenças inflamatórias intestinais (YOUN et al, 2017; ZHU et al, 2018).

## **9 RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Os resultados deste estudo se basearam em 10 artigos com abordagem direta sobre correlação entre Nefrolitíase e a Doença de Crohn. Os principais fatores apontados pelos estudos para a possível correlação entre as doenças foram: fatores de ligação direta com DC, má absorção ou hiper absorção decorrente do funcionamento comprometido do intestino; cirúrgicos; nefrotoxicidade de medicamentos utilizados no tratamento da doença; ou desregulação da microbiota intestinal causada pelo uso de antibióticos.

A respeito das complicações renais causadas por medicamentos, Corica e Romano (2016) explicam que existe a dificuldade em alguns casos de identificar com precisão os mecanismos dos medicamentos com as lesões renais, o que pode dificultar algumas vezes a distinção entre MEI ou efeito adverso de fármacos.

Durango, Tiu e Kim (2017) chamam a atenção para o fato de que muitos casos de Nefrolitíase causados por sulfasalazina podem estar sendo erroneamente diagnosticados como oxalaturia, pela associação comum das DII com cálculos de oxalato de cálcio, ou seja, os autores advertem que é necessária mais investigação sobre a associação da sulfasalazina com a nefrolitíase, principalmente em pacientes com DII tratados pela sulfasalazina.

Liu et al (2020) avaliaram os resultados obtidos em seu estudo como importantes, principalmente para estudos translacionais e mecânicos, porém avaliam que existiram limitações no estudo, principalmente pelo uso de proteínas ao invés do genoma no mapeamento de leitura, reconhecendo que possam haver outras enzimas presentes na microbiota humana capazes de degradar o oxalato.

Sobre relação da microbiota intestinal e a redução da população do *Oxalobacter formigenes* como fatores de risco para cálculos renais, Torricelli, Reichard e Monga (2020) acreditam que a hiperoxalúria seja um fator secundário, para os autores o baixo volume urinário e do citrato representam um fator mais decisivos na patogênese dos cálculos renais em pacientes com DII.

O estudo de Zhu et al (2018) investigou a hipótese de que níveis de ácido úrico sérico elevados e título ASCA positivo, teriam relação com o aumento da atividade nas doenças inflamatórias intestinais. No estudo foi observado um aumento dos níveis de ácido úrico em pacientes com DII, e também ficou comprovado que existia o aumento da atividade da doença em relação a proporção do ácido úrico para a creatinina, nos pacientes com DC, não sendo relevante na UC. O que tornaria o ácido úrico um alvo terapêutico importante no controle da atividade das DII.

Gaspar et al (2016) chama atenção para o fato de que as manifestações urológicas na DC devem receber mais atenção, já que não são raras. O autor alerta que a partir do diagnóstico da DC o paciente deve ser avaliado sobre o risco de desenvolver complicações renais, assim como nos casos cirúrgicos, e pós-cirúrgicos para que se possa ter uma maior compreensão dos mecanismos envolvidos na patogênese dos cálculos renais. Ainda de acordo com Gaspar et al, os pacientes devem ser analisados em grupos distintos pacientes com urolitíase que necessitem de atendimento cirúrgico versus pacientes sem complicação renal que com medidas preventivas podem evitar o surgimento de cálculos.

Nenhum dos estudos estabeleceu um motivo único, todos demonstraram associação dos fatores específicos com o aumento das chances de desenvolvimento da Nefrolitíase, reconhecendo sempre a necessidade de mais estudos e tratando a doença como multifatorial.

## **10 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Muitos autores apontaram a falta de dados disponíveis, ou a falta de informações detalhadas em grupos distintos de pacientes, levando em consideração cada manifestação apresentada em casos específicos como motivos que impedem o aprofundamento no entendimento de questões relacionadas, principalmente, a patogênese tanto da DC como sua associação com a nefrolitíase.

Na busca pela causa da doença de Crohn, os estudos acerca dos efeitos gerados pela doença são valiosos para a compreensão da patologia. Mas num consenso geral os autores concordam que existem muitos aspectos a serem investigados sobre a doença de Crohn que permanece sendo um desafio para pesquisadores e médicos. Nesse contexto, todos os estudos realizados com intenção de investigar, analisar ou revisar aspectos envolvidos na patogênese da DC, se mostram relevantes para o aumento da compreensão da doença, descoberta de novos alvos terapêuticos, ou ainda alternativas de prevenção, visando a melhora da qualidade de vida dos pacientes que sofrem com a doença e suas complicações.

