

Insights para o estabelecimento de valores de referência de ácido úrico na população pediátrica

Insights for establishing uric acid reference values in the pediatric population

Ideas para establecer valores de referencia de ácido úrico en la población pediátrica

Recebido: 25/05/2023 | Revisado: 10/06/2023 | Aceitado: 13/06/2023 | Publicado: 18/06/2023

Mayara Fernanda Ferranti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8559-4124>
Universidade Estadual de Maringá, Brasil
E-mail: ra122795@uem.br

Anna Carolina Huppel de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0931-3842>
Universidade Estadual de Maringá, Brasil
E-mail: ra116887@uem.br

Ana Luiza de Paula Vasconcelos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5236-1663>
Universidade Estadual de Maringá, Brasil
E-mail: analuizapvasconcelos@gmail.com

Marcia Rosangela Neves de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3937-8900>
Universidade Estadual de Maringá, Brasil
E-mail: mmrones@gmail.com

Patrícia de Souza Bonfim de Mendonça

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0116-2189>
Universidade Estadual de Maringá, Brasil
E-mail: psbmendonca@gmail.com

Resumo

Introdução: A nefrolitíase é uma doença que acomete o sistema renal, caracterizada pelo acúmulo de analitos e formação de cálculos renais. Estudos atuais têm demonstrado particularidades da excreção de analitos urinários em populações de acordo com sua faixa etária. Além disso, o analito ácido úrico exerce papel muito importante na formação de cálculos renais. Assim, nossa pesquisa propôs avaliar concentrações de ácido úrico em amostras de urina 24 horas de crianças e adolescentes com o intuito de trazer à *insights* sobre a determinação de valores de referência mais coerentes. **Metodologia:** Neste estudo analítico transversal foram coletadas 25 amostras de urina (24h) de crianças e adolescentes, sem comorbidades, para o estabelecimento de valores de referência na faixa etária entre 4 a 11 anos, e de 12 a 18 anos, respectivamente. **Resultados:** Os resultados obtidos não apontam diferença estatística significativa nos parâmetros sexo e volume da população total. No entanto, quando observados isoladamente que os adolescentes apresentaram uma maior concentração de ácido úrico. Nossa proposta direciona o uso de intervalos percentis de 109 e 321,8 mg/24h para a população pediátrica. **Conclusão:** Esse estudo propôs *insights* sobre valores de referência para as populações com as faixas etárias citadas anteriormente, entretanto ressaltamos a necessidade de mais pesquisas referentes a essa temática e possível adequação deste estudo aos requisitos estipulados por protocolos padrão como *Clinical and Laboratory Standards*.

Palavras-chave: Ácido úrico; Valores de referência; Nefrolitíase.

Abstract

Introduction: Nephrolithiasis is a disease that affects the renal system, characterized by the accumulation of analytes and formation of renal calculi. Current studies have demonstrated particularities of the excretion of urinary analytes in populations according to their age group. Furthermore, we observed that the uric acid analyte plays a very important role in the formation of kidney stones. Thus, our research proposed to evaluate uric acid concentrations in 24-hour urine samples from children and adolescents in order to bring to light insights on the determination of more consistent reference values. **Methodology:** In this cross-sectional analytical study, 25 24-hour urine samples were collected from children and adolescents, without comorbidities, to establish reference values in the age group between 4 to 11 years and 12 to 18 years, respectively. **Results:** The results obtained do not indicate a statistically significant difference in the sex and volume parameters of the total population. However, when observed separately, the adolescents showed a high concentration of uric acid. Our proposal directs the use of 109 and 321.8 mg/24h percentile intervals for the pediatric population. **Conclusion:** This study proposed insights on reference values for populations with the age

groups mentioned above, however, we emphasize the need for more research on this topic and possible adequacy of this study to the requirements stipulated by Clinical and Laboratory Standards.

Keywords: Uric acid; Reference values; Nephrolithiasis.

