

Agradecimentos

Ao Senhor Dr Pedro Neto Santos de Barros Moreira, pela partilha de conhecimentos, disponibilidade e importante orientação ao longo da realização do trabalho.

Ao Senhor Dr David José Simões Castelo, pela motivação que me incutiu, apoio e colaboração valiosa na realização deste trabalho.

À minha família e à Simone, por toda a paciência, compreensão e apoio.

Índice

1. Resumo/ <i>Abstract</i>	4
2. Introdução	8
3. Métodos	9
4. Litíase Renal – Epidemiologia e Fisiopatologia	10
5. Importância da Dieta e estilo de vida na Litíase Renal	17
O papel da água e outras bebidas	17
O papel do oxalato, do cálcio, de outros iões e das fibras	20
O papel das proteínas	23
O papel dos hidratos de carbono, lípidos e vitaminas	25
A dieta aconselhada	27
O papel do peso corporal	28
O papel do exercício físico	30
O papel do Stress	31
6. Estudo Metabólico na Litíase Renal	32
7. Prevenção Primária e Secundária da Litíase Renal	41
Cálculos de Cálcio	44
Hipercalcúria idiopática	45

Hipocitratúria	47
Hiperoxalúria	48
Hiperuricusúria	49
Cálculos de fosfato de cálcio, acidose tubular renal e espongiose medular do rim	49
Cálculos de ácido úrico	50
Cálculos de cistina	51
Cálculos de estruvite	52
8. Litíase Renal – Perspectivas Futuras	55
9. Conclusão	58
10. Referências Bibliográficas	61

Resumo

A litíase renal resulta de formações sólidas de cristais normalmente dissolvidos na urina. É uma patologia com uma incidência e prevalência crescentes, estimando-se que possa afectar 14.8% da população mundial e 1% da população trabalhadora por ano. Embora os factores genéticos influenciem o risco de desenvolver litíase renal, alterações a este nível surgem a um ritmo muito lento, sendo os factores ambientais os prováveis determinantes das alterações que se verificaram nos últimos anos. Cerca de 80% dos cálculos formados têm na sua constituição cálcio (principalmente oxalato de cálcio, mas também fosfato de cálcio), sendo os restantes constituídos por ácido úrico e outras substâncias. Visto que os cálculos de cálcio são maioritários, são também estes os mais estudados e sobre os quais há maior conhecimento e evidência.

Esta patologia apresenta uma predilecção pelo sexo masculino e raça caucasóide, mas pode atingir qualquer indivíduo e o pico de incidência da patologia verifica-se entre os 40 e os 49 anos. Assim, esta patologia implica elevados custos e uma alta morbidade e diminuição da qualidade de vida dos doentes. Neste contexto torna-se pertinente conhecer as melhores estratégias a utilizar na abordagem da patologia. Este artigo de revisão apresenta objectivos concretos: verificar se a profilaxia da litíase renal é uma estratégia viável e em que situações é adequada; e verificar quais os procedimentos e intervenção que devem ser utilizados nestes casos. Com base na bibliografia até à data disponível, este artigo conclui que a prevenção primária da litíase renal é viável se usada uma abordagem conservadora e deve ser utilizada em doentes que habitem áreas geográficas de risco. Tanto na prevenção primária como na prevenção secundária, as estratégias utilizadas devem ser baseadas nas características individuais da patologia de cada doente. A prevenção secundária é sempre uma

estratégia desejável e deve basear-se num estudo metabólico adequado. A terapêutica conservadora, nomeadamente intervenção no estilo de vida, na dieta e consumo de fluidos, está sempre indicada. Já a terapêutica farmacológica está indicada em caso de falência da terapia conservadora, em casos de má adesão à terapêutica por parte do doente ou em casos de uma maior severidade da patologia.

Abstract

Nephrolithiasis results from solid crystal formations normally dissolved in the urine. It is a disease with increasing incidence and prevalence and it is estimated that it could affect 14.8 % of the world's population and 1 % of the working population per year. While genetic factors influence the risk of developing kidney stones, changes at this level arise at a very slow pace, so environmental factors are more likely the determinants of the changes that have occurred in recent years. About 80% of the stones are have in its constitution calcium (mainly calcium oxalate, but also calcium phosphate), the others are mainly formed by uric acid and other substances. Since the majority are calcium stones, these are also the most studied and about which there is greater knowledge and evidence.

This disease has a predilection for the male sex and white race, but it can affect any individual and the peak incidence of the disease is between 40 and 49 years. Thus, this condition leads to high costs and morbidity and decreased quality of life for patients. In this context it is relevant to know the best strategies to use in the management of the pathology. This review article presents concrete objectives: to determine whether the prophylaxis of nephrolithiasis is a viable strategy and in what situations it is desirable; and to verify what procedures and intervention should be used in these cases. Based on the available literature data, this article concludes that the primary prevention of kidney stones is feasible if used a conservative approach and should be used in patients who inhabit geographic areas of risk. Both primary prevention and secondary prevention strategies used, should be based on the individual characteristics of each patient 's pathology. Secondary prevention is always a desirable strategy and should be based on a proper metabolic study. Conservative treatment,

including intervention in lifestyle, diet and fluid intake, is always appropriate. Pharmacological therapy is indicated in case of failure of conservative therapy, in cases of poor compliance by patients or in cases of greater severity of the disease.

Introdução

A litíase renal é uma patologia comum em urologia, sendo que a sua prevalência e incidência tem crescido consideravelmente nos últimos vinte anos¹⁻³. Dados epidemiológicos permitem-nos perceber que este facto tem uma particular relevância a nível de países industrializados, tendo particular interesse na população de raça caucasóide, estando também associado a patologias metabólicas crescentes, nomeadamente a diabetes mellitus e as dislipidémias². Para além disso, visto que a idade é um factor de risco para esta patologia² (embora a sua incidência depois dos 60 anos baixe⁴), dado o envelhecimento populacional global em associação com hábitos dietéticos errados que cada vez mais se verificam, tendo a quantidade de água ingerida um importante papel⁵, a litíase renal tem crescido de forma exponencial até níveis verdadeiramente preocupantes, tornando o seu tratamento uma prática diária em urologia². Há ainda a acrescentar a frequente recidiva desta patologia^{1,3} que pode mesmo atingir os 50% se não for feito um tratamento eficaz, análise do cálculo e o devido seguimento³. Dados os factos mencionados anteriormente e, também, o próprio impacto que esta patologia tem a nível de sustentabilidade económica, torna-se fundamental apostar em estratégias de prevenção de forma a diminuir a incidência e prevalência da litíase renal. Para tal, é essencial perceber quais são as estratégias comprovadamente úteis em termos de eficácia/custo na prevenção da patologia. Neste âmbito, o presente artigo de revisão pretende explorar a bibliografia existente para esclarecer estratégias a utilizar, a utilidade ou não de um estudo metabólico, de alteração de hábitos, nomeadamente dietéticos, e as estratégias gerais que devem ser utilizadas para prevenir a patologia.

Métodos

Para a realização deste artigo de revisão foi executada uma pesquisa na base de dados electrónica PubMed, com o objectivo de identificar todos os artigos científicos e artigos de revisão realizados entre o ano 2003 e o ano 2013, publicados na língua inglesa ou na língua portuguesa e realizados na espécie humana. Foram usadas combinações das seguintes palavras-chave: "*nephrolithiasis*", "*prevention*", "*metabolic*", "*analysis*", "*pathophysiology*", "*treatment*", "*epidemiology*", "*diet*". Todos os artigos pertinentes foram recuperados, assim como as referências destes mesmos artigos que se apresentassem relevantes para o cumprimento dos objectivos deste artigo de revisão.