## 11 REFERÊNCIAS

- Andersson H, Bosaeus I, Fasth S, Hellberg R, Hulten L. Cholelithiasis and urolithiasis in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1987; 22(2):253–6. PMID
- BARROS, Fochessato Filho. Litiase renal, caso clinico. *Medicina interna na pratica clinica.* Porto Alegre. Artmed. 2013.
- BASTOS, Marcus Gomes; BREGMAN, Rachel; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, p. 248-253, 2010.
- C. Türk, T. Knoll, A. Petrik, K. Sarica, C. Seitz, M. Straub. DIRETRIZES PARA UROLITÍASE (Atualizadas até Fevereiro de 2012)
- CALKINS, BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1989.
- CAMPOS, Moniki. CAVALCANTI, Tamires. Smoking: etiologic factor for Crohn's disease. *Revista de Enfermagem UFPI.* Campos, 2012.
- CERQUEIRA, Rute M., et al, Factores clínicos preditivos de complicações na doença de Crohn. *Acta Med Port.* 2011
- CORICA, Domenico. ROMANO, Claudio. Envolvimento renal em doenças inflamatórias intestinais. *Journal of Crohn's and Colitis*, volume 10, edição 2. 2016. Pag. 226-235.
- DAUDON, Michael. FROCHOT, Vincent. BAZIN, Dominique. JUNGERS, Paul. Pedras renais induzidas por drogas e nefropatia cristalina: fisiopatologia, prevenção e tratamento. *Artigo*, págs. 39. 2017.
- DURANDO, Michael. TIU, Hannah. KIM, James Soo. Cristalúria induzida por sulfassalazina, causando lesão renal aguda grave. *Relato de caso.* 2017
- FAGAGNINI, Stefania et al. Risk factors for gallstones and kidney stones in a cohort of patients with inflammatory bowel diseases. **PloS one**, v. 12, n. 10, p. e0185193, 2017.
- FIOCCHI C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998;115:182–205

FIOCCHI, Claudio; SOUZA, Heitor Siffert Pereira. Microbiota intestinal: sua importância e função Intestinal microbiota: its importance and function. 2012.

FIREMAN, Marco Antônio. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas doença de Crohn. Ministério da saúde, 2014.

GAZZINELLI, Bárbara. Doença inflamatória intestinal: abordagem e tratamento das crianças e adolescentes. UFMG. Belo horizonte, 2016.

GISBERT, Javier P. LAMA GONZALEZ, Yago. MATÉ, José. Aminossalicilatos e função renal na doença inflamatória intestinal: uma revisão sistemática: *Doenças inflamatórias do intestino*, Volume 13, Edição 5, 1 de maio de 2007.

GOENS, Donald. MICIC, Dejan. Papel da dieta no desenvolvimento e tratamento da doença de Crohn. *Gastroenterol.* 2020

HEILBERG IP, GOLDFARB DS. Optimum nutrition for kidney stone disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20:165-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2012.12.001>

HOSSNE, Rogério Saad; COY, Claudio Sady Rodrigues. Atualização em doenças inflamatórias intestinais: Conectando ciência à prática diária. GEDIIB. São Paulo, 2019.

JUNGERS, P. JOLY, D. BARBEY, F. CHOUKROUN. DAUDON, M. ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanisms, and prevention. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(5):799-805.

JUNGERS, P. DAUDON, M. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs.* 2004.

JUNQUEIRA, Columbano Neto. A saúde e os paradigmas da nova era, epigenética e mecânica quântica. Fórum de pacientes com doença inflamatória intestinal. Brasília, 2019.

KELVIN, Thia. SANDBORN, William J. HARMSSEN, William. ZINSMEISTER, Alan. EDWARD, R. LOFTUS, V JR. Fatores de risco associados à progressão para complicações intestinais da doença de Crohn em uma coorte de base populacional. *Gastroenterologia.* 2010.

KOSTIC AD, XAVIER RJ, GEVERS D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014;

LIU, Meghan. DEVLIN, Joseph C. HU, Ji Yuan et al. Contribuições genéticas e transcricionais microbianas para a degradação do oxalato pela microbiota intestinal na saúde e na doença. *Artigo. Elife*. 2021.

LOFTUS EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004

MACARTHUR, Jacqueline. BOWLER, Emily. CERESO, Maria et al. O novo Catálogo NHGRI-EBI de estudos de associação do genoma publicados (Catálogo GWAS) *Nucleic Acids Research* , Volume 45, Issue D1, Janeiro de 2017, Pages D896

MAHID, SS. MINOR, KS. SOTO, RE. HORNUNG, CA. GALANDIUK, S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, 2006.

MARTINS JÚNIOR, Elson Vidal. ARAUJO, Isabella Saraiva. ATALLAH, Álvaro Nagib. MISZPUTEN, Sender Jankiel. TABAGISMO E DOENÇA INFLAMATORIA INTESTINAL: estudo epidemiológico caso-controle. UNIFESP, São Paulo. 1996.

