

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v18n07e1618>

Mecanismos de formação dos urólitos em cães e gatos

Heloísa Alvim Rodrigues Fraga¹, Brenda Torchia¹, Luma Tatiana Silva Castro^{2*},
Flaviane Santana Mineiro³, Maria Clorinda Soares Fioravanti⁴

¹Mestranda, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil.

²Professora adjunta I, Clínica Médica de Pequenos Animais, Universidade Federal de Jataí, Jataí, Goiás, Brasil.

³Discente do Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Jataí, Jataí, Goiás, Brasil.

⁴Professora Titular da Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil.

*Autor para correspondência, e-mail: luma.castro@ufj.edu.br

Resumo. Os urólitos podem ser formados por compostos orgânicos e minerais e possuem mecanismos de formação multifatoriais e complexos. A fisiopatogenia não está totalmente elucidada e envolve fatores epidemiológicos, genéticos, dietéticos, infecciosos, raciais, dentre outros. No trato urinário essa enfermidade é denominada de urolitíase e está presente na humanidade desde 8.000 a.C. A classificação é baseada na composição química do cálculo, podendo ser formado por compostos minerais como estruvita (fosfato de amônio magnésiano), oxalato de cálcio, fosfato de cálcio e sílica ou por compostos orgânicos como urato de amônio, cistina e xantina. O diagnóstico envolve a realização de exames laboratoriais, de imagem e a análise química e física do cálculo. Estudos têm sido realizados para esclarecer as causas de formação dos urólitos e existem teorias que evidenciam os fatores de risco associados ao seu desenvolvimento, como a teorias de cristalização, de deficiência de inibidores, teoria da matriz, teoria coloidal, teoria iônica, teoria do crescimento fixo e por fim, teoria da lesão celular renal. O correto entendimento da fisiopatogenia somado aos fatores intrínsecos e extrínsecos do animal e do ambiente é necessário para o tratamento e prevenção adequada, uma vez que o urólito é a manifestação secundária ao problema existente e sua retirada não exclui a causa primária. Diante disso, espera-se minimizar os procedimentos invasivos desnecessários ao identificar os mecanismos de formação do urólito e por consequência os fatores de risco associados, proporcionando tratamento e prevenção corretos para cada tipo de urólito formado.

Palavras-chave: Cálculos, caninos, estruvita, felinos, litíase, oxalato de cálcio, urato

Mechanisms of urolith formation in dogs and cats

Abstract. Uroliths may be composed of organic and mineral compounds. There are multifactorial mechanisms involved in urolith formation. However, the complete pathophysiology is yet not fully elucidated since it involves epidemiological, genetic, dietary, infectious and racial factors, among others. Urolithiasis has been reported in humanity since 8,000 B.C and is very common, not only for humans but for dogs and cats. Classification is based on the chemical composition of the calculus, which can be formed of mineral compounds such as struvite (magnesian ammonium phosphate), calcium oxalate, calcium phosphate and silica, or organic compounds such as ammonium urate, cystine and xanthine. Diagnosis involves carrying out laboratory and imaging tests, and the chemical and physical analysis of the calculus. Some studies have been carried out to clarify the causes of urolith formation, and there are seven theories that highlight the risk factors associated with their development: crystallization theory; inhibitor deficiency theory; matrix theory; colloidal theory; ionic theory; fixed particle theory and, finally, renal cell injury theory. Knowing these theories aids in the correct understanding of the

pathophysiology, but it is mostly necessary that we understand the animal and the environmental factors together for a better treatment approach and prevention. Another important information is that uroliths are a secondary manifestation to the existing problem, and their removal hinges on ruling out the primary cause. The main goal to be achieved is reducing urolith occurrence and minimizing unnecessary invasive procedures by identifying urolith formation mechanisms and, consequently, their risk factors to provide correct treatment for each type of urolith formed.

Keywords: Calcium oxalate, canine, feline, lithiasis, stones, struvite, urate

Mecanismos de formación de urolitos en perros y gatos

Resumen. Los urolitos pueden estar formados por compuestos orgánicos y minerales y tienen mecanismos de formación complejos y multifactoriales. La fisiopatología no está completamente dilucidada e involucra factores epidemiológicos, genéticos, dietéticos, infecciosos, raciales, entre otros. En el tracto urinario, esta enfermedad se llama urolitiasis y está presente en la humanidad desde el año 8.000 a.C. La clasificación se basa en la composición química del cálculo, que puede estar formado por compuestos minerales como la estruvita (fosfato amónico magnésico), oxalato de calcio, fosfato cálcico y sílice o compuestos orgánicos como urato amónico, cistina y xantina. El diagnóstico implica la realización de pruebas de laboratorio, de imagen y análisis químicos y físicos del cálculo. Se han realizado estudios para esclarecer las causas de la formación de urolitos y existen teorías que resaltan los factores de riesgo asociados a su desarrollo, como lo son las teorías de la cristalización, las teorías de la deficiencia de inhibidores, la teoría de la matriz, la teoría coloidal, la teoría iónica, la teoría del crecimiento fijo y finalmente, teoría de la lesión de las células renales. Una correcta comprensión de la fisiopatología combinada con los factores intrínsecos y extrínsecos del animal y del medio ambiente es necesaria para un adecuado tratamiento y prevención, ya que el urolito es la manifestación secundaria del problema existente y su eliminación no excluye la causa primaria. Por tanto, se espera minimizar los procedimientos invasivos innecesarios identificando los mecanismos de formación de urolitos y, en consecuencia, los factores de riesgo asociados, proporcionando un tratamiento y prevención correctos para cada tipo de urolito formado.

Palabras clave: Canino, estruvita, felino, litiasis, oxalato de calcio, piedras, urato

Introdução

Os urólitos são formados no trato urinário por substâncias agregadas, que podem ser de natureza mineral ([Leite et al., 2020](#); [Ulrich et al., 2009](#); [Warmling et al., 2021](#)). Dependendo da sua localização, recebe diferentes nomes, como nefrólito quando localizada na pelve renal e ureterólito quando no ureter. A enfermidade acomete, principalmente, os mamíferos e pode ocasionar alterações sistêmicas. A classificação é baseada na composição química do cálculo, podendo ser formado por compostos minerais ou por compostos orgânicos. Os quais podem ser simples, mistos ou compostos. De modo geral, esses componentes podem ser encontrados distribuídos em várias camadas, que são denominadas: núcleo, corpo e parede ([Koehler et al., 2009](#)).

Os mecanismos da sua formação não estão totalmente elucidados e podem estar relacionados a fatores genéticos, dietéticos, metabólicos. Por essa razão, a terapêutica correta depende da determinação da composição química e da provável causa ([Lulich et al., 2016a](#)). Os sinais clínicos observados incluem disúria, hematuria, estrangúria, dentre outros, os quais podem ser inespecíficos e cursar com diversas outras enfermidades. A manifestação clínica depende da localização, quantidade e do tamanho do urólito ([Bartges & Polzin, 2011](#); [Bartges & Callens, 2015](#); [Lulich et al., 2016b](#)).