Após análise atenta dos artigos seleccionados, foram excluídos os estudos que apenas analisavam um género ou uma classe etária, nomeadamente pediátrica, visto que o objectivo é obter dados generalistas.

Os artigos não excluídos foram categorizados quanto aos objectivos propostos para esta revisão, tendo sido usados 62 artigos para referenciação nesta revisão.

Litíase Renal – Epidemiologia e Fisiopatologia

A litíase Renal resulta de formações sólidas constituídas por concentrados de substâncias normalmente excretadas na urina, tais como o cálcio, o oxalato e o ácido úrico, cristalizados^{6,7} que pode surgir por diversos factores: pode desenvolver-se como resultado de anomalias metabólicas ou malformações anatómicas do tracto urinário e infecções, mas também por factores ambientais e/ou nutricionais⁸.

É um facto comprovado por vários estudos que a incidência e a prevalência da litíase renal estão a aumentar, sendo a sua causa específica incerta, mas determinado pela conjugação de factores genéticos e ambientais^{1-3,9,10}. Embora os factores genéticos influenciem o risco de desenvolver litíase renal, alterações a este nível surgem a um ritmo muito lento, sendo os factores ambientais os prováveis determinantes das alterações que se verificaram nos últimos anos¹⁰. Informação analítica recente demonstra uma maior prevalência da patologia na população de raça caucasóide, do sexo masculino e em associação com aumento dos triglicéridos, da obesidade, da diabetes, da hiperuricemia, do síndrome metabólico e de idade avançada². Embora a litíase renal seja mais prevalente no sexo masculino, nos últimos anos ocorreu um aumento dramático da prevalência no sexo feminino e na população em idade pediátrica². Para além disto, os dados preveem um aumento desta patologia nos próximos anos devido a mudanças no estilo de vida, dieta e obesidade⁹. O pico de incidência da doença localiza-se, em termos generalistas, entre os 40 e os 49 anos de idade¹⁰. A incidência aumentou em termos gerais, independentemente dos factores de ponderação, nomeadamente idade, sexo e raça¹⁰, o que, por conseguinte, levou ao aumento da morbidade da patologia¹¹. A sua incidência após os 60 anos de idade foi, no entanto, pouco significativa, ao contrário da sua prevalência nessa faixa etária que,

muito devido ao aumento da esperança média de vida e da melhoria das condições médicas, aumentou¹⁰. No estudo NHANES 2007-2010⁹, verificou-se a prevalência da doença em 8.8% da população adulta dos Estados Unidos da América, 10.6% nos homens e 7.1% nas mulheres⁹. Em termos gerais, embora não existam estudos de escala global suficientes, pensa-se que a litíase renal possa afectar até 14.8% da população mundial¹¹. Embora o impacto da patologia na função renal ainda não esteja totalmente esclarecido, a litíase renal tem sido reportada como causadora de danos renais crónicos bastante significativos, podendo mesmo finalizar numa doença renal crónica terminal¹¹, ocorrendo esta última em cerca de 3% dos casos³. Para além destes dados, em cerca de 5% dos doentes submetidos a ecografias abdominais e tomografias computadorizadas (TC), assintomáticos para esta patologia, são, acidentalmente, identificados cálculos⁶ que em cerca de 11 a 32% dos casos acabarão por desenvolver sintomas nos 3 a 4 anos subsequentes¹². Sabe-se ainda que cerca de 80% dos cálculos são constituídos por oxalato de cálcio, fosfato de cálcio ou ambos, sendo os cálculos formados por ácido úrico e estruvite mais raros^{12,13}. Muitos dos doentes com esta patologia, apresentam um volume urinário baixo e anomalias bioquímicas, nomeadamente hipercalciúria, hipocitraturia, hiperoxalúria, hiperuricosúria e anomalias do pH urinário¹², enquanto outros sofrem de doenças predisponentes, tal como hiperparatiroidismo, diabetes, hipertensão arterial (HTA)¹² e, recentemente, vários estudos comprovaram a associação com a obesidade¹³. Sabe-se que o risco de litíase renal aumenta associado ao aumento do índice de massa corporal (IMC) e ao perímetro abdominal¹³. Pensa-se que um dos factores que ditou o aumento da patologia nos últimos anos, foi o aumento do número de obesos e pessoas com excesso de peso¹³. Outro factor de risco que tem sido estudado nos últimos anos é a temperatura. Sabe-se que a população que vive em climas quentes, ou cujo trabalho implica exposição a temperaturas elevadas, têm maior propensão para

vir a desenvolver litíase renal¹⁴. Este facto foi explicado fisiopatologicamente como consequência de desidratação, enquadrado, tal como os doentes com baixos consumos de água, numa explicação baseada no baixo débito urinário, um factor de risco conhecido e estudado^{6,7}. Recentemente, demonstrou-se que para além disso, o simples facto de aumentar a temperatura, leva a um aumento do cálcio na urina, saturação de oxalato de cálcio e de fosfato de cálcio na urina, podendo, assim, potenciar o risco de desenvolver litíase renal¹⁴.

No que diz respeito à fisiopatologia da litíase renal, sabe-se que há uma junção de múltiplos factores, alguns já referidos anteriormente neste artigo de revisão, que culminam na precipitação de cristais e consequente formação de cálculos no rim⁶. Independentemente do processo de formação do cálculo, sabe-se que a supersaturação é um mecanismo fundamental, sendo os cálculos diferenciados e nomeados consoante a sua constituição, constituição esta que representa a supersaturação de determinados componentes na urina no momento da sua formação¹⁵⁻¹⁷. O ‘momento da sua formação’ corresponde por vezes a longos anos de duração¹⁶. Embora haja muitos factores que podem levar à supersaturação, sabe-se que alguns dos principais *triggers* são o baixo volume urinário, a ingestão exagerada dos minerais em questão, absorção ou excreção excessiva de determinados iões¹⁵ e a diminuição de substâncias que diminuem o crescimento de cristais de cálcio na urina, tal como o citrato¹⁷. Existem muitas teorias actualmente discutidas relativamente aos processos de formação dos cálculos renais, sendo que as que apresentam maior concordância por parte dos especialistas são: o crescimento do cálculo ligado à placa de Randall⁶, nos ductos de Bellini e crescimento livre na solução^{15,16}. Começando pelo modelo que defende o crescimento livre dos cálculos na solução, este refere que o núcleo do cristal se forma por um processo de nucleação homogénea no lúmen do nefrónio, sob circunstâncias propícias que implicam