MAZZUCHI, Eduardo. SROUGI, Miguel. O que há de novo no diagnóstico e tratamento da litíase renal? *Rev. Assoc. Med. Bras.* vol.55 no.6. São Paulo 2009

NERBASS, Fabiana Baggio. Orientação dietética e litíase renal Dietary counseling and nephrolithiasis. 2014. DOI: 10.5935/0101-2800.20140061

NG, SC et al. Incidência e prevalência mundial de doença inflamatória intestinal no século 21: uma revisão sistemática de estudos de base populacional. *Lancet* 390, 2769–2778 (2018). P 31 a 32.

NOVO, Benigno. COSTA, Baruc Bandeira LITÍASE RENAL. *Revista científica Semana Acadêmica*. Fortaleza, ano MMXVII, Nº. 000110, 14/08/2017.

OLIVEIRA, Carina. ANTUNES, Catarina. Et al. Suporte Nutricional na Doença de Crohn. *Artigo de revisão*. Escola Superior de Saúde de Leiria. Portugal. Leiria. 2017.

PACHALY, M.A.; BAENA, C.P.; CARVALHO, M. Tratamento da nefrolitíase: onde está a evidência dos ensaios clínicos? *J Bras Nefrol.* v.38(1), p.99-106, 2016

- PANÉS, Julián. RIMOLA, Jordi. Doença de Crohn fistulizante perianal: patogênese, diagnóstico e terapia. *Revista gastroenterol.* 2017.
- PAPACOSTA, Nicolas et al. Doença de crohn: um artigo de revisão. *Revista de patologia. Tocantins*, 2017.
- POLI, Debora. Impacto da raça e ancestralidade na apresentação e evolução da doença de crohn no Brasil. Tese. Faculdade de medicina Universidade de SP. 2009, 43p.
- POPA, Stefan L. POP, Cristina. DUMITRASCU Dan L. Dieta Recomendações para Crohn ' s Disease : FODMAP and Beyond. *Nutrientes.* 2020.
- RODA Giulia. CHIEN Siew Ng. KOTZE Paulo Gustavo. Doença de Crohn.
- ROTHFUSS KS, STANGE EF, HERRLINGER KR. Manifestações extraintestinais e complicações em doenças inflamatórias intestinais. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (30): 4819-4831
- SENDER, J Mizputen. Doença de Crohn estenosante. *Gastroenterologia.* Vol, 101, nº2. São Paulo. 2013.
- SIMSEK, Melek. BOER, Nanne KH. Mesalazina e nefrolitíase: não deixe pedra sobre pedra. *AM J Gastroenterol.* 2019.
- SILVA, Carlinda Karina Ferreira. DECONTE, Simone Ramos. O papel da radiologia no diagnóstico e tratamento do cálculo renal. 2018.
- SILVA, José Diogo Ribeiro Pereira. Nefrolitíase induzida por Fármacos. Artigo, Tese mestrado, 31 pgs. Porto, 2015.
- SOUSA, Mardem Machado. BELASCO, Angélica. NASCIMENTO, José Eduardo. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal do estado de Mato Grosso. *Revista brasileira de coloproctologia.* Cuiabá, 2008.
- TORRES, Joana. MEHANDRU, Saurabh. Et al. Cron's Diadese. *Lanceta.* Londres. 2017.
- TORRICELLI, FC. REICHARD, C. MONGA, M. Urolithiasis in complicated inflammatory bowel disease: a comprehensive analysis of urine profile and stone composition. *Int Urol Nephrol.* 2021 Feb;53(2):205-209. doi: 10.1007/s11255-020-02649-x. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32915375.

VEAUTHIER, Brian. HORNECKER, Jaime. Cron's diadese: diagnosis and management. Am Fam Physician. 2018

VIANA, Maria Lenise et al. Doença de Crohn e cálculo renal: muito mais que coincidência? Arq. Gastroenterol. vol.44 no.3. São Paulo, 2007.

YAMAMOTO, Furusho JK. BOSQUES, Padilla F. DE-PAULA, J. GALIANO MT. IBÁÑEZ, P. JULIAO, F, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. Rev Gastroenterol México. 2016.

ZALTMAN, Cyrla et al. As Doenças Inflamatórias Intestinais na Atualidade Brasileira. GEDIIB. São Paulo, 2018.

ZHU, F., FENG, D., ZHANG, T., GU, L., ZHU, W., GUO, Z., LI, N. (2018). Metabolismo do ácido úrico alterado na doença de Crohn do cólon isolada, mas não na colite ulcerativa. Journal of Gastroenterology and Hepatology. doi: 10.1111 / jgh.14356

Regula SUS: litíase renal / Regula SUS: nephrolithiasis. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. 2016. Monografia em Português | LILACS, Coleciona SUS | ID: lil-790405 Biblioteca responsável: BR1.1