O correto entendimento dos mecanismos de formação dos urólitos é crucial. Avaliações como o exame de urina, hemograma, bioquímicas sérica e urinária, ultrassonografia abdominal, radiografia abdominal e análise química qualitativa e física quantitativa, é o painel adequado para a correta identificação da natureza e causa do surgimento do urólito ([Houston & Moore, 2009](#); [Kopecny et al., 2021](#); [Osborne et al., 2009b](#); [Spernat & Kourambas, 2011](#)).

Objetiva-se, com essa revisão de literatura, compreender os mecanismos de desenvolvimento dos urólitos como fator primordial para a correta abordagem terapêutica, frente ao cenário complexo que envolve sua formação. Será abordado nesse levantamento bibliográfico as possíveis etiologias primárias e as alterações fisiológicas no organismo dos cães e gatos que levam a formação lítica.

Epidemiologia e etiologia

A urolitíase é uma enfermidade existente desde a antiguidade e presente até os dias de hoje na rotina clínica humana e dos animais ([Ariza et al., 2016](#); [Assis & Taffarel, 2018](#); [Morgado et al., 2022](#); [Muniz Neta & Munhoz, 2008](#)). Em cães e gatos, a epidemiologia pode variar de acordo com localização geográfica, espécie, raça, sexo, idade, estado reprodutivo e presença de infecções no trato urinário ([Monferdini & Oliveira, 2009](#); [Morgado et al., 2022](#); [Rick et al., 2017](#)). Em estudos realizados pela Universidade da Califórnia (UC) entre os anos de 2005 e 2007, a maior predominância da urolitíase em cães era dos urólitos de oxalato de cálcio. No entanto, atualmente os urólitos de estruvita apresentam maior prevalência, de acordo com o *Minnesota Urolith Center* (MUC). A ocorrência de urólito de urato ocupa a terceira posição em ambas as instituições ([Kopecny et al., 2021a](#); [Kopecny et al., 2021b](#)).

Foi realizado entre o período de 2006 a 2018 o estudo epidemiológico com 10.444 urólitos caninos enviados ao Gerald V. Laboratório de Análises de Cálculos Urinários da Escola de Medicina Veterinária da UC. No ano de 2018, a porcentagem de urólitos de estruvita representou 42,7%, com maior prevalência em fêmeas e animais com idade inferior a sete anos. Os urólitos de oxalato de cálcio representaram 41,8% e ocorreram com maior frequência em machos castrados, das raças Poodle, Spitz, Pinscher miniatura, Lhasa Apso, Bichon Frisé, dentre outros. Os urólitos de urato representaram 14,9%, com predominância em cães entre quatro e sete anos, principalmente em machos não castrados das raças Dálmata, Buldogue e Pitbull Terrier. Os urólitos de cistina apresentaram ocorrência de 2,7%, com maior frequência em machos não castrados, sendo seguidos pelos urólitos de sílica com 3,9% e xantina com 0,3% ([Kopecny et al., 2021a](#)).

Na espécie felina, os estudos referentes à epidemiologia da urolitíase demonstraram variações conforme a evolução das pesquisas. Entre 2005 e 2018, foi analisado pela UC 3.940 urólitos felinos, desses, os urólitos de estruvita (47,1%) se sobressaíram quando comparado aos de oxalato de cálcio (46,2%). Os demais urólitos sofreram menos variações com o decorrer dos anos, sendo representados por urato (9,2%), fosfato de cálcio apatita (4,1%) e sílica (0,5%). Dentre os fatores que podem influenciar o risco de formação do urólito em gatos, estão incluídos a predisposição racial, sexo, idade e presença de infecção do trato urinário - ITU ([Kopecny et al., 2021b](#)).

Diante das variações epidemiológicas e dos estudos realizados pela Universidade da Califórnia, é extremamente importante à realização de pesquisas que caracterizem a epidemiologia local, com o intuito de mapear os principais urólitos e dessa forma, entender quais mecanismos corroboram com a sua formação

Tipos de urólitos

Os urólitos são classificados de acordo com a sua constituição química, podendo estar presente mais de um tipo de elemento em sua formação. Nos casos em que a composição de um composto químico for maior que 70% ele é considerado simples. Em contrapartida, quando ocorre justaposição nas camadas de diferentes compostos químicos, mas que não ultrapassam individualmente 70% de composição, esse é considerado composto ([Ulrich et al., 2009](#)). A formação dos urólitos compostos pode resultar de condições distintas e, conseqüentemente, produzir urólitos mistos. Como exemplo, pode-se citar pacientes que desenvolvem urólitos formados de oxalato de cálcio em decorrência de problemas dietéticos e venham a apresentar ITU por bactérias produtoras de urease que, por sua vez, pode predispor a formação de urocistólitos de estruvita ([Ulrich et al., 2009](#)). Os principais tipos de urólitos descritos em cães e gatos são:

Estruvitas

As estruvitas são compostos por fosfato de magnésio e amônio (fosfato de amônio magnésiano, [Figura 1](#)). Eles são conhecidos como “pedras de infecção”, devido sua etiologia, uma vez que ocorrem

em maior frequência em animais com infecção urinária por bactérias produtoras de urease e possuem aparência macroscópica piramidal com superfícies lisas e achatadas ([Lazzarotto, 2000](#)). São passíveis de se formarem em qualquer porção do trato urinário. No entanto, 95% estão localizados no trato urinário inferior ([Defagers, 2020](#)).



Figura 1. Urólito de estruvita (Yorkshire, fêmea, 10 anos).

Fonte: Banco de Imagens do Centro Veterinário de Pesquisas em Nefrologia e Urologia – EVZ/UFG.

A litogênese dos urólitos de estruvita está associada em grande parte por ITU nos cães, assim como a predisposição racial ([Leite et al., 2020](#); [Warmling et al., 2021](#)). Nos felinos, esses urólitos podem ser formados em urinas estéreis e fatores dietéticos são os principais influenciadores na formação do urólito de estruvita nessa espécie ([Langston et al., 2008](#); [Palma et al., 2009](#)). Qualquer raça de cão pode desenvolver urolitíase de estruvita, mas as raças que apresentam maior frequência são as de pequeno porte, como Yorkshire Terrier, Poodle Mini, Schnauzer e Lhasa Apso ([Defagers, 2020](#)). Além disso, as fêmeas da espécie canina têm maior chance de desenvolver urólitos de estruvita, fator que pode ser explicado pela condição anatômica da uretra, que é mais larga e curta, quando comparada ao do macho, o que causa a maior predisposição a infecção. A formação do urólito de estruvita ocorre em urina supersaturada, na qual haverá máximo crescimento e agregação de íons formadores da estruvita ([Alford et al., 2020](#)).