um período de alteração na composição do ultrafiltrado (supersaturação de sais dissolvidos). Subsequentemente, estes núcleos iriam crescer e ficarem retidos na porção distal dos nefrónios, obstruindo-os. Naturalmente, o mesmo poderia suceder nos pequenos cálices. Ainda assim cerca de 90% do total de cálculos formados são eliminados sem ser necessário recorrer a procedimentos cirúrgicos, sendo os restantes 10%, habitualmente, superiores a 7 mm. A teoria que defende a formação de cálculos nos ductos de Bellini, a porção terminal dos túbulos colectores, baseia-se num modelo de partículas fixas. Esta hipótese, continua a necessitar que haja a formação de um núcleo no lúmen do nefrónio que irá, posteriormente, fixar-se na superfície apical do epitélio tubular. Existem várias teorias sobre o mecanismo de adesão inicial do cristal, sendo que a mais aceite é a da necessidade de lesão celular previamente existente, muitas vezes causada pelos níveis elevados de oxalato. Depois de ocorrer este processo, o cristal estaria fixo e exposto à eventual supersaturação do ultrafiltrado, tendo, deste modo, potencial para crescer. Ambas as teorias resultam, então, numa obstrução dos nefrónios com, maioritariamente, deposição de cálcio intratubular, processo conhecido por nefrocalcinose. A nefrocalcinose, descrita também como lesão papilar do tipo 2, foi em vários estudos considerada como uma lesão minoritária quando comparada com o achado mais comum, a formação de uma placa intersticial, também descrita como lesão papilar do tipo 1.¹⁵ Um bom exemplo desses estudos, é o realizado e, posteriormente, publicado em 1940 por Randall¹⁶, no qual analisou os rins de 429 cadáveres, encontrando em 203 lesão papilar do tipo 1 e em 24 lesão papilar do tipo 2. Embora estes estudos tenham sido fundamentais no início da investigação desta temática, não permitiram o desenvolvimento rápido e verdadeira compreensão da etiologia da litíase renal, por partirem do princípio que a fisiopatologia da doença era comum em todos os doentes.¹⁶ Actualmente, sabe-se que, por exemplo, nos doentes que sofrem de cistinúria

e nos doentes obesos com formação de cálculos derivados dos procedimentos de bypass digestivo, podemos encontrar lesões papilares do tipo 2 e túbulos obturados por cistina, o que conduz a uma destruição celular com fibrose focal intersticial. Ainda assim, continua por esclarecer como é que o modelo de partículas fixas e partículas livres levaria à formação de cálculos clinicamente relevantes, isto é, cristais suficientemente grandes para causar oclusão, a menos que estes processos ocorram nos ductos de Bellini ou na pélvis renal.¹⁵ Por último temos a teoria que apresenta o desenvolvimento do cálculo ligado à placa de Randall. Esta via baseia-se na perda do epitélio normal da papila renal, ao qual se segue a ligação de cristais da urina a depósitos cristalinos intersticiais de fosfato de cálcio (denominados de placa de Randall) expostos. Com as condições propícias ao seu desenvolvimento, tendo muitas já sido mencionadas anteriormente neste artigo, e uma “âncora” que impede a excreção destes pequenos cristais, o cálculo tem condições para crescer nesta placa intersticial durante anos. Esta teoria é bastante clara no que diz respeito à formação do cálculo: a sua génese tem início na placa intersticial. No total, Randall examinou 1154 pares de rins de cadáver, abrindo e examinando cuidadosamente as papilas acessíveis de cada rim. Em cerca de 20.5% de todos os rins encontrou uma lesão aparentemente subepitelial que, depois de análise com microscopia de luz, se revelou como uma placa de sais de cálcio depositados em tecido intersticial e com uma localização definitivamente extraluminal. Observou sinais evidentes de inflamação numa percentagem muito pequena destes casos. Para além disso, Randall observou um pequeno cálculo, com cerca de 2 milímetros (mm) projectado no lúmen da pélvis renal firmemente aderente a uma área com uma placa de cálcio, semelhante à descrita anteriormente, que se demonstrou ser constituído por fosfato de cálcio. Foram encontrados 65 cálculos com características semelhantes na totalidade dos rins. Randall teve, assim, a oportunidade de estudar vários cálculos ainda

aderentes à parede papilar, sendo que as conclusões major que retirou dos seus estudos foram o facto de que certos locais da placa intersticial poderem perder o seu epitélio normal, ficando expostos à urina; o facto de os cálculos aderentes crescerem e serem suportados pela placa intersticial; e o facto de alguns dos cálculos não aderentes terem concavidades com compostos de fosfato, compatíveis com eventuais anteriores elos de ligação. Os estudos de Randall foram sem dúvida um marco importante para o início do estudo e compreensão desta patologia, no entanto, faltou-lhe o estudo clínico dos doentes e os meios existentes na altura não eram, também, suficientes para o adequado estudo da patologia.¹⁵

No que diz respeito aos cálculos de ácido úrico, já é conhecida há muito tempo a relação estreita desta patologia com a supersaturação urinária de ácido úrico e o baixo pH urinário, mas só recentemente foi esclarecida a base fisiopatológica desta associação. Embora a hiperuricúria e o volume urinário reduzido sejam factores muito importantes na fisiopatologia da doença, sabe-se agora que o factor cardinal no desenvolvimento de litíase úrica é a manutenção de um pH urinário ácido.¹⁸ Indivíduos com hiperuricúria e/ou hiperuricemia estão em risco não só para nefrolitíase úrica, como também para nefrolitíase secundária por cálculos de oxalato de cálcio. A adição de cristais de ácido úrico a uma solução supersaturada de oxalato de cálcio, promove a nucleação secundária de oxalato de cálcio sobre o ácido úrico. Para além disto, os uratos monossódicos poderão ligar-se a glicosaminoglicanos urinários que actuam como inibidores da cristalização de oxalato de cálcio.¹⁹ A elevação do ácido úrico urinário define-se como excreção acima de 600 a 700 mg do composto em colecção de urina de 24 horas, mas, raramente, este factor único é suficiente para a formação de cálculos dada a relativa tolerância urinária (embora sendo uma substância relativamente insolúvel e cujos componentes urinários inibitórios de cristalização ainda não são

conhecidos). O volume urinário reduzido é, por si mesmo, um factor de risco para litíase com qualquer tipo de cálculo, pois há um aumento da concentração e supersaturação de todos os constituintes urinários.¹⁸ A acidez urinária é, então, um factor crucial para a formação de cálculos de ácido úrico, sendo causada principalmente pela diminuição da excreção de amónia e pelo aumento da excreção de ácido titulável (entre os quais se incluiu o próprio ácido úrico). A nível do tubo contornado proximal, a glutamina é convertida em amónia (NH₃) e α -cetoglutarato. Esta amónia é excretada para o lúmen tubular, onde se liga a um ião hidrogénio, formando NH₄⁺, desta forma contribuindo para a alcalinização da urina. Sabe-se que os produtores de cálculos de ácido úrico não só têm um aumento da produção e excreção deste ácido para a urina, como têm uma diminuição na produção de amónia. O mecanismo exacto destas alterações não é conhecido.¹⁹ A prevalência e incidência deste tipo de cálculos é crescente, provavelmente em associação com a síndrome metabólica, a obesidade e a diabetes mellitus tipo 2, patologias que se apresentam, normalmente, com pH urinário baixo.¹⁸

Importância da dieta e estilo de vida na Litíase Renal

Já há muitos anos que se sabe que a dieta desempenha um papel muito relevante no desenvolvimento de cálculos renais^{4,20}. Vários especialistas consideram que as mudanças na dieta ocidental nas últimas décadas tiveram um contributo substancial no aumento da prevalência da patologia^{20,21}. Para além disso, a dieta tem também um importante papel na obesidade, condição cuja relação com a litíase renal tem vindo a ser estudada. Independentemente das pequenas discrepâncias nas percentagens, é consensual que um índice de massa corporal elevado está associado a uma maior predilecção para desenvolver a patologia^{22,23}. Antecedendo até o estudo metabólico detalhado, as recomendações no sentido de modificar a dieta, são um dos meios mais acessíveis e utilizado pelos médicos, na expectativa de baixar o risco de desenvolver litíase renal²³. É este contexto dietético que será abordado de seguida.