Resumen

Introducción: La nefrolitiasis es una enfermedad que afecta el sistema renal, caracterizada por la acumulación de analitos y formación de cálculos renales. Estudios actuales han demostrado particularidades de la excreción de analitos urinarios en poblaciones según su grupo etario. Además, observamos que el analito ácido úrico juega un papel muy importante en la formación de cálculos renales. Por lo tanto, nuestra investigación se propuso evaluar las concentraciones de ácido úrico en muestras de orina de 24 horas de niños y adolescentes con el fin de arrojar luz sobre la determinación de valores de referencia más consistentes. **Metodología:** En este estudio analítico transversal se recolectaron 25 muestras de orina de 24 horas de niños y adolescentes, sin comorbilidades, para establecer valores de referencia en el grupo de edad entre 4 a 11 años y 12 a 18 años, respectivamente. **Resultados:** Los resultados obtenidos no indican una diferencia estadísticamente significativa en los parámetros de sexo y volumen de la población total. Sin embargo, cuando se observaron por separado, los adolescentes mostraron una concentración alta de ácido úrico. Nuestra propuesta dirige el uso de los percentiles 109 y 321,8 mg/24h para la población pediátrica. **Conclusión:** Este estudio propuso conocimientos sobre valores de referencia para poblaciones con los grupos de edad mencionados anteriormente, sin embargo, enfatizamos la necesidad de más investigaciones sobre este tema y la posible adecuación de este estudio a los requisitos estipulados por *Clinical and Laboratory Standards*.

Palabras clave: Ácido úrico; Valores de referencia; Nefrolitiasis.

1. Introdução

A nefrolitíase é uma doença relatada desde a antiguidade, os primeiros registros datam de aproximadamente 4800 A.C na civilização mesopotâmica e no Egito (Damásio, 2013; Kittrege & Downs, 1952). Também chamada de litíase ou cálculo renal, essa patologia consiste no aparecimento de cálculos renais de estruvita, oxalato de cálcio, cistina, fosfato de cálcio, ácido úrico ou a combinação desses no sistema urinário dos indivíduos causando grandes incômodos (Saçlı, et al., 2019; Shadman, & Bastani, 2017). As causas para essa doença são multifatoriais, podendo ser formada pela associação de alguns fatores como: genético, distúrbios metabólicos, hábitos alimentares, estilo de vida, idade, sexo, ou até mesmo de regiões geográficas, haja vista que o Brasil apresenta dimensões continentais (Song, et al., 2020; Damásio, 2013).

Em países desenvolvidos, a nefrolitíase é mais recorrente em adultos, contudo tanto crianças quanto adultos apresentam em sua maioria cálculos compostos de oxalato de cálcio. Em contrapartida, nos países subdesenvolvidos ela é mais comum na população pediátrica, sendo os cálculos compostos de ácido úrico os mais encontrados. (Fontenelle, et al., 2019, Simonetti, et al., 2015).

Atualmente, sabemos que indivíduos com nefrolitíase podem secretar uma maior quantidade de analitos urinários, apresentando alterações nos exames bioquímicos, o que contribui para o diagnóstico dessa enfermidade. Em alguns casos os pacientes apresentam hiperuricosúria, hipercalcúria, sódio urinário elevado, hiperoxalúria, hiperfosfatúria ou baixa excreção de elementos que inibem a formação de cálculos renais como citrato e magnésio (Peres, et al., 2011; Stapleton, et al., 1990; Nicar, et al., 1983; Stapleton, et al., 1987). Assim sendo, hoje para o diagnóstico da nefrolitíase, exames de imagem são solicitados, no entanto para averiguar alterações metabólicas como a quantidade de ácido úrico e outros analitos urinários que são excretados junto à urina a coleta de 24 horas é recomendada.

Com o avanço das tecnologias de diagnóstico, estão sendo padronizadas técnicas de laboratório para a investigação desses distúrbios metabólicos (Damásio, 2013). Acreditamos que exista certa lacuna no diagnóstico de nefrolitíase, pois os valores de referência utilizados apenas consideram o metabolismo de pessoas adultas, o que dificulta a detecção de alterações bioquímicas em crianças e adolescentes. Sobre isso, sabemos que a nefrolitíase está sendo diagnosticada cada vez mais em crianças devido ao aumento das taxas de algumas doenças de base, fato que expõem a necessidade do desenvolvimento de maiores estudos referentes à hiperuricosúria na população pediátrica e juvenil, pois a associação do ácido úrico com outros

analitos, pode influenciar no aparecimento da nefrolitíase nesse público em questão (Fontenelle, et al., 2019, Barata, et al., 2018).

Por conseguinte, este trabalho tem como principal objetivo analisar as concentrações do analito ácido úrico em amostras de urina 24 horas de crianças e adolescentes sem histórico de cálculo renal que moram na região de Maringá para estabelecimento de valores de referência laboratoriais mais personalizados de acordo com as variáveis idade e o sexo. Justo porque, verifica-se a necessidade de desenvolver maior especificidade na detecção de alterações bioquímicas nesta população, com o intuito de auxiliar a interpretação de exames e o proporcionar o diagnóstico precoce para doenças como a nefrolitíase.