Muitas vezes, a ITU é mais um fator indutor, uma vez que, algumas bactérias são formadoras de uréase e a sua presença pode alcalinizar o pH e predispor a precipitação de cristais de estruvita, tendo como consequência a redução da solubilidade dos sais. Então, animais com ITU e alcalinização da urina, são mais susceptíveis a formação desse tipo de urólito ([Koehler et al., 2009](#); [Lulich et al., 2010](#); [Osborne et al., 2000](#)). Nos cães, a bactéria urease positiva mais comum é a *Staphylococcus pseudintermedius*, porém, também é relatado na literatura *Pseudomonas* spp., *Ureaplasma*, *Klebsiella* spp. e *Proteus* spp ([Alford et al., 2020](#)).

Como mecanismo fisiopatogênico, ocorre a reação da clivagem da ureia presente na urina, formando como produto a amônia e o bicarbonato, pela ação da urease das bactérias. Na urina, a amônia se liga ao magnésio e fosfato, formando o fosfato de amônio hexahidratado e fosfato de magnésio. A ação do bicarbonato possibilita a alcalinização do pH urinário e, conseqüentemente, diminui a dissolução dos cristais de estruvita. Na urina alcalina, a interação entre o fosfato amônio, magnésio e o amônio formam o urólito de estruvita ([Stevenson et al., 2004](#)). Portanto, nesse tipo de urólito, a redução do pH se torna eficaz na tentativa de dissolução, além do uso de antibioticoterapia baseada na urocultura e antibiograma, com o intuito de diminuir a ITU e, por conseguinte, reduzir a urease e todo o processo formado ([Dear et al., 2011](#)).

Oxalato de cálcio

Os urólitos de oxalato de cálcio são formados por cálcio e oxalato na urina supersaturada, podendo ocorrer em duas formas: monohidratada e diidratada ([Osborne et al., 1989a](#)). A epidemiologia desses urólitos apresentou mudanças com o passar dos anos. Entre o período de 2006 a 2018, sua porcentagem

diminuiu tanto para cães, como para gatos, quando comparados a urólitos de estruvita (Kopecny et al., 2021a; Kopecny et al., 2021b). Isso pode ser explicado por motivos ambientais e dietéticos, somado ao uso indiscriminado de dietas acidificantes durante a década de 90 com o intuito de reduzir urolitíases de caráter alcalino. Em cães, qualquer raça pode ser predisposta. Entretanto, as raças de porte pequeno possuem maior probabilidade, como exemplo, Shih-tzu (Figura 2), Schnauzer, Poodle, Bichon Frisé, Yorkshire Terrier. Esse fator pode ser explicado anatomicamente pelo tamanho da bexiga desses animais, uma vez que ela é menor, as micções são em menor volume e por consequência pode haver maior concentração mineral. Em felinos, raças como Gatos do Himalaia e Persas são mais predispostas, sendo mais comum entre sete a 10 anos, em machos castrados (Defagers, 2020; Kopecny et al., 2021b). Os urólitos de oxalato de cálcio possuem sua litogênese ainda com processo desconhecido, mas existem fatores que corroboram para sua formação, como exemplo, fatores dietéticos, urinários como a hipercalcúria e hiperoxalúria, metabólicos e pelo uso de fármacos. Outro fator que pode estar envolvido na sua formação, é a teoria de deficiência dos inibidores tais como magnésio, citrato e nefrocalcina. A alta concentração de oxalato na urina predispõe a cristalização do oxalato de cálcio e, por consequência, a formação do urólito (Osborne et al., 2000). O aumento da concentração de cálcio na urina é um motivo agravante para humanos e pode ter origem da hipercalcemia, assim como no caso dos animais. Essa condição é comumente observada em enfermidades que cursam com o hiperparatireoidismo ou adenocarcinoma, pois aumentam o nível sérico do cálcio (Alford et al., 2020).



Figura 2. Cálculo simples de oxalato de cálcio (Shih-tzu, macho, sete anos). **Fonte:** Banco de Imagens do Centro Veterinário de Pesquisas em Nefrologia e Urologia – EVZ/UFG.

A presença do ácido oxálico na urina pode ter várias origens, principalmente as substâncias endógenas hepáticas (ácido ascórbico, glicina e glioxilato), podendo também ser ocasionada por problemas dietéticos, genéticos e pela ausência da bactéria *Oxalobacter formigenes*. No primeiro caso, a hiperoxalúria é resultante de dietas ricas em proteínas, com alta quantidade de sódio, cálcio, magnésio e restrição de fósforo. O fígado é responsável por metabolizar o ácido ascórbico, caso ele esteja elevado, será produzido mais ácido oxálico e, por consequência, haverá hiperoxalúria e formação de urólitos de oxalato de cálcio (Koehler et al., 2009; Lulich et al., 2010, 2016b; Osborne et al., 2000). Em relação aos fatores genéticos, existe a hiperoxalúria primária do tipo I e II. No primeiro caso, a problemática está na atividade enzimática da peroxisomal alanina/glioxilato aminotransferase. Em relação ao tipo II, o defeito está na redução da enzima D-glicerato desidrogenase hepática (Stevenson et al., 2004). Existe também a hiperoxalúria ocasionada pelo microrganismo anaeróbico entérico denominado de *Oxalobacter formigenes*. Essa bactéria gram-negativa não é patogênica e degrada o oxalato intestinal para obtenção de energia, visto que, o transporte de oxalato através da membrana gera ATP para ele. Sua ausência é associada a disbiose intestinal por enfermidades como doença inflamatória intestinal, câncer colorretal, obesidade relatada em humanos e predispõe o risco de formação de urólitos devido a hiperoxalúria (Hiremath & Viswanathan, 2022). Por fim, pode-se formar urólitos de oxalato de cálcio em decorrência de medicamentos, como os utilizados nas terapêuticas que buscam acidificar a urina para promover a dissolução de urólitos de estruvita (Stevenson et al., 2004).

Fosfato de cálcio

Os urólitos de fosfato de cálcio são compostos por minerais, em sua maioria brushita, carbonato apatita e hidroxapatita. Comumente não são encontrados na forma pura em cães e gatos, pois em sua

maioria estão presentes em urólitos compostos, como exemplo os urólitos de estruvita e oxalato de cálcio ([Lulich et al., 2016](#); [Osborne et al., 1995](#)). No estudo realizado no município de Goiânia, 58,2% dos urólitos avaliados apresentaram fosfato de cálcio ([Figura 3](#)) em sua composição e todos possuíam estruvita ([Almeida et al., 2022](#); [Morgado et al., 2022](#)). Entre os fatores envolvidos na sua formação estão ITU, pH alcalino e alterações metabólicas ([Ulrich et al., 2009](#)).

Assim como os urólitos de estruvita, as bactérias produtoras de urease podem alcalinizar o pH urinário e predispor a formação dos urólitos de fosfato de cálcio ([Yoon et al., 2010](#)). Enfermidades que cursam com o aumento da excreção de cálcio podem predispor a formação do urólito, como exemplo o hiperparatireoidismo primário, intoxicação por vitamina D e dieta contendo cálcio de forma excessiva ([Osborne et al., 1995](#)).



Figura 3. Cálculo misto de fosfato de cálcio e estruvita (Labrador, fêmea, seis anos) **Fonte:** Banco de Imagens do Centro Veterinário de Pesquisas em Nefrologia e Urologia – EVZ/UFG.