O papel da água e outras bebidas

A importância da adequada ingestão de água não pode ser subestimada, pois é o método mais eficiente no aumento do volume urinário, um importante factor de risco na litíase renal²².

Existem vários estudos epidemiológicos que, naturalmente com pequenas diferenças nas percentagens, apresentam o elevado volume urinário como uma estratégia eficaz na prevenção primária e secundária da patologia na população em geral^{20,22,24}, reduzindo o risco em cerca de 29% a 39%²⁰. A ingestão aumentada de água

e consequente aumento do volume urinário é eficaz porque reduz a concentração de íons litogénicos, diminuindo, por conseguinte, a supersaturação de oxalato de cálcio, fosfato de cálcio e ácido úrico. Com esta diluição urinária, seria de esperar que houvesse também uma menor eficiência das substâncias inibidoras da cristalização. Tal não se verifica. A diluição urinária é acompanhada não só por uma maior tolerância à carga de oxalato (diminuição da capacidade de agregação dos cristais depois de uma elevada excreção de oxalato), mas também pela óbvia diminuição da concentração de macromoléculas inibidoras de cristalização, no entanto, sem alterar as suas capacidades inibitórias. Para além disso, há também evidência que um volume urinário aumentado potencia a *clearance* de cristais e de fragmentos de cálculos após litotricia extracorporeal e que o efeito de diluição urinária irá auxiliar na normalização do pH urinário, sendo este efeito particularmente relevante quando o pH urinário está demasiado baixo.^{20,22} A desidratação promove o aumento da reabsorção renal de sódio induzindo, assim, o aumento da actividade da bomba de Na⁺/ H⁺ o que torna a urina mais ácida devido ao aumento da excreção urinária de H⁺.

Fink et al²⁴, numa meta-análise, apresentou alguns estudos interessantes (oito estudos com um total de 1855 participantes), no que diz respeito à importância da água na prevenção secundária da litíase renal. Num desses estudos, os participantes passaram a ingerir 2 L/d de água em comparação com um grupo controlo sem tratamento neste tópico. Depois de um seguimento de cinco anos, concluiu-se que a recidiva litiásica em indivíduos com maior consumo de água é inferior (12%, enquanto no grupo controlo foi 27%). Num segundo estudo, participantes submetidos a litotricia extracorporeal, foram randomizados de forma a urinar 2,5 L/d, em comparação com um grupo controlo sem tratamento neste tópico, durante cerca de três anos. Entre os participantes sem cálculos, a recidiva foi de 8% nos doentes randomizados para elevada ingestão de fluídos e de

56% nos doentes sem tratamento. Dos participantes que apresentavam fragmentos litiásicos residuais no início do estudo, 46% dos randomizados para elevada ingestão de fluídos apresentavam-se sem cálculos, tendo isto ocorrido em apenas 18% dos doentes sem tratamento.²⁴

Meschi et al²⁰, baseia-se no “*The Equil program*”, um simulador de alterações nas saturações de oxalato de cálcio, fosfato de cálcio e ácido úrico em função do volume urinário, para apresentar alguns dados bastante relevantes: com uma diurese inferior a um litro por dia (L/d), até a urina de um indivíduo saudável (indivíduo com uma dieta ocidental saudável) atinge níveis de supersaturação extremamente altos, níveis estes suficientemente altos para promover a cristalização espontânea de sais litogénicos. Por outro lado, se o volume urinário for mantido acima dos 2,5 L/d, a urina torna-se subsaturada de fosfato de cálcio e ácido úrico, apresentando uma saturação pouco significativa de oxalato de cálcio, que torna a cristalização espontânea impossível.²⁰

Embora o papel da água nesta patologia seja hoje em dia globalmente aceite, os efeitos de outras bebidas continuam a ser controversos. Sabe-se que, por exemplo, o sumo de limão e de laranja, o café, chá verde e o vinho podem ser benéficos por aumentarem o citrato e/ou o volume urinário. O sumo de mirtilo pode ter uma particular relevância no tratamento de litíase renal infectada por acidificar a urina. Já o sumo de maçã, coca-cola, entre outras bebidas, pensa-se que são prolitogénicas por aumentarem o oxalato por mecanismos que ainda não são claros.²⁰ Devido à frequência e quantidade crescentes do seu consumo, é também importante referir que estudos recentes têm associado um risco litiásico aumentado ao consumo de refrigerantes^{20,24}.

O papel do oxalato, do cálcio, de outros iões e das fibras

O oxalato desempenha um papel fundamental na saturação urinária de oxalato de cálcio, um sal relativamente insolúvel, integrando cerca de 80% dos cálculos renais^{25,26}. Embora não haja nenhum estudo controlo neste ponto, baixar a excreção urinária de oxalato é um dos objectivos na prevenção primária e secundária da litíase renal, tarefa que não é facilmente alcançada pela restrição dietética. Um dado curioso recentemente concluído em alguns estudos, é o facto de, aparentemente, não haver uma diferença significativa na ingestão de oxalato entre indivíduos que sofrem desta patologia e indivíduos saudáveis, o que leva a pensar que o oxalato da dieta não é o único factor preponderante na quantidade de oxalato excretado na urina. Informação recente, sugere que há secreção de oxalato no intestino e, assim sendo, pensa-se que a restrição dietética levaria a uma estimulação da secreção e diminuição da excreção urinária, o que poderia beneficiar muitos doentes. Por outro lado, doentes colonizados por *Oxalobacter formigenes*, aparentemente, têm uma menor excreção urinária de oxalato. Visto que este organismo é uma anaeróbio obrigatório cujo único substracto é o oxalato, ao reduzir o oxalato dietético poder-se-ia gerar um efeito *rebound*. Este assunto continua, no entanto, pouco esclarecido, são necessários mais estudos para compreender a verdadeira dimensão destes mecanismos.²⁵

No que diz respeito ao cálcio, embora haja uma ampla evidência epidemiológica que, ao contrário do que se pensava há alguns anos atrás, a sua ingestão em quantidades normais ou elevadas está associada a uma diminuição da litíase renal^{22,25,27,28}, apenas foi realizado um RCT (*randomized controlled trial*) relativamente pequeno para suportar esta informação. Os dados epidemiológicos são consistentes e indicam que as pessoas com padrões de ingestão de cálcio nos percentis normais mais elevados, têm uma

incidência até 50% inferior.^{22,25} A teoria apresentada para justificar este facto, apresenta a hipótese de o cálcio da dieta se ligar ao oxalato no intestino formando oxalato de cálcio, um sal pouco solúvel e não reabsorvível, diminuindo, por conseguinte, a excreção urinária e evitando a saturação deste sal litogénico na urina^{25,27,29}. O RCT realizado por Meschi et Al²², suporta esta teoria. Para comparar em ambiente controlado a eficácia de uma dieta com ingestão normal de cálcio e uma dieta restritiva deste ião, Meschi et Al dividiram cento e vinte homens com antecedentes patológicos de litíase renal em dois grupos de sessenta pessoas. Durante cinco anos, um desses grupos seguiu a dieta restritiva tradicional, com um consumo diário de 400 mg de cálcio, enquanto o outro seguiu uma dieta inovadora, denominada de ‘*anti-stone-forming diet*’, caracterizada pelo consumo de 1200 mg de cálcio por dia e redução do consumo de ‘proteínas animais’, sal e oxalato. No final dos cinco anos, doze dos sessenta doentes que seguiram a dieta ‘*anti-stone-forming*’ tiveram recidiva da patologia (20%), no grupo de doentes que seguiu a dieta tradicional vinte e três apresentaram recidiva (38.3%), sendo, assim, o risco relativo de recidiva inferior cerca de 50% no primeiro grupo.^{22,25,27} Este estudo demonstra também que ambas as dietas são eficazes a reduzir a excreção urinária de cálcio, no entanto, a dieta tradicional leva a um aumento da excreção urinária de oxalato que não se verifica na dieta ‘*anti-stone-forming*’.²² Embora este estudo seja uma importante afirmação e suporte da hipótese previamente descrita, apresenta algumas limitações, nomeadamente o facto de não existirem mulheres no estudo e seria importante a realização de mais estudos para comprovar esta teoria.²⁵