2. Metodologia

Diante do estudo analítico transversal propusemos a observação das concentrações de ácido úrico em urinas de 24 horas de crianças e adolescentes com o intuito de auxiliar no estabelecimento de valores de referência personalizados à população pediátrica, diferentemente do que é utilizado pelos laboratórios de análises clínicas na atualidade (Pereira, et al., 2018; Estrela, 2018; Severino, 2017).

Comitê de ética

Nosso estudo compõem uma parte do projeto “Importância do laboratório de análises clínicas no diagnóstico e prevenção da calculose renal”, aprovado pelo Comitê Permanente de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá (n° 0055.0.093.000-10) que é desenvolvido no laboratório de Bioquímica Clínica - UEM.

Seleção dos participantes

Para seleção dos participantes do projeto, entramos em contato com os responsáveis de crianças e adolescentes de forma direta (presencial) ou carta convite enviada por endereço eletrônico. Após o aceite em participar da pesquisa preencheram uma ficha de inscrição, a qual norteou os fatores de exclusão, sendo estes: episódios de cálculo renal, histórico familiar ou aspectos de saúde como obesidade, hipertensão ou diabetes não foram aceitos para a coleta de amostra, pois poderiam interferir na análise de valores de referência para critérios de normalidade em relação à nefrolitíase. Com o aceite do voluntário após o preenchimento da ficha de inscrição foi solicitado ao responsável pelo participante que assinasse o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para que pudesse assim ser estabelecido as orientações para a coleta de amostras de urina 24h. Para a realização do estudo foram coletadas amostras de urina de crianças de 4 a 11 anos e adolescentes entre 12 e 18 anos durante o período de outubro de 2021 a março de 2022.

Orientação para a coleta de Urina

Os responsáveis e/ou participantes foram orientados a respeito do protocolo de coleta das amostras de urina 24h conforme material ilustrativo entregue no momento da aceitação para participação do projeto. Inicialmente, os voluntários foram instruídos a seguir os protocolos de coleta mediante a eliminação da primeira urina da manhã no vaso sanitário e em seguida anotar o horário da micção, pois este determina o início da produção de urina durante as próximas 24h. As amostras de urina foram coletadas pelos participantes com o uso de frascos tratados e identificados, contendo o conservante ácido (HCL 50%, proporção 10 mL/2 L de urina). Os voluntários receberam as instruções para que toda a urina produzida fosse coletada e armazenada nos frascos disponibilizados até às 24h a partir do início da coleta e mantido sobre refrigeração em geladeira. Após as 24h os participantes encaminharam as amostras para o laboratório de Bioquímica Clínica da Universidade Estadual de Maringá, onde foram realizadas todas as análises e o armazenamento.

Processamento e dosagem

O processamento das amostras de urina ocorreu no mesmo dia em que houve a finalização da coleta. Assim foram quantificados o volume, e posteriormente separado uma alíquota de urina para ajuste do pH em 6,5, e posteriormente centrifugada. O sobrenadante foi congelado à -20°C. A dosagem foi realizada por meio do método cinético-colorimétrico, seguindo o protocolo do fabricante Interkit®. Como controle de qualidade interno, foi utilizado soro controle marca ControlLab®, lote IHH-3N.

Análise Estatística

A análise estatística dos resultados quantitativos foi realizada com o auxílio do software GraphPad Prism 8.3, utilizando o teste t *Student e Tukey* com $p < 0,05$.