Sílica

Os urólitos de sílica (dióxido de silício) são raros e dentre os fatores predisponentes, estão o aumento na ingestão de silicatos por meio da dieta alimentar ou hídrica ([Figura 4](#)). Os compostos de sílica que estão presentes em fontes vegetais de proteínas, como a casca de arroz e soja. Existem relatos de maior predisposição racial em cães machos de raças de pequeno porte, como Poodle Toy, Yorkshire Terrier e Shih-tzu ([Osborne et al., 1989b](#)). Entretanto, estudos mais recentes indicam que os machos de Pastor Alemão e o Old English Sheepdog são as raças com mais relatos de casos, especialmente no México e na Suíça ([Mendoza-López et al., 2020](#); [Osborne et al., 1995](#)). Os urólitos de sílica são pouco frequentes e sua ocorrência é relacionada ao aumento dietético desse mineral em animais que consomem vegetais como a casca de soja, milho ou alimentos em solos e vegetações contaminadas. A composição do solo vulcânico e a composição da água são fatores ambientais que influenciam a presença desses urólitos no México ([Mendoza-López et al., 2020](#)).



Figura 4. Urólitos de sílica em cão **Fonte:** [Mendoza-López et al. \(2020\)](#).

Uratos

Os uratos podem ser representados por urato de amônio ([Figura 5](#)), ácido úrico, urato de cálcio, urato de sódio e xantina, sendo o primeiro o de maior ocorrência. Caninos das raças Black Russian Terrier, Dálmata, Shih-tzu miniatura, Buldogue Inglês e Schnauzer apresentam maior ocorrência, especialmente

os machos da raça Dálmata. Em felinos é mais comum nas raças Siamês e Mau Egípcio ([Defagers, 2020](#); [Kopecny et al., 2021](#)).



Figura 5. Cálculo simples de urato (Felino, macho, SRD, seis anos). **Fonte:** Banco de Imagens do Centro Veterinário de Pesquisas em Nefrologia e Urologia – EVZ/UFG.

A formação dos urólitos de urato é decorrente do produto da metabolização das purinas, que são divididas em três grupos, definidos como as oxipurinas, aminopurinas e metilpurinas. Elas podem ser endógenas ou exógenas, e o produto final de sua metabolização é a alantoína. Quando houver menor solubilidade e maior quantidade de ácido úrico, esse pode precipitar-se e formar cristais e urólitos de urato amônio, que é a forma mais comum observada em cães e gatos ([Sorenson & Wolfe, 1993](#)). A ocorrência desses urólitos observada em determinadas condições dietéticas é explicada pelo aumento das purinas exógenas, desencadeando maior excreção de sais de urato, acidificando o pH e cristalizando os sais, tornando a solubilidade menor. Além disso, a presença de alterações hepáticas que cursam com disfunção do órgão e causam hiperamonúria, hiperuricosúria e acidúria podem predispor a formação desse tipo de urólito, também comumente observado em pacientes com desvio portos sistêmicos ([Albasan et al., 2012](#); [Osborne et al., 1995](#)).

Assim como em urólitos por estruvita, os urólitos de urato podem ser ocasionados por infecções do trato urinário inferior pela ação das bactérias urease-positivas e seus produtos de hidrólise da ureia, que são os íons amônio ([McCue et al., 2009](#)). A maioria dos urólito de urato é descrito na raça Dálmata, em decorrência da predisposição racial. Essa ocorre devido ao defeito no gene SLC2A9, o qual os Dálmatas são homozigotos recessivos para essa doença autossômica. O gene é responsável por codificar o transportador do urato, dessa forma, ocorre o transporte reduzido de ácido úrico nos hepatócitos e conseqüentemente há diminuição na transformação de ácido úrico em alantoína, resultando em hiperuricosúria ([Bannasch et al., 2008](#)).

Cistina

A cistinúria é caracterizada pela presença da cistina na urina. A cistina é um aminoácido natural formada por duas moléculas de cisteína. Sua presença em excesso, favorece a supersaturação na urina e, por conseqüência, a formação do urólito ([Figura 6](#)). Essa condição pode ter fator genético e os machos das raças como Labrador Retriever e Terra Nova apresentam maior predisposição ([Ulrich et al., 2009](#)).



Figura 6. Urólitos de cistina retirados cirurgicamente de cão. **Fonte:** [Rodríguez Díaz \(2016\)](#).

Em situações de normalidade, a cistina é filtrada no glomérulo e reabsorvida nos túbulos proximais. A ocorrência de urólitos de cistina está altamente ligada à falha renal na reabsorção tubular, em que

alguns aminoácidos são excretados em maior quantidade, como a cistina, ornitina, lisina e arginina, sendo denominados como COLA. Como consequência ocorre a cistinúria. Uma vez que esse aminoácido é pouco solúvel em pH ácido, pode ocorrer sua precipitação e consequentemente a formação do cálculo de cistina ([Ulrich et al., 2009](#)).

Em cães, a alteração renal pode estar associada a fatores genéticos relacionados ao gene recessivo autossômico SLC3A1, causando a cistinúria do tipo I. Já a cistinúria do tipo II é referente à falha no gene dominante SLC7A9, o qual é responsável pela codificação das proteínas transportadoras ([Abdelgabar et al., 2020](#); [Buitrago et al., 2014](#); [Domínguez Grandal et al., 2019](#)).

Xantina

Urólitos de xantina possuem baixa incidência e seu surgimento pode ser relacionado à iatrogênia, como resultado da utilização do fármaco para inibição enzimática da xantina oxidase, denominado de alopurinol. O medicamento pode ser utilizado para o tratamento de urólitos de urato e animais que possuem leishmaniose. Também pode ter relação com fatores hereditários em cães com deficiência da enzima xantina oxidase. Embora seja de ocorrência rara, quando presente, é mais comum em cães machos.

A xantina é uma base purínica produzida pelo metabolismo das purinas ([Figura 7](#)). Ela é convertida em ácido úrico por meio das enzimas xantina oxidase e xantina desidrogenase. A xantinúria hereditária consiste na deficiência dessas enzimas e por consequência, pode ocorrer a formação do urólito, uma vez que a xantina é pouco solúvel ([Koehler et al., 2009](#)).



Figura 7. Urólito de xantina retirado cirurgicamente de cão (Fox paulistinha, macho, quatro anos). **Fonte:** Banco de Imagens do Centro Veterinário de Pesquisas em Nefrologia e Urologia – EVZ/UFG

Fisiopatogenia da formação dos urólitos

Os urólitos podem ser formados por meio do processo de biomineralização ([Osborne et al., 2000](#)), que ocorre em quatro etapas, que são denominadas de nucleação, crescimento, agregação e retenção do cristal ([Khan, 2018](#)). A fase um é caracterizada nucleação ou iniciação e envolve fatores intrínsecos como exemplo, pH urinário, deficiência nos inibidores da cristalização e extrínsecos como concentração de minerais na urina por causas dietéticas, dentre outras, que podem diferir conforme fatores genéticos, raciais e ambientais. Além disso, os fatores que levam a nucleação e crescimento não são necessariamente os mesmos, podendo apresentar diferentes causas.