Existem ainda outros iões importantes na dieta, nomeadamente o sódio, o potássio e o magnésio^{20,22}. A ingestão excessiva de cloreto de sódio é, muitas vezes, subvalorizada. Na dieta habitual, em média, consumimos 10 gramas (g) de sódio por dia²², uma quantidade excessiva que está invariavelmente associada com um aumento

na excreção urinária de cálcio^{5,20,22}. Há vários mecanismos pelos quais isto sucede, incluindo a expansão do volume extracelular, redução da reabsorção tubular de cálcio por um mecanismo de acção competitivo, aumento da absorção intestinal de cálcio e mobilização de cálcio do osso^{20,22}. Para além disso, o facto de poder causar hipocitraturia em indivíduos predispostos pelo seu efeito depletor de potássio e acidificante não pode ser desvalorizado^{20,22}, verificando-se isto também para o seu efeito cumulativo com as proteínas²⁰. O potássio tem também um papel importante. Quando ingerido em baixas quantidades pode conduzir a um estado de hipercalemiúria e hipocitraturia, principalmente por reduzir a reabsorção tubular de cálcio, aumentar a mobilização óssea de cálcio e conduzir a um estado de acidose intracelular renal que leva ao consumo de citrato. Já o magnésio, é um eficiente inibidor da cristalização de oxalato de cálcio. A sua baixa ingestão leva a uma hipomagnesúria que, conseqüentemente, potencia a cristalização do sal anteriormente referido.^{20,22}

Relativamente às fibras, embora não existam evidências conclusivas, a maioria dos especialistas acredita que um consumo suficiente de fibras está associado a uma menor absorção de cálcio, proveniente da dieta, livre no intestino.^{20,22} No entanto, esta teoria é posta em causa por um estudo efectuado por Dussol et Al³⁰, em que 175 doentes com antecedentes de litíase renal com cálculos formados por cálcio foram divididos em três grupos e seguidos durante quatro anos: um grupo controlo de 60 pessoas com uma dieta normal, um grupo de 60 pessoas com uma dieta rica em fibras (ingestão superior a 25 g por dia de fibras, relativamente à quantidade de fibras previamente ingerida) e um grupo de 55 pessoas com uma dieta baixa em proteínas animais (calorias obtidas a partir de proteínas animais inferior a 13% do total diário). Neste estudo, os doentes com uma dieta rica em fibras não apresentaram uma taxa de recidiva significativamente inferior, nem uma alteração relevante dos constituintes da urina. Ainda assim, este estudo

apresenta duas grandes limitações: o facto de apenas 41% dos doentes ter concluído o estudo e o facto de a *compliance* ter sido apenas parcial, sendo que os doentes randomizados para o grupo com uma dieta alta em fibras teve um aumento médio de apenas 8 g de fibras diárias.³⁰ Este tópico continua, então, controverso e necessita de maior evidência.^{22,30}

O papel das proteínas

Há alguns anos atrás, a recomendação para restringir a ingestão de proteínas animais era um conselho dietético amplamente prescrito²². Hoje em dia é um tópico controverso^{20,23}, pois os resultados de estudos epidemiológicos muito abrangentes são contraditórios: enquanto num amplo estudo de Curhan et Al em homens saudáveis, um consumo superior a 75 g por dia conduz a um aumento de 33% no risco de desenvolver a patologia, no Nurses Health Study II (NHS II), com cerca de 100 mil mulheres saudáveis, um consumo superior a 78 g por dia conduziu a uma diminuição de 16% no risco. Um dado certo é que o efeito das proteínas provenientes de animais e de plantas tem impacto diferente e há também dados epidemiológicos que sustentam uma incidência 50% inferior em indivíduos vegetarianos quando comparados com a população em geral.²⁰

Hiatt et Al estudaram durante 4 anos e meio 99 doentes com elevado risco de formar cálculos renais, que tiveram um episódio anterior de cálculo de oxalato de cálcio. Os doentes foram randomizados em dois grupos: um grupo com 50 pessoas que foi submetido a uma dieta pobre em proteínas (56 a 64 g por dia), com elevada ingestão

de fibras e líquidos e outro grupo de 49 pessoas que apenas fez uma adequada ingestão de líquidos. No final dos 4 anos e meio, 12 elementos do primeiro grupo tiveram recidiva da patologia, enquanto que o mesmo apenas aconteceu em 2 elementos do segundo grupo. Os autores concluíram deste estudo que a dieta pobre em proteínas e rica em fibras não tem vantagem relativamente à simples ingestão adequada de líquidos.^{20,31} Este estudo apresenta, no entanto, um resultado enviesado: ao grupo controlo foi prescrita uma quantidade de água superior; a *compliance* dos doentes relativamente à dieta pobre em proteínas prescrita foi baixa; e houve diferenças significativas na ingestão de cálcio entre os dois grupos.²⁰

Dussol et Al, no estudo referido anteriormente, não encontrou vantagens significativas da dieta pobre em proteínas animais na prevenção da litíase renal, nem verificou alterações significativas dos constituintes da urina de 24 horas. Ainda assim, tal como descrito anteriormente, este estudo teve duas limitações major: o facto de apenas 41% dos doentes ter terminado o estudo e o facto de apenas ter havido uma *compliance* parcial no que à dieta diz respeito (o consumo de proteínas animais baixou, em equivalente calórico, de cerca de 17% para 14,6%).³⁰

Tanto os estudos levados a cabo por Meschi et Al²² (já descrito anteriormente neste artigo) como por Nouvenne et Al³² apresentam a dieta pobre em proteínas animais como vantajosa. Nouvenne et Al, durante 3 meses, trataram 56 doentes com antecedente de litíase renal idiopática por cálculos de oxalato de cálcio que apresentavam hiperossalúria ligeira a moderada (superior a 40 mg por dia) com uma dieta pobre em proteínas animais, pobre em sal e com uma quantidade de cálcio normal. No final dos 3 meses, a média de oxalúria baixou de 50.2 para 35.5 mg por dia³², o que sugere, tal como o estudo realizado por Meschi et Al, que uma dieta com ingestão normal de cálcio, baixa ingestão de proteínas animais e de sal reduz a excreção urinária de oxalato^{22,32}.