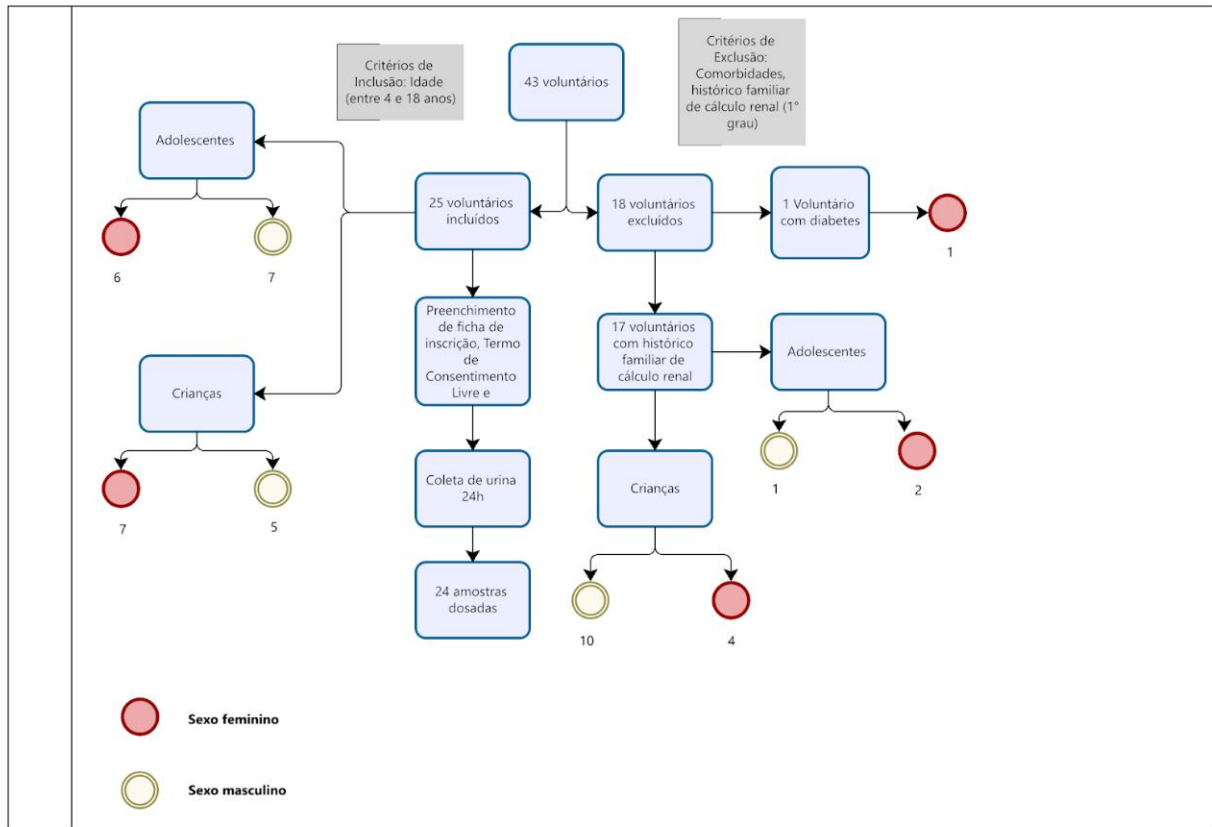
3. Resultados e Discussão

A composição de cálculos urinários em crianças e adolescentes é representada principalmente pela mistura de minerais como oxaloacetato de cálcio, fosfato de cálcio e ácido úrico em menores quantidades. Assim, a supersaturação de ácido úrico e a diminuição do pH da urina aumentam a disponibilidade de íons de ácido úrico, facilitando o desenvolvimento de cristais mistos como demonstrado no estudo de Kirejczyk et. al. 2014, em que cerca de 50% dos cálculos são formados por complexos de minerais (Kirejczyk, et al., 2014; Pak, et al., 1977).

Em estudo retrospectivo entre 2000 e 2014, foram encontrados resultados sobre a incidência de cálculos urinários formados principalmente por oxalacetato de cálcio e apenas 14,2% composto por ácido úrico em população infantil de (1 mês à 13 anos de vida) (Dalkiliç, et al., 2019). Dessa forma, acreditamos que mesmo com a baixa incidência de casos de pedras formadas unicamente pelo composto ácido úrico, seu papel em associação a outros analitos minerais é essencial para a formação de cálculos. Ressaltamos a necessidade do fortalecimento de mais estudos que atentem às particularidades da população pediátrica, haja vista a importância do diagnóstico precoce com a detecção de alterações mínimas nas concentrações de analitos excretados na urina e a identificação da composição da pedra, a fim de prevenir complicações maiores da nefrolitíase e proporcionar melhor direcionamento no tratamento (Ranabothu, et al., 2018).

Sendo assim, vale ressaltar que nosso trabalho traz à luz uma proposta sobre o estabelecimento de valores de referência mais coerentes com a realidade vista na população pediátrica da região de Maringá - PR sob a perspectiva de personalização do diagnóstico. O estudo analítico transversal foi conduzido com enfoque na população pediátrica não litíásica, sem histórico familiar de primeiro grau ou portadora de comorbidades como diabetes e obesidade. Através da busca ativa por voluntários na faixa etária entre 4 e 18 anos, nossa amostragem total foi de 43 voluntários, destes, 18 foram excluídos, seguindo os protocolos de exclusão. Dessa forma, 25 voluntários realizaram a coleta de urina 24 horas e tiveram suas amostras dosadas como demonstrado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma da seleção de voluntários.



Fonte: Autores.

Ao analisar os dados biométricos coletados na ficha de inscrição classificamos os participantes mediante sua idade e sexo, foram formados 2 grupos: 12 crianças (4-11 anos) e 13 adolescentes (12-18 anos). Do total, 52 % dos indivíduos pertenciam ao sexo feminino. Em relação ao sexo masculino 41,7% estava entre 4 e 12 anos e 58,7 % eram adolescentes.