Para entender os processos de formação, é importante entender a estrutura do urólito ([Figura 8](#)), o qual é formado pelo nidus ou núcleo, corpo, casca ou parede e ocasionalmente os cristais da superfície.

O nidus é a área de início do urólito, o “núcleo”, esse pode ser formado por material cristalino ou até mesmo corpo estranho, em exemplo, tem-se fios de sutura que podem ter sido utilizados anteriormente em processos cirúrgicos ([Figura 9](#)). O corpo do cálculo pode conter o mesmo material do nidus ou possuir compostos diferentes. A casca, também chamada de parede ou concha é uma laminação concêntrica externa e completa. Por fim, pode haver os cristais de superfície, os quais, são uma laminação que não envolvem por completo o urólito. De acordo com as teorias estudadas os fatores de

risco envolvidos no mecanismo de formação do urólito são a saturação urinária, pH e a presença de materiais orgânicos (Ulrich et al., 2009).

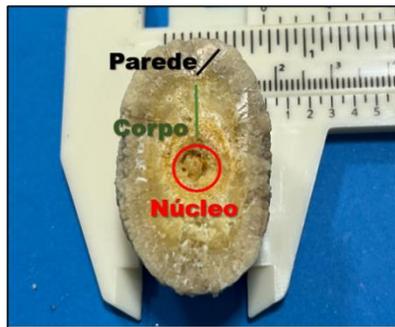


Figura 8. Partes do urólito: núcleo, corpo e parede.
Fonte: Banco de Imagens do Centro Veterinário de Pesquisas em Nefrologia e Urologia – EVZ/UFG.

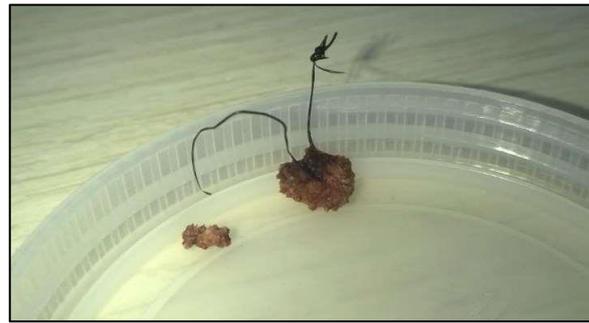


Figura 9. Urólito formado por fio de sutura. **Fonte:** Banco de Imagens do Centro Veterinário de Pesquisas em Nefrologia e Urologia – EVZ/UFG.

Os mecanismos que envolvem a fisiopatogenia da iniciação podem ser explicados por três teorias distintas, denominadas: teoria da cristalização, teoria da deficiência de inibidores e teoria da matriz (Ariza et al., 2016). Também existem fatores que influenciam no risco de desenvolvimento da urolitíase, como exemplo, microbiota urinária, integridade endotelial e acidez urinária. Assim como a fase de iniciação, a fase de crescimento não é totalmente elucidada e na literatura humana existem teorias que corroboram com o mecanismo de crescimento (Yasui et al., 2017). Dessa maneira, existem diversas teorias que corroboram o entendimento dos mecanismos de formação do urólito, desde a fase de iniciação/nucleação, até o momento de crescimento, ambas com mecanismos de fisiopatogenia diversas.

Teoria da cristalização

Nessa teoria, a saturação da urina é o principal fator envolvido, uma vez que, essa pode apresentar diferentes saturações, podendo ser classificada em subsaturada, metaestática e supersaturada. De acordo com a teoria de cristalização, quando a urina está em condições de supersaturação, que ocorre quando a concentração de sais é maior que a solubilidade, ocorre à agregação de minerais. Dessa forma, a iniciação poderá acontecer pelo agrupamento de um ou mais componentes e o nidus será formado. Um dos exemplos para essa teoria são os urólitos de estruvita, uma vez que, as bactérias produtoras de urease alcalinizam o pH urinário e favorecem a supersaturação. Em seguida, o mineral fosfato magnésico amoniacal apresenta crescimento e agregação, iniciando o processo de formação do urólito (Osborne et al., 1989b; 2000). Esse mecanismo é o principal responsável pela formação dos urólitos. Nos néfrons, a principal região de formação dos urólitos são os túbulos contorcidos proximais, os quais são responsáveis pela reabsorção e possuem influência da circulação renal. Eles são passíveis de lesão epitelial por meio da ação dos cristais e dentre os urólitos mais comuns, o oxalato de cálcio tem preferência em adesão no epitélio lesado (Verkoelen et al., 1998).

Teoria da deficiência de inibidores

Em situações de normalidade, a urina possui capacidade de inibir a cristalização por meio de diversos inibidores, que atuam especificamente conforme os tipos de cristais presentes. A teoria de deficiência de inibidores implica na deficiência desses ou ausência, que resulta na formação da cristalização de minerais, como fosfato de cálcio e oxalato de cálcio. Dessa forma, não há dissolução dos mesmos, e por consequência, haverá nucleação e crescimento do urólito. Os principais inibidores são glicosaminoglicanos, citrato, glicoproteínas (Ariza et al., 2016). Os glicosaminoglicanos realizam a proteção das células do trato urinário contra a aderência das bactérias, por meio do revestimento celular e facilitando a eliminação do patógeno na urina. Diante disso, sem a sua presença, o trato urinário fica susceptível a infecções, podendo ocorrer posteriormente cistite bacteriana e por consequência a formação de urólitos de estruvita (Yoon et al., 2010). Uma das glicoproteínas mais presentes na urina é denominada de Tamm-Horsfall (THP). Sua função para com a urolitíase não é totalmente elucidada, no entanto, ela possui a capacidade de inibir a hemaglutinação viral. Além disso, ela possui ação

contraditória, uma vez que, em alguns estudos ela se mostra promotora da cristalização do oxalato de cálcio, enquanto em outros ela possui papel na modificação de agregação de cristais conforme a neutralidade em que o pH se encontra ([Khan, 2018](#)). A ação do citrato como inibidor da cristalização decorre do fato dele se ligar ao cálcio que, por consequência, reduz a supersaturação do oxalato de cálcio. Outros mecanismos estão relacionados aos complexos solúveis formados com os íons Ca^{2+} , diminuindo a saturação ([Khan, 2018](#)).

Teoria da matriz

Por fim, existe a teoria da matriz a qual o urólito é formado por meio da presença de uma matriz orgânica. Os cristais se agregam em razão da interferência das substâncias que podem estar presentes na urina, como as muco proteínas, coágulos e proteínas, que se comportam como o nidus. Quando esses são depositados sobre a matriz, forma-se o urólito ([Ariza et al., 2016](#); [Gomes et al., 2022a](#)). Dentre as proteínas que fazem parte da matriz orgânica, estão incluídas a osteoponina, protrombina e calgranulinas ([Okumura et al., 2013](#)). A infecção do epitélio, assim como a descamação, pode formar a matriz orgânica e por consequência iniciar a litogênese. Além disso, a presença de bactérias na urina pode influenciar a iniciação por meio da matriz, visto que, pode ocasionar agregação de cristais, produção do citrato e proliferação de proteínas mediante a interação das bactérias com o epitélio tubular ([Schwaderer & Wolfe, 2017](#)).