Ainda assim, estes estudos têm a limitação de não poderem distinguir os efeitos protectores da redução de ingestão de proteínas animais dos efeitos da ingestão adequada de cálcio e reduzida em sódio.²⁰

Independentemente da controvérsia actual que envolve este tópico, sabe-se que a ingestão proteica exagerada pode ter efeitos metabólicos, nomeadamente a diminuição da excreção de citrato e o aumento da excreção de cálcio e ácido úrico, o que pode, indubitavelmente, propiciar a formação de cálculos^{5,20}. Aliás, a recente popularidade de dietas pobres em hidratos de carbono e ricas em proteínas, e a sua associação com um maior risco de desenvolver litíase renal, despertou a atenção de muitos especialistas.⁵

O papel dos hidratos de carbono, lípidos e vitaminas

Já há muito tempo se sabe que cargas glicémicas, especialmente quando se ingerem hidratos de carbono simples, causam um aumento dos níveis urinários de cálcio, sendo este efeito superior em pacientes de alto risco para desenvolver litíase renal do que nos indivíduos da população em geral. O estado de hiperinsulinismo leva a uma diminuição da reabsorção de cálcio ao nível dos túbulos renais.^{20,22} Além disso, a degradação de alguns hidratos de carbono gera precursores da formação endógena de oxalato.²² A resistência à insulina, a síndrome metabólica e a diabetes do tipo 2 têm vindo a ser associadas com a formação de cálculos renais, particularmente quando se trata de cálculos de ácido úrico. A resistência à insulina pode interferir com a produção renal de amónia e causar uma diminuição do pH, com uma consequente diminuição do citrato e precipitação facilitada de cristais de ácido úrico. Dados recentes demonstram

ainda que o controlo glicémico eficiente em doentes diabéticos diminui significativamente a calciúria.²⁰

No que aos lípidos diz respeito, tem sido sugerido que a sua ingestão em excesso está relacionada com a doença litiásica. Estes dados são sustentados pelo facto da ingestão elevada de lípidos, nomeadamente colesterol, poder causar a doença em ratos e estar associada a um aumento da excreção de oxalato. Por outro lado, o ácido gordo ómega 3, reduz não só a calciúria e oxalúria, mas também algumas citocinas pro-inflamatórias.^{20,22}

As vitaminas que se pensa estarem envolvidas no processo litiásico são a vitamina D, C, B6 e A. A vitamina D foi encontrada elevada no sangue de alguns doentes com hipercalciúria, podendo esta elevação potenciar a absorção de cálcio intestinal. No entanto, os estudos epidemiológicos com longos tempos de seguimento não demonstraram qualquer associação entre a vitamina D e o risco litiásico, aliás, devido ao pouco tempo passado ao ar livre, nos países industrializados, o défice de vitamina D é mais comum. Na última década, a prescrição de vitamina C tornou-se uma prática comum nos países ocidentais. Visto que o ácido ascórbico é um precursor de oxalato, o seu uso excessivo deve ser desencorajado em doentes de alto risco litiásico, sendo a dosagem máxima aconselhada de 1500 mg por dia. A vitamina B6 está envolvida no metabolismo do ácido oxálico, assim, um défice desta vitamina pode induzir o aumento da produção endógena de oxalato. A prescrição desta vitamina enquanto suplemento dietético, pode ser considerado no tratamento de doentes com hiperossalúria. Por último, a vitamina A é antioxidante, reduzindo as lesões celulares causadas pela deposição de cristais. Para além disso, em animais, o suplemento de vitamina A reduziu o risco litiásico e aumentou a citratúria, no entanto, o mecanismo pelo qual isto sucedeu é, ainda, desconhecido.²⁰

A dieta aconselhada

Tal como referido anteriormente, as alterações dietéticas continuam a ser um dos meios mais acessível e utilizado pelos médicos para baixar o risco litiásico²³, sendo elas a base, o primeiro nível, de intervenção tanto na prevenção primária da litíase renal como na prevenção secundária de recidivas.²²

Frutas e vegetais podem ter um efeito antilítogénico relacionado com a sua elevada quantidade de água, potássio, magnésio e por terem um forte poder de alcalização.²⁰⁻²² Meschi et Al demonstraram que a privação de frutas e vegetais pode causar uma redução significativa na citratúria e um aumento da calciúria, mesmo em indivíduos saudáveis, enquanto que a suplementação com frutas e vegetais em pacientes de alto risco, corrige a deficiência de citrato urinário.^{20,22} Recentemente, dois estudos abrangentes confirmaram esta evidência experimental. Taylor et Al²¹ avaliaram a dieta de aproximadamente 240 mil indivíduos que participaram em 3 estudos: *Health Professionals Follow-Up Study* (45821 homens com um seguimento de 18 anos), *NHS I (Nurses' Health Study)* (94108 mulheres mais velhas com um seguimento de 18 anos) e *NHS II* (101837 mulheres mais jovens com um seguimento de 14 anos). Os autores definiram uma dieta intitulada de *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), cujo score se baseava numa elevada ingestão de fruta, vegetais, noz e legumes, baixa ingestão de lípidos e produtos diários, cereais integrais e baixa ingestão de sódio, refrigerantes e carne vermelha ou processada. Taylor et Al, depois de 50 anos combinados de seguimento, documentaram que a um score elevado de DASH, associa-se uma marcada diminuição do risco litiásico, sendo que quanto maior for o score, mais baixo é o risco litiásico. Num estudo mais recente, em 2010, Taylor et Al descobriram que uma dieta de tipo DASH está associada a um aumento do volume urinário diário,

independentemente da quantidade de líquidos ingeridos. Os autores especularam que o maior volume urinário prendia-se com o facto dos alimentos da dieta serem ricos em água. Para além disso, o aumento da ingestão de frutas e vegetais, está associado com um aumento dos níveis de citrato urinário e aumenta o pH.^{20,21}

Embora haja uma maior evidência e suporte para alguns componentes dietéticos em detrimento de outros, sendo alguns aspectos ainda controversos e desconhecidos, a dieta que, até agora, demonstrou mais vantagens foi a dieta com elevada ingestão de água, sem restrição de cálcio, com restrição de sal e oxalato (tendo em consideração a eventual diminuição de ingestão dos seus precursores), pobre em proteínas animais, rica em fibras e com adequado aporte de hidratos de carbono, lípidos e vitaminas.^{20,22,32}

O papel do peso corporal

O papel do peso corporal, índice de massa corporal (IMC) e perímetro abdominal na determinação de risco litiásico, continua a ser um tema de debate²⁰. Pensa-se que um aumento no índice de massa corporal corresponde a um consequente aumento do risco litiásico^{22,33} e há vários estudos epidemiológicos que documentam não só esta associação, mas também a associação de um risco litiásico acrescido com o aumento do perímetro abdominal²⁰, no entanto, o mecanismo pelo qual isto acontece ainda não está bem definido³³. Ainda assim, este aumento do risco é acompanhado por uma redistribuição do tipo de cálculo, pois na população com excesso de peso, há uma menor prevalência de litíase com cálculos de cálcio e uma maior prevalência de litíase com cálculos de ácido úrico, quando comparado com a população em geral.²⁰ Há

evidência crescente que a obesidade e a resistência à insulina (o síndrome metabólico em geral) são factores etiológicos importantes de litíase renal, especialmente por cálculos de ácido úrico. Para além disso, o síndrome metabólico está associado a uma maior gravidade e recidiva da patologia.^{20,34} Sabe-se, por exemplo, que a insulina estimula a produção renal de amónia, logo, se há resistência à insulina, parte-se do princípio que poderá haver uma conseqüente menor excreção desta substância. Neste contexto, Daudon et Al demonstrou uma prevalência de 37,5% de cálculos de ácido úrico em doentes diabéticos do tipo 2, enquanto que esta patologia apenas se verificou em 11,3% de não diabéticos. Uma limitação muito relevante de muitos destes estudos, é o facto de não ter existido uma avaliação de hábitos dietéticos dos doentes.²⁰