Também observamos que a idade média dos voluntários incluídos foi de 11 anos sendo seu intervalo entre 4 e 17 anos. Quando subdivididos em grupos de crianças (4 à 11 anos) e adolescentes (12 à 18 anos) identificamos a idade média de 7 e 15 anos, respectivamente, considerando os intervalos de (4 - 10) e (12 - 17) como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados biométricos.

	Geral		Crianças		Adolescentes	
	Média	Intervalos	Média	Intervalos	Média	Intervalos
Idade (anos)	11	(4 - 17)	7	(4 - 10)	15	(12 - 17)
Volume (ml)	1049	(380 - 4034)	787	(380 - 1760)	1291	(430 - 4034)

Descrição de médias e intervalos de acordo com a idade e o volume de urina 24h. Fonte: Autores.

As amostras coletadas da população pediátrica apresentam como média geral de volume 1049 ml dentro do intervalo de 380 - 4034 ml. Já para crianças a média encontrada foi de 787 ml (380 - 1760 ml) e para adolescentes 1291 ml (430 - 4034 ml).

Encontramos diferença significativa entre as concentrações de ácido úrico dos grupos como demonstrado na Figura 2, gráfico A, em que os adolescentes demonstraram maior concentração de ácido úrico, quando comparados com os valores de crianças. Segundo um estudo que classificou a população pediátrica em 4 subgrupos de idades com intervalos de 5 anos, os valores da mediana de ácido úrico mantiveram o padrão aumentado nas idades entre 11 e 18 anos, no entanto não houve diferença significativa entre os 4 grupos. Além disso, o estudo adotou o padrão de correção do valor para creatinina e peso corporal e dessa forma a concentração de ácido úrico mostrou diferença entre as faixas etárias, sendo sua concentração menor em adolescentes (Borawski, et al., 2008). Logo, além de enfatizar a diferença entre os dados de excreção de analitos urinários entre a população pediátrica e adulta, evidenciamos a existência de particularidades dentro da avaliação de crianças e adolescentes segundo metodologias de análise diferentes. Vale ressaltar que nosso trabalho não utilizou a correção para creatinina ou peso corporal, mas sim o valor bruto encontrado na amostra (unidade mg/24h considerando o volume de urina de cada voluntário), sendo uma limitação do estudo.

Em relação a análise entre os sexos, não foram encontradas diferenças significativas, como expressa o gráfico B. Atualmente, estudos demonstram que o sexo masculino em adultos apresenta maior risco de desenvolver nefrolitíase, contudo, com a progressão da idade esse risco tende a diminuir enquanto para o sexo feminino ocorre um aumento. Dentre os fatores que explicam este risco são as concentrações dos analitos urinários, principalmente o oxalato de cálcio e ácido úrico encontrada com ênfase na população do sexo masculino, bem como sofre influência de fatores metabólicos como a obesidade, pressão alta e diabetes (Ferraro et al., 2022; Cicerello, 2018). Em contrapartida, pouco se sabe sobre a prevalência de doenças renais na população pediátrica segundo o sexo.

Figura 2 - Diagrama de bloxplot das concentrações de ácido úrico da amostragem geral classificados segundo sua faixa etária e sexo.

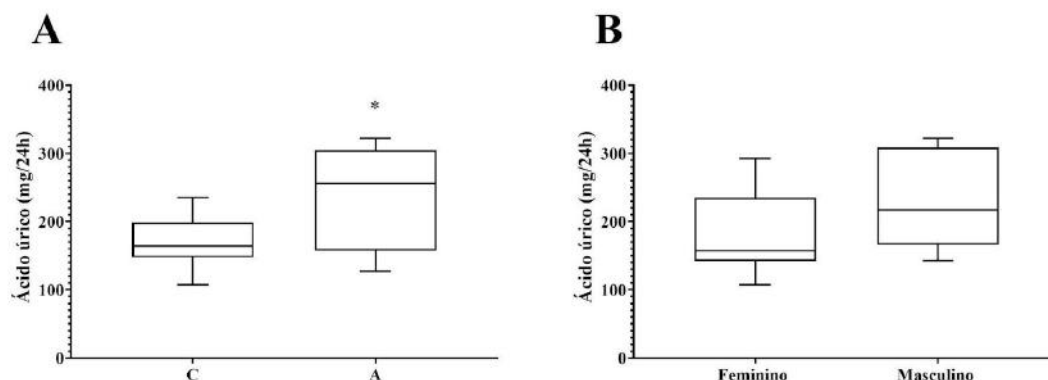


Gráfico A apresenta valores urinários para ácido úrico em mg/24h sob comparação entre crianças (C) e adolescentes (A). Gráfico B compara os resultados das dosagens de acordo com o sexo feminino e masculino. Os diagramas de bloxplot representam o intervalo de dados do percentil 2,5 a 97,5, enquanto a barra preta no meio de cada gráfico de caixa representa o valor da média. As caudas da distribuição representam os maiores e menores valores. Asteriscos indicam diferença estatisticamente significante. Teste de t *Student*, *p<0.05. Fonte: Autores.