Teoria coloidal

Nessa teoria é elencado que os coloides protetores passam de um estado liofílico, o qual as partículas se dispersam junto ao meio para liofóbico, criando um ambiente para cristalização ([Rayimovich, 2023](#)).

Teoria iônica

A teoria iônica é embasada no fato de que a formação do urólito pode ser resultado da hidrólise ineficaz das proteínas, diante disso, haverá alteração no pH urinário e por consequência poderá haver litogênese ([Rayimovich, 2023](#); [Vasilyev et al., 2014](#); [Yazici et al., 2021](#)).

Teoria do crescimento fixo e placa de Randall

O crescimento do urólito pode também ser explicado pela teoria do crescimento fixo e teoria da placa de Randall. Na primeira teoria é evidenciado que a lesão epitelial favorece a adesão do cristal e por consequência, ocorre a exposição à saturação urinária e crescimento. Além disso, evidencia que a localização de crescimento acontece nos ductos de Bellini, o qual é situado no final do ducto coletor dos néfrons. Por meio da avaliação de papilas renais em humanos, Alexander Randall propôs em 1940 a teoria do crescimento fixo ligado à lesão subepitelial no tecido intersticial, pois foi visualizado em seu estudo a deposição de cálcio no interstício. Diante disso, foi proposto que esse seria o local fixo de crescimento dos urólitos de oxalato de cálcio denominado de Placa de Randall ([Yasui et al., 2017](#); [Yazici et al., 2021](#)).

Teoria da lesão celular renal por estresse oxidativo

Por fim, surgiu uma nova teoria da lesão das células renais baseadas no estresse oxidativo. Os cristais de oxalato de cálcio, quando ligados às células epiteliais renais promovem reação química, que ativa a NADPH oxidase, a qual irá gerar superóxido e dessa forma acontecer reações de cascata pois é ativado a ciclofilina D na mitocôndria. Essa enzima é responsável por manter a estabilidade da membrana e pode ocorrer mudanças no potencial transmembranar e colapso mitocondrial, o qual é denominado de estresse oxidativo. Em seguida, ocorre destruição das microvilosidades em consequência a vacuolização e calcificação das mitocôndrias, durante esse processo é liberado a proteína citocromo C, que induz a apoptose pela ativação das caspase-9 e caspase-3. A lesão celular expressa a osteopontina, que junto aos cristais de oxalato de cálcio e microvilosidades fragmentadas das mitocôndrias, se agregam na urina e formam o urólito ([Yasui et al., 2017](#)). Os processos envolvidos na formação do urólitos podem ocorrer de diferentes formas e a nucleação, fase inicial do processo, pode apresentar cristais homogêneos ou heterogêneos. Além disso, o grau de saturação urinária é primordial para o crescimento e integridade do

urólito, visto que, a supersaturação promove o crescimento, agregação e a nucleação espontânea ([Osborne et al., 2000](#)).

Identificação do tipo de urólito

Quando o urólito não for passível de dissolução medicamentosa ou alimentar, ou se o mesmo estiver causando sinais clínicos e alterações importantes, como obstrução, esse deverá ser retirado de forma cirúrgica e, posteriormente, deve ser enviado para análise química e física. Dessa forma, é possível identificar e classificar a pedra, para realizar o tratamento adequado e evitar recidivas.

Análise química

A análise química é um método qualitativo realizado por meio da pulverização do urólito. Esse é submetido a reagentes químicos, que quando interagem com o material da pedra mudam a coloração de acordo com os componentes ([Koehler et al., 2009](#); [Ulrich et al., 2009](#)). Esse método não tem sido muito utilizado isoladamente, uma vez que não é possível distinguir as camadas e nem determinar de forma quantitativa os materiais presentes. Além disso, não são passíveis de análise os componentes formados por sílica, cistina e xantina ([Koehler et al., 2009](#)).

Análise física

Por meio da espectroscopia de energia dispersiva (EDS) é possível analisar a estrutura do urólito e sua composição química. O aparelho de EDS é acoplado ao microscópio eletrônico de varredura (MEV) que permite analisar as características físicas da amostra utilizando os elétrons para formar a imagem. A pedra é coberta pelo material de filtro de carbono e são analisados cinco pontos diferentes, um no núcleo, três regiões na pedra e uma na parede. Dessa maneira, é possível caracterizar os componentes minerais orgânicos e inorgânicos ([Gomes et al., 2022a](#); [Leite et al., 2020](#); [Warmling et al., 2021](#)). As informações são geradas por meio de picos que mostram os elementos presentes na amostra, por isso é possível buscar a origem do processo de litogênese e os componentes de cada camada do urólito ([Gomes et al., 2022b](#)).

Considerações finais

A fisiopatogenia da formação do urólito é complexa, multifatorial e envolve fatores epidemiológicos, genéticos e dietéticos. Diante disso, a realização do histórico clínico minucioso, somado ao exame físico, laboratorial e imaginológico é imprescindível para o correto diagnóstico. Quando o urólito não for passível de dissolução dietética/medicamentosa e seu tratamento for apenas cirúrgico, a análise química e física deverá ser realizada para que seja identificado os compostos presentes no cálculo. E assim esclareça os mecanismos envolvidos na formação do urólito para se chegar à origem do problema e, dessa forma, evitar recidivas com novas informações e procedimentos invasivos desnecessários, uma vez que, a urolitíase é secundária a outras afecções.

Referências bibliográficas

- Abdelgabar, M., Fernández-Rivas, R., Fernández-Burriel, M., & Pierna, M. (2020). Cistinuria: Sedimento de urina como ferramenta diagnóstica. *Advances in Laboratory Medicine*, 1(2), 1–4. <https://doi.org/10.1515/almed-2019-0031>.
- Albasan, H., Osborne, C. A., Lulich, J. P., & Lekcharoensuk, C. (2012). Risk factors for urate uroliths in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 240(7), 842–847. <https://doi.org/10.2460/javma.240.7.842>.
- Alford, A., Furrow, E., Borofsky, M., & Lulich, J. (2020). Animal models of naturally occurring stone disease. In *Nature Reviews Urology* (Vol. 17, Issue 12, pp. 691–705). <https://doi.org/10.1038/s41585-020-00387-4>.
- Almeida, F. G., Romero, M. R., Acácio, J. M., Silva, L. A. S. B., Queiroz, F. F., Costa, H. L. R. V., & Rabelo, R. N. (2022). Toxemia dos pequenos ruminantes: Etiopatogenia e prevenção. *PUBVET*, 16(7), 1–7. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v16n07a1172.1-7>.