Tal como referido anteriormente, o pH é um parâmetro importante na litíase renal.³³ No que ao risco litiásico diz respeito, foi já estabelecida uma relação inversa entre o pH e o IMC.^{20,33} Li et Al, num estudo retrospectivo, com o intuito de verificar se há alguma associação entre o IMC e o pH em doentes que sofrem de litíase renal, incluíram 342 casos (248 homens e 94 mulheres) de doentes formadores de cálculos. Analisaram vários parâmetros, tal como o sexo, a idade, o IMC, a composição do cálculo e o pH urinário à data do diagnóstico. Os doentes foram classificados como tendo um peso normal quando o seu IMC estava entre 18.5 e 23.9, como tendo excesso de peso quando o seu IMC estava entre 24 e 26.9 e como obesos quando superior ou igual a 27. A média de pH urinário em doentes com peso normal foi de 6.25, em doentes com excesso de peso foi de 6.14 e em doentes obesos foi de 6.00. Os autores utilizaram estes dados numa hipótese que explicava o aumento de risco litiásico em doentes obesos, dando relevância às alterações de pH urinário encontradas.³³

Sabe-se ainda que o aumento do IMC e o síndrome metabólico estão relacionados com um aumento da excreção urinária de oxalato, ácido úrico, sódio e

fosfato (a excreção aumentada de cálcio não é significativa depois de corrigida em relação aos valores de fosfato e sódio), acompanhado por uma diminuição da excreção de citrato.^{20,34}

Em suma, a prevenção da obesidade, para além de todos os benefícios para a saúde já conhecidos, pode também ser importante na prevenção de litíase renal^{22,33} e a redução de IMC em doentes com excesso de peso, embora necessite de mais estudos que suportem esta teoria³⁵, pode ser explorada como um potencial tratamento na prevenção da litíase renal^{22,33,34}.

O papel do exercício físico

O efeito do exercício físico na redução do risco de formação de cálculos e dos factores de risco litiásicos urinários, foi abordado em muito poucos estudos e num número limitado de doentes. Por outro lado, a evidência que relaciona a imobilização e acamamento com um elevado risco litiásico, é bastante consistente.²⁰ Um facto curioso é o resultado de alguns estudos em astronautas que demonstram um aumento do risco litiásico em ambiente de microgravidade, aconselhando a prevenção dietética e farmacológica.³⁶

Os dois estudos mais importantes que estudaram o papel do exercício físico moderado na litíase renal, revelaram que apenas há um aumento dos factores urinários com risco litiásico quando não há uma hidratação adequada durante e após o exercício. Para além disso, muitos estudos demonstraram o impacto benéfico que o exercício físico tem na saúde em geral, nomeadamente a melhoria da pressão arterial, redução de

citocinas pro-inflamatórias e melhoria da sensibilidade à insulina, melhorando, hipoteticamente, patologias ou alterações metabólicas e, por conseguinte, diminuindo o risco litíásico.²⁰

O papel do Stress

Um estilo de vida com muito stress está associado a um aumento do risco litíásico. Este facto foi demonstrado particularmente no sexo feminino. Para além de aumentar o risco de desenvolver a patologia, o stress aumenta também a sua frequência em doentes com cálculos já presentes. O mecanismo fisiopatológico ainda não está bem esclarecido, no entanto, pensa-se que há envolvimento hormonal. Por outro lado, o stress diminui alguns factores antilitiásicos, tal como o magnésio e o citrato, aumentando também a excreção urinária de cálcio, oxalato e ácido úrico.²⁰

Estudo Metabólico na Litíase Renal

O aconselhamento dietético, já explorado anteriormente, juntamente com a intervenção no estilo de vida do doente, é a base preventiva da litíase renal e é uma prática urológica corrente³⁷, já a questão de se deve ser realizado um estudo metabólico abrangente (exaustivo para tentar compreender as causas da patologia e realizar um tratamento dirigido) ou um estudo metabólico limitado dos doentes, tendo em consideração os factores de risco e as comorbilidades associadas, é uma questão frequentemente debatida.³⁸

O estudo metabólico mais ou menos exaustivo de cada doente, depende não só dos factores de risco e das comorbilidades individuais de cada doente, mas também do próprio médico que o trata.³⁸ Ainda assim, existem *guidelines* baseadas em consensos médicos e dados conhecidos, entre os quais se distingue a realização de estudo metabólico essencialmente em doentes com recidiva de patologia litiásica, mesmo estando comprovada a elevada probabilidade de recidiva da patologia.³⁹⁻⁴¹ Isto acontece porque assume-se que há uma maior probabilidade de encontrar uma anomalia metabólica tratável em doentes com recidiva de litíase renal, enquanto que nos doentes com um primeiro episódio litiásico a avaliação metabólica poderá não ser justificável nem economicamente eficiente.⁴⁰ A história médica anterior do doente, a história familiar e social e a dieta do doente devem ser, também, bem esclarecidas pois, para além de serem importantes determinantes do risco relativo e absoluto do doente, são também predictores do risco de eventos futuros, ajudam na intervenção do médico no sentido de modificar comportamentos e orientam a avaliação metabólica do doente. O exame físico não pode, também, ser menosprezado. Tem uma particular relevância em doentes que se apresentem com cólica renal e, caso sejam doentes medicados com

tiazidas, a monitorização da pressão arterial tem uma importância acrescida. Nestes doentes, a avaliação laboratorial é fundamental. Os exames requisitados devem ser enquadrados no contexto individual de cada doente, sendo os mais vulgarmente pedidos os seguintes: análise química serológica e análise urinária (onde devem ser analisados o cálcio, glicose, sódio, potássio, cloro, bicarbonato, azoto ureico, creatinina, fósforo, ácido úrico, oxalato, magnésio, hormona paratiroideia (se cálcio elevado no soro), vitamina D (se cálcio urinário ou serológico baixo), pH, proteínas), análise de colecção de urina de 24 horas, análise da composição do cálculo e avaliação imagiológica. A análise da composição do cálculo por radiografia ou espectrografia por infravermelhos deve ser sempre realizada, pois é relativamente barata e pode auxiliar no diagnóstico de causas menos usuais de litíase como cistinúria e cristalização de drogas ou fármacos. Todos os doentes que ainda não tiverem estudo imagiológico, devem realizar uma ecografia ou, em caso de necessidade, uma tomografia computadorizada (TC) para determinar a localização e afecção da patologia. Estes dados serão fundamentais para avaliar a evolução da patologia e julgar o sucesso ou não do regime terapêutico e preventivo.³⁸

Eisner et Al⁴⁰, com o intuito de esclarecer se as anomalias urinárias que, muitas vezes, se verificam em doentes com recidiva de litíase renal também podem ser encontradas em doentes com primeiro episódio litiásico, realizaram um estudo retrospectivo de doentes com um estudo metabólico realizado em duas clínicas. Este estudo foi realizado entre Junho de 2006 e Setembro de 2010, avaliando análises urinárias de 24 horas e historial médico de doentes com litíase renal numa base de dados, sendo excluídos doentes com idade inferior a 18 anos. Foram incluídos 311 doentes no estudo, dos quais 71 (22.8%) tinham um episódio litiásico e 240 (77.1%) eram doentes com litíase recorrente. A idade média foi de 50.0 anos e o IMC médio de