Quando avaliado a influência do sexo de acordo com a faixa etária, os resultados apontam para nenhuma diferença entre as crianças avaliadas (Figura 3A). Por outro lado, há diferença significativa para os adolescentes (Figura 3B). Logo, enfatizamos a existência de certa disparidade entre as concentrações de ácido úrico na população adolescente, onde o sexo feminino apresenta concentrações reduzidas em 42% quando comparadas ao sexo masculino.

Figura 3 - Diagrama de bloxplot das concentrações de ácido úrico de acordo com o sexo nos diferentes grupos etários.

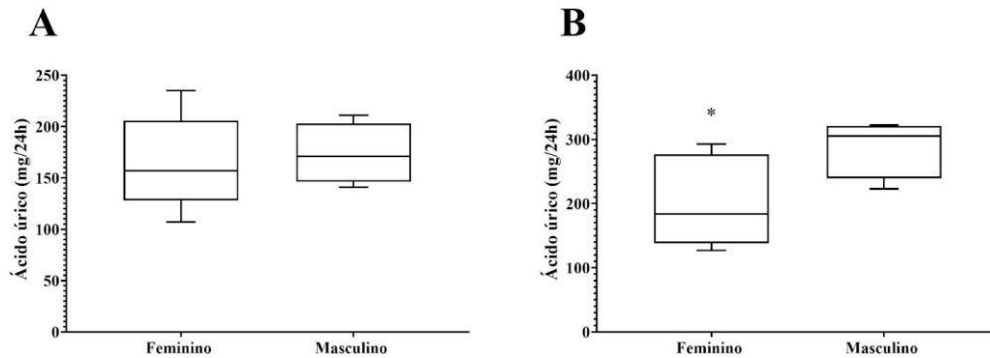
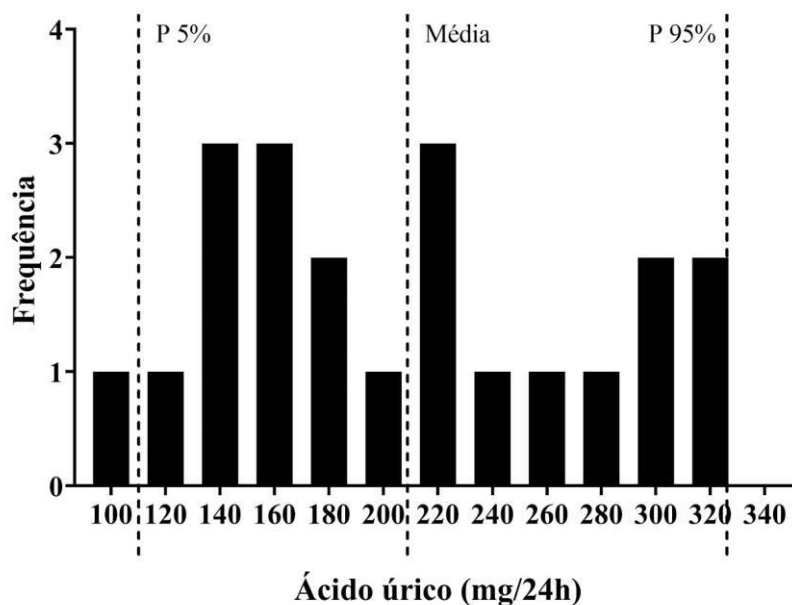


Gráfico A infere a relação entre sexo feminino e masculino para valores urinários de ácido úrico em mg/24h de crianças (4-11 anos). Gráfico B demonstra a relação entre sexo feminino e masculino na amostragem de adolescentes (12 -18 anos). Os diagramas de bloxplot representam o intervalo de dados do percentil 2,5 a 97,5, enquanto a barra preta no meio de cada gráfico de caixa representa o valor da média. As caudas da distribuição representam os maiores e menores valores. Asteriscos indicam diferença estatisticamente significativa. Teste de *t Student*, * $p < 0.05$. Fonte: Autores.

Diante de tais resultados e consoante procura na literatura, acreditamos que os processos de interpretação de análises bioquímicas com enfoque no diagnóstico de doenças são intrinsecamente dependentes do estabelecimento de valores de referência condizentes com a realidade metabólica de pacientes saudáveis, uma ferramenta que deve ser reavaliada durante o tempo e que permita adequações de acordo com a localidade e as influências ambientais particulares a cada população.