- Ariza, P., Queiroz, L., Castro, L. T., Dall'Agnol, M., & Fioravanti, M. C. (2016). Tratamento da urolitíase em cães e gatos: abordagens não cirúrgicas. *Enciclopédia Biosfera*, 13(23).
- Assis, M. F., & Taffarel, M. O. (2018). Doença do trato urinário inferior dos felinos: Abordagem sobre cistite idiopática e urolitíase em gatos. *Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer*, 15, 390–404. https://doi.org/10.18677/EnciBio_2018A36.
- Bannasch, D., Safra, N., Young, A., Karmi, N., Schaible, R. S., & Ling, G. V. (2008). Mutations in the SLC2A9 gene cause hyperuricosuria and hyperuricemia in the dog. *PLoS Genetics*, 4(11), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000246>.
- Bartges, J., & Polzin, D. (2011). *Nephrology and urology of small animals*. John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9781118785546>.
- Bartges, J. W., & Callens, A. J. (2015). Urolithiasis. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 45(4), 747–768.
- Buitrago, L. M., Gómez Cruz, R., Olimpo Mendivil, C., Ayala Fajardo, A., & Uribe Ardila, J. A. (2014). Cuantificación de cistina en orina espontánea para la detección de cistinuria. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamerica*, 48(1).
- Case, L. P., Daristotle, L., Hayek, M. G., & Raasch, M. F. (2011). Dietary management of urolithiasis in cats and dogs. In *Canine and Feline Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-06619-8.10030-1>
- Dear, J. D., Shiraki, R., Ruby, A. L., & Westropp, J. L. (2011). Feline urate urolithiasis: a retrospective study of 159 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(10), 725–732. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.07.001>.
- Defagers, A. (2020). Urolithiasis in small animals: Renal and genitourinary disesse. In D. Bruyette (Ed.), *Urolithiasis in small animals: Clinical small animal internal medicine* (Vol. 1, pp. 1123–1156). Willey Blackwell.
- Domínguez Grandal, C., Álvarez Pérez, M. S., Docampo Ferreira, M., Abal, J. M., & Martínez Docampo, A. (2019). Cistinuria: La importancia del sedimento. *Revista del Laboratorio Clínico*, 12(4). <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2019.02.002>.
- Gomes, V. R., Ariza, P. C., Queiroz, L. L., & Fioravanti, M. C. S. (2022). Physicochemical techniques for determining the composition of canine and feline uroliths: A literature review. *Ciência Rural*, 52(1), 1678–4596. <https://doi.org/10.1590/0103-8478CR20201116>.
- Gomes, V. R., Ariza, P. C., Silva, M. A. M., Schulz, F. J., Oliveira, H. F., Queiroz, L. L., Borges, N. C., Bragato, N., & Fioravanti, M. C. S. (2022). Mineral composition and clinical aspects of urolithiasis in cats in Brazil. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 74(4), 649–661. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-12545>.
- Hiremath, S., & Viswanathan, P. (2022). Oxalobacter formigenes: A new hope as a live biotherapeutic agent in the management of calcium oxalate renal stones. In *Anaerobe* (Vol. 75). <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2022.102572>.
- Houston, D. M., & Moore, A. E. P. (2009). Canine and feline urolithiasis: examination of over 50 000 urolith submissions to the Canadian veterinary urolith center from 1998 to 2008. *The Canadian Veterinary Journal*, 50(12), 1263–1268.
- Khan, A. (2018). Prevalence, pathophysiological mechanisms and factors affecting urolithiasis. In *International Urology and Nephrology* (Vol. 50, Issue 5, pp. 799–806). <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1849-2>.
- Koehler, L. A., Osborne, C. A., Buettner, M. T., Lulich, J. P., & Behnke, R. (2009). Canine uroliths: frequently asked questions and their answers. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 39(1), 161–181.
- Kopecny, L., Palm, C. A., Segev, G., Larsen, J. A., & Westropp, J. L. (2021a). Urolithiasis in cats: Evaluation of trends in urolith composition and risk factors (2005-2018). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(3). <https://doi.org/10.1111/jvim.16121>.

- Kopecny, L., Palm, C. A., Segev, G., & Westropp, J. L. (2021b). Urolithiasis in dogs: Evaluation of trends in urolith composition and risk factors (2006-2018). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(3), 1406–1415. <https://doi.org/10.1111/jvim.16114>.
- Langston, C., Gisselman, K., Palma, D., & McCue, J. (2008). Diagnosis of urolithiasis. *Compendium*, 30(8), 447–450.
- Lazzarotto, J. J. (2000). Doença do trato urinário inferior dos felinos associada aos cristais de estruvita. *Revista da Faculdade de Zootecnia, Veterinária e Agronomia*, 7–8(1), 58–64.
- Leite, A. C., Almeida, A. C., Araújo, A. H. B., Schultz, E. B., Araújo, B. P. G., Araújo, S. V. S. C., & Reis, R. C. S. (2020). Dieta natural no tratamento de cão acometido com recorrentes urólitos de oxalato de cálcio: Relato de caso. *PUBVET*, 14(11), 1–4. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v14n11a681.1-4>.
- Lulich, J. P., Adams, L. G., Grant, D., & Osborne, C. A. (2009). Changing paradigms in the treatment of uroliths by lithotripsy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 39(1), 143–160. <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e328330b533>.
- Lulich, J. P., Berent, A. C., Adams, L. G., Westropp, J. L., Bartges, J. W., & Osborne, C. A. (2016a). ACVIM Small animal consensus recommendations on the treatment and prevention of uroliths in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(5), 1564–1574. <https://doi.org/10.1111/jvim.14559>.
- Lulich, J. P., Berent, A. C., Adams, L. G., Westropp, J. L., Bartges, J. W., & Osborne, C. A. (2016b). Canine calcium phosphate urolithiasis: Causes, detection and prevention. *Clinician's Brief*.
- Lulich, J. P., Osborne, C. A., & Albanan, H. (2010). Canine and feline urolithiasis: diagnosis, treatment, and prevention. In *Nephrology and Urology of Small Animals* (pp. 687–706). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781118785546.ch69>,
- Mccue J., Langston C., Palma, D., Gisselman, K. Urate urolithiasis. *Compendium: Continuing Education For Veterinarians*. 2009;31(10):468-75.
- Mendoza-López, C. I., Angel-Caraza, J., Aké-Chiñas, M. A., Quijano-Hernández, I. A., & Barbosa-Mireles, M. A. (2020). Canine silica urolithiasis in Mexico (2005–2018). *Veterinary Medicine International*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8883487>.
- Monferdini, R. P., & Oliveira, J. (2009). Manejo nutricional para cães e gatos com urolitíase—Revisão bibliográfica. *Acta Veterinária Brasileira*, 3(1), 1–4.
- Morgado, G. G., Castro, M. C., Kawabata, M. M., & Santos, J. P. F. (2022). Análise comparativa da etiopatogenia e terapêutica da urolitíase em cães, gatos e porquinhos-da-Índia. *PUBVET*, 16(10), 1–14. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v16n10a1250.1-14>.
- Muniz Neta, E. S., & Munhoz, A. D. (2008). Urolitíase em cães e gatos: uma revisão. *MEDVEP. Revista Científica de Medicina Veterinária*, 6(17), 24–34.
- Okumura, N., Tsujihata, M., Momohara, C., Yoshioka, I., Suto, K., Nonomura, N., Okuyama, A., & Takao, T. (2013). Diversity in protein profiles of individual calcium oxalate kidney stones. *PLoS ONE*, 8(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068624>.
- Oliveira, D. M. M. C., Oliveira, R. M. S., Silva, D. M., Sanson, B. C., Oliveira, D. R., Froes, T. R., & Guérios, S. D. (2013). Ectopia ureteral bilateral em cadelas: diagnóstico, tratamento cirúrgico e evolução clínica. *Acta Scientiae Veterinariae*, 41(1), 1–5.
- Osborne, C. A., Lulich, J. P., Forrester, D., & Albanan, H. (2009a). Paradigm changes in the role of nutrition for the management of canine and feline urolithiasis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 39(1), 127–141.
- Osborne, C. A., Lulich, J. P., Kruger, J. M., Ulrich, L. K., & Koehler, L. A. (2009b). Analysis of 451,891 canine uroliths, feline uroliths, and feline urethral plugs from 1981 to 2007: Perspectives from the Minnesota Urolith Center. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 39, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.09.011>.
- Osborne, C. A., Lulich, J. P., Polzin, D. J., Allen, T. A., Kruger, J. M., Bartges, J. W., Koehler, L. A., Ulrich, L. K., Bird, K. A., & Swanson, L. L. (1999). Medical dissolution and prevention of canine