28.0, não havendo diferenças demográficas ou de outro tipo entre os 2 grupos. O estudo da composição dos cálculos estava disponível em 177 doentes (57%), sendo em 89.5% formado por compostos de cálcio ou misturas e em 10.5% de ácido úrico. Depois de realizados todos os processos necessários, obtiveram-se os seguintes resultados: a probabilidade de encontrar uma anomalia única (por exemplo, hipercalciúria, hiperoxalúria, hiperuricusúria ou hipocitraturia) na composição da urina de 24 horas é semelhante nos dois grupos (83.1% para indivíduos com primeiro episódio litiásico e 88.8% em indivíduos com litíase recorrente). Para além disso, houve semelhanças significativas em termos percentuais, estando hipercalciúria presente em 39.4% do primeiro grupo e em 43.3% do segundo grupo; hiperoxalúria em 32.4% do primeiro grupo e em 33.3% do segundo grupo; hiperuricusúria em 29.6% do primeiro grupo e em 23.3% do segundo grupo; e hipocitraturia em 45% tanto do primeiro como do segundo grupo. Também não havia diferenças significativas entre os grupos relativamente ao volume urinário e a anomalias múltiplas. Visto que, embora a abordagem de cada doente seja feita individualmente, a terapêutica dirigida das anomalias urinárias baseada em análises de urina de 24 horas tem vindo a ser descrita como mais eficaz na redução de recidivas do que a terapêutica empírica, este estudo concluiu que oferecer avaliação metabólica a doentes com um episódio litiásico que expressam esse desejo, é uma atitude sensata.⁴⁰

Joshi et Al⁴¹, também com o intuito de entender se o estudo metabólico abrangente de doentes com primeiro episódio litiásico deve ser requisitado, avaliou 39 doentes do norte da Índia (29 homens e 10 mulheres). Foram critérios de exclusão litíase bilateral ou múltipla, litíase recorrente (mais que um episódio), *solitary kidney*, gravidez e idade inferior a 18 anos. Este estudo demonstra uma elevada prevalência de anomalias metabólicas em doentes com primeiro episódio litiásico, estando uma ou

mais anomalias presentes em 92.3% dos doentes e duas ou mais anomalias em quase 60%. A anomalia metabólica mais comum foi a hipocitraturia (82% dos doentes), seguida de hiperoxalúria (56%) e hipercalcúria (41%). A diferença percentual de hipocitraturia e hiperoxalúria significativa quando comparada com outros estudos de relevo, pode ser explicada por algumas limitações do estudo, nomeadamente a baixa ingestão de cálcio. Este estudo concluiu que a avaliação metabólica destes doentes não deve ser subestimada, pois é um importante auxiliar na compreensão fisiopatológica e etiológica individual da patologia litiásica, melhorando não só o tratamento do doente, mas também a probabilidade de recidiva e diminuindo o impacto económico da patologia.⁴¹

Goldfarb e Arowojolu³⁸ apresentam num artigo as mais recentes recomendações relativamente à avaliação metabólica em doentes que sofrem de litíase renal. No que aos testes sanguíneos diz respeito, deve ser obtido um estudo metabólico básico em todos os doentes que sofrem desta patologia. O doseamento serológico do fósforo e ácido úrico pode ser importante em alguns casos. A função renal deve ser avaliada logo que diagnosticada a patologia e deve ser vigiada ao longo dos anos, pois a afecção da função renal por esta patologia, embora ainda não se conheça muito bem o mecanismo, já foi demonstrada. Se o cálcio for *borderline* ou elevado, especialmente se houver hipercalcúria, está também indicado o doseamento da *intact parathyroid hormone* (PTHi) para excluir a hipótese de hiperparatiroidismo primário, que pode estar presente, também, se o cálcio sérico e PTHi estiverem no seu limite superior de normalidade. Neste caso, o doseamento do cálcio ionizado pode ser importante. Por outro lado, se a PTHi estiver elevada e o cálcio sérico baixo ou no limite inferior de normalidade, podemos estar na presença de um hiperparatiroidismo secundário. Se o cálcio urinário estiver baixo e a densidade óssea diminuída, há fortes indícios da situação anteriormente

descrita e o doseamento da vitamina D pode estar indicado. No que aos testes urinários diz respeito, todos os doentes com litíase renal devem realizar, inicialmente, uma análise sumária de urina. O pH, a presença de proteínas, de células sanguíneas, de bactérias, a densidade e o sedimento urinário (nomeadamente sedimento de cristais) pode ajudar no diagnóstico das causas da patologia renal. Segundo os autores, existem alguns artigos e consensos que consideram a análise de urina de 24 horas apropriada e com uma boa relação custo/eficácia apenas em doentes com recidiva litiásica, facto do qual não discordam. Na experiência clínica dos autores, o estudo metabólico abrangente de um doente com primeiro episódio litiásico com cálculo único, não é vantajoso pois não permite julgar a frequência de recidiva nem a actividade metabólica que esteve na etiologia do cálculo. Para além disso, doentes com um episódio, particularmente em idades jovens, têm alguma relutância na adesão às recomendações dietéticas e interventivas no estilo de vida e/ou à prescrição farmacológica. Nestes casos, se não houver nenhuma co morbidade associada, recomendações generalistas para o aumento da ingestão de fluídos (3 litros por dia) pode ser suficiente. Por outro lado, a Associação Europeia de Urologia apenas refere a recidiva a análise da urina de 24 horas em doentes com um episódio litiásico em doentes complicados, nomeadamente litíase com múltiplos cálculos, cálculo de dimensões elevadas ou que requerem cirurgia e doentes com outras patologias associadas. Ainda assim, é importante enfatizar que actualmente já vários estudos demonstraram que prescrever regimes preventivos baseados no estudo metabólico é mais eficiente do que intervenção não específica. Apesar da falta de evidência, a análise de colecção de urina de 24 horas é, naturalmente, um meio útil para compreender a patologia individual de cada doente e, dessa forma, avaliar melhor os factores de risco para uma eventual recidiva prescrevendo um regime mais dirigido. Assim, o estudo metabólico abrangente é, então, mais apropriado em doentes com

litíase renal recorrente, no entanto, a sua prescrição em doentes motivados para prevenir a recidiva e com cálculos de dimensões elevadas ou com necessidade de intervenção cirúrgica, ou com morbilidades associadas, também é sensata.³⁸

Arrabal-Polo et Al³⁹, com o objectivo de verificar a presença de alterações metabólicas e minerais, nomeadamente na densidade óssea, em doentes com litíase renal com cálculos de cálcio e actividade litogénica severa, realizaram um estudo no qual incluíram 182 indivíduos da região oriental de Andalusia. Os 182 indivíduos foram subdivididos em três grupos: um grupo controlo com 56 indivíduos sem patologia litiásica; um grupo com 67 indivíduos com litíase renal por compostos de cálcio com actividade litogénica ligeira a moderada; e um grupo com 59 indivíduos com litíase renal por compostos de cálcio com actividade litogénica severa. Os 182 indivíduos foram ainda subdivididos em dois grupos consoante apresentassem diminuição da densidade mineral óssea a nível da anca ou da coluna lombar. Foi considerada actividade litogénica ligeira a moderada quando o cálculo era inferior a 2 centímetros (cm), quando o doente apresentava um ou dois cálculos, com o rim contralateral saudável e sem recidiva ou com recidiva litiásica ligeira. Já os critérios para ser considerada actividade litogénica severa foram a dimensão