Desse modo, o histograma abaixo revela uma distribuição normal das concentrações de ácido úrico encontradas em urinas 24 horas de crianças e adolescentes, demonstrando o perfil da população pediátrica e sugerindo valores de referência tendo como percentis 5% e 95%, o intervalo de 109 e 321,8 mg/24h. Assim, contrastando com os valores de referência apresentados na atual realidade, que em sua maioria utilizam o limite maior igual a 800 mg/24h sem considerar particularidades do metabolismo de excreção da população pediátrica (Frasseto & Kohlstadt, 2011). Nossa proposta infere a importância de novos parâmetros para diagnóstico de doenças renais ligadas à excreção de ácido úrico, visto que a população pediátrica atende a necessidade de caracterização metabólica de acordo com a faixa etária que se encontra.

Figura 4 – Distribuição das concentrações de ácido úrico entre as amostras analisadas na população pediátrica.



Histograma de frequência das concentrações de ácido úrico encontradas nas amostras analisadas de crianças e adolescentes. Variação de 107 à 322 mg/24h tendo como percentis 5% e 95% respectivamente 109 e 321,8 mg/24h, e média de 205,8 mg/24h. Fonte: Autores.

Contudo, sabemos que para o estabelecimento de novos valores de referência é necessário o cumprimento de requisitos experimentais bem fundamentados como estabelecido pelo *Clinical and Laboratory Standards* (CLSI), em português, Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais, a fim de garantir a segurança e confiabilidade dos resultados laboratoriais na comunidade de saúde. Em vista disso, consideramos válido o incentivo a novos estudos e avaliações na área de desenvolvimento da bioquímica clínica, bem como a divulgação de insights semelhantes aos abordados pelo nosso trabalho.

Este estudo apresenta certas limitações como o baixo número de amostras coletadas, a delimitação dos voluntários apenas de uma pequena região do estado do Paraná e com baixa diversidade étnica, o que impede a generalização dos resultados para a população brasileira como um todo. Não podemos descartar as possíveis influências em nosso estudo, como o processo de coleta é trabalhoso, em sua maioria foram feitas nos finais de semana, assim entendemos que pode haver certa interferência da alimentação nesse período bem como o uso de apenas uma única amostra para dosagem do analito. Além disso, nosso estudo não utilizou o método de correção de acordo com a dosagem de creatinina ou peso corporal, o que torna nossos dados não tão sensíveis.

4. Considerações Finais

Em suma, esta pesquisa analisou as concentrações de ácido úrico na população pediátrica regional e propôs *insights* sobre o estabelecimento de novos valores de referência norteadores. No entanto, é importante enfatizar a necessidade da continuidade de estudos com o possível adequamento aos requisitos do CLSI, com o aumento do número de amostras, ampla diversidade populacional, e o uso da automação na pesquisa, permitindo dessa forma, maior exatidão, eficácia e sensibilidade no diagnóstico de doenças como a nefrolitíase. Além disso, salientamos a possível estratificação desses parâmetros de acordo com a faixa etária para crianças e adolescentes, haja vista a diferença encontrada em nossos resultados.

Agradecimentos

Agradecemos a participação de todos os voluntários do estudo, à nossa professora orientadora Patrícia de Souza Bonfim de Mendonça, às técnicas do Laboratório de Bioquímica Clínica da UEM e a Universidade Estadual de Maringá.

Referências

- Barata, C. B., & Valet, C. O. S. (2018). Perfil clínico-epidemiológico de 106 Pacientes Pediátricos Portadores de urolitíase no rio de Janeiro. *Revista Paulista de Pediatria*, 36, 261-267. doi.org/10.1590/1984-0462/2018;36;3;00009
- Borawski, K. M., Sur, R. L., Miller, O. F., Pak, C. Y., Preminger, G. M., & Kolon, T. F. (2008). Urinary reference values for stone risk factors in children. *The Journal of urology*, 179(1), 290-294. doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.163
- Cicerello, E. (2018). Uric acid nephrolithiasis: An update. *Urologia Journal*, 85(3), 93-98. doi.org/10.1177/0391560318766823
- Damasio, P. C. G. (2013). Avaliação da influência da orientação nutricional e do tratamento medicamentoso na recorrência da litíase urinária. <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/106689>
- Dalkılıç, A., Demirkan, H., & Özçelik, G. (2019). Orijinal Araştırma. *Bull Sisli Etfal Hosp*, 53(1), 46-48. 10.14744/SEMB.2019.32858
- Estrela, C. (2018). *Metodologia científica: ciência, ensino, pesquisa*. Artes Médicas.
- Ferraro, P. M., Taylor, E. N., & Curhan, G. C. (2022). Factors associated with sex differences in the risk of kidney stones. *Nephrology Dialysis Transplantation*. doi.org/10.1093/ndt/gfac037
- Fontenelle, L. F., & Sarti, T. D. (2019). Kidney stones: treatment and prevention. *American family physician*, 99(8), 490-496. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0415/p490.html>
- Frassetto, L., & Kohlstadt, I. (2011). Treatment and prevention of kidney stones: an update. *American family physician*, 84(11), 1234-1242. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2011/1201/p1234.html>
- Khan, S. R., Pearle, M. S., Robertson, W. G., Gambaro, G., Canales, B. K., Doizi, S., ... & Tiselius, H. G. (2016). Kidney stones. *Nature reviews Disease primers*, 2(1), 1-23. doi.org/10.1038/nrdp.2016.8