- struvite urolithiasis: Twenty years of experience. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 29, Issue 1). [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(99\)50006-5](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(99)50006-5).
- Osborne, C. A., Polzin, D. J., Kruger, J. M., Lulich, J. P., Johnston, G. R., & O'Brien, T. D. (1989a). Relationship of nutritional factors to the cause, dissolution, and prevention of feline uroliths and urethral plugs. In *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* (Vol. 19, Issue 3, pp. 561–581). [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(89\)50061-5](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(89)50061-5).
- Osborne, C. A., Polzin, D. J., Lulich, J. P., Kruger, J. M., Johnston, G. R., O'Brien, T. D. & Felice, L. J. (1989b). Relationship of nutritional factors to the cause, dissolution, and prevention of canine uroliths. In *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* (Vol. 19, Issue 3, pp. 583–619). [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(89\)50062-7](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(89)50062-7).
- Osborne, C. A., Lulich, J. P. & Polzin, D. J. (2000). Canine urolithiasis *Small Animal Clinical Nutrition*. ed. 4, p.605-688.
- Osborne, C. A., Lulich, J. P., Bartges, J. W., Unger, L. K., Thumchai, R., Koehler, L. A. & Felice, L. J. (1995). Canine and feline urolithiasis: relationship of etiopathogenesis to treatment and prevention. *Canine and feline nephrology and urology*, 37(12), 798-888. <http://dx.doi.org/10.1002/9781118785546.ch69>
- Palma, D., Langston, C., Gisselman, K., & McCue, J. (2009). Feline struvite urolithiasis. *Compendium Continuiug Education for Veterinarians*, 31(12), E1-7.
- Rayimovich, Z. S. (2023). Modern principles of the pathogenesis of urolithiasis. *American Journal of Pediatric Medicine and Healths*, 73–77.
- Rick, G. W., Conrad, M. L. H., Vargas, R. M., Machado, R. Z., Lang, P. C., Serafini, G. M. C., & Bones, V. C. (2017). Urolitíase em cães e gatos. *PUBVET*, 11, 646–743.
- Rodríguez Díaz, M. (2016). Aportaciones al conocimiento de la urolitiasis canina y felina en España. In *Repositorio Institucional*.
- Schwaderer, A. L., & Wolfe, A. J. (2017). The association between bacteria and urinary stones. In *Annals of Translational Medicine* (Vol. 5, Issue 2, pp. 12–32). <https://doi.org/10.21037/atm.2016.11.73>.
- Sorenson, J. L., & Wolfe, A. J. (1993). Metabolic and genetics aspects of urate urolithiasis in Dalmatians. *Journal of the American Veterinary*, 203(6), 857–862.
- Spernat, D., & Kourambas, J. (2011). Urolithiasis—medical therapies. *BJU International*, 108, 9–13. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10688.x>.
- Stevenson, A., Blackburn, J., Markwell, P., Robertson, W., Shaw, S., & Rush, J. (2004). Nutrient intake and urine composition in calcium oxalate stone-forming dogs: Comparison with healthy dogs and impact of dietary modification. *Veterinary Therapeutics*, 5(3), 32–32.
- Ulrich, L. K., Osborne, C. A., Cokley, A., & Lulich, J. P. (2009). Changing paradigms in the frequency and management of canine compound uroliths. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 39(1), 41–53. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.09.009>.
- Vasilyev, A. G., Tahirov, N. S., Nazarov, T. H., Madjidov, S. A., & Akhmedov, M. A. (2014). Modern aspects of the etiology and pathogenesis of urolithiasis. *Pediatrician (St. Petersburg)*, 5(3). <https://doi.org/10.17816/ped53101-109>.
- Verkoelen, C. F., Van Der Boom, B. G., Houtsmuller, A. B., Schröder, F. H., & Romijn, J. C. (1998). Increased calcium oxalate monohydrate crystal binding to injured renal tubular epithelial cells in culture. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 274(5), 938–965. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1998.274.5.f958>.
- Warmling, B., Souza, F. C., Rychescki, M., Tonon, L. V., Heckler, M. C. T., & Cardoso, E. (2021). Cistostomia laparoscópica assistida para retirada de urólitos em cão: Relato de caso. *PUBVET*, 15(11), 1–5. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v15n11a962.1-5>.
- Westropp, J. L., Larsen, J. A., Johnson, E. G., Bannasch, D., Fascetti, A. J., Biourge, V., & Queau, Y. (2017). Evaluation of dogs with genetic hyperuricosuria and urate urolithiasis consuming a purine restricted diet: A pilot study. *BMC Veterinary Research*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-017-0958-y>

- Yasui, T., Okada, A., Hamamoto, S., Ando, R., Taguchi, K., Tozawa, K., & Kohri, K. (2017). Pathophysiology-based treatment of urolithiasis. In *International Journal of Urology* (Vol. 24, Issue 1, pp. 32–38). <https://doi.org/10.1111/iju.13187>.
- Yazici, O., Narter, F., Erbin, A., Aydin, K., Kafkasli, A., & Sarica, K. (2021). Effect of endothelial dysfunction on the pathogenesis of urolithiasis in patients with metabolic syndrome. *Aging Male*, 23(5), 1082–1087. <https://doi.org/10.1080/13685538.2019.1675151>
- Yoon, H. Y., Mann, F. A., Punke, J. P., & Jeong, S. W. (2010). Bilateral ureteral ectopia with renal dysplasia and urolithiasis in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 46(3), 209–214. <https://doi.org/10.5326/0460209>.

Histórico do artigo:**Recebido:** 2 de maio de 2024**Aprovado:** 22 de maio de 2024**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.