- Kirejczyk, J. K., Porowski, T., Filonowicz, R., Kazberuk, A., Stefanowicz, M., Wasilewska, A., & Debek, W. (2014). An association between kidney stone composition and urinary metabolic disturbances in children. *Journal of pediatric urology*, *10*(1), 130-135. doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.07.010
- Kittredge, W. E., & Downs, R. (1952). The role of gout in the formation of urinary calculi. *The Journal of Urology*, *67*(6), 841-847. doi.org/10.1016/S0022-5347(17)68427-1
- Nicar, M. J., Skurla, C., Sakhaee, K., & Pak, C. Y. (1983). Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. *Urology*, *21*(1), 8-14. doi.org/10.1016/0090-4295(83)90113-9
- Pak, C. Y., Waters, O. R. A. L. E. E., Arnold, L., Holt, K., Cox, C., & Barilla, D. O. N. A. L. D. (1977). Mechanism for calcium urolithiasis among patients with hyperuricosuria: supersaturation of urine with respect to monosodium urate. *The Journal of clinical investigation*, *59*(3), 426-431. doi.org/10.1172/JCI108656
- Peres, L. A. B., Langer, S. S., Schmidt, R. C., Nacke, R. A. B., Francescon, P. V. M., Almeida, R. C. D., ... & Matsuo, T. (2011). Nephrolithiasis in pediatric patients: metabolic and anatomical investigation. *Brazilian Journal of Nephrology*, *33*, 50-54. doi.org/10.1590/S0101-28002011000100007
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Ed (pp. 3-9). UFSM. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf. doi.org/10.1590/S0101-28002011000100007
- Ranabothu, S., Bernstein, A. P., & Drzewiecki, B. A. (2018). Diagnosis and management of non-calcium-containing stones in the pediatric population. *International Urology and Nephrology*, *50*(7), 1191-1198. doi.org/10.1007/s11255-018-1883-0
- Saçlı, B., Aydınalp, C., Cansız, G., Joof, S., Yılmaz, T., Çayören, M., ... & Akduman, I. (2019). Microwave dielectric property based classification of renal calculi: Application of a kNN algorithm. *Computers in biology and medicine*, *112*, 103366. doi.org/10.1016/j.combiomed.2019.103366
- Severino, A. J. (2017). *Metodologia do trabalho científico*. Cortez editora.
- Shadman, A., & Bastani, B. (2017). Kidney calculi: Pathophysiology and as a systemic disorder. *Iranian journal of kidney diseases*, *11*(3), 180. <https://www.proquest.com/openview/924a2e30b9a499cb04c556a9acc08887/1?pq-origsite=gscholar&cbl=105769>
- Simoneti, F. S., de Bem, L. O., da Silva, L. H. B. P., Mariano, M. H., de Vilhena, M. F. R., Miralhes, P. B., & Gun, S. (2015). Considerações atuais sobre a cirurgia aberta em nefrolitíase em nível uretero pélvico e ureteral inferior. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, *17*(1), 48-49.
- Stapleton, F. B., McKay, C. P., & Noe, H. N. (1987). Urolithiasis in children: the role of hypercalciuria. *Pediatric annals*, *16*(12), 980-992. doi.org/10.3928/0090-4481-19871201-09
- Stapleton, F. B., & Southwest Pediatric Nephrology Study Group. (1990). Idiopathic hypercalciuria: association with isolated hematuria and risk for urolithiasis in children. *Kidney Int*, *37*(2), 807-811. doi.org/10.1038/ki.1990.49
- Song, L., & Maalouf, N. M. (2015). Nephrolithiasis. <https://europepmc.org/article/NBK/nbk279069#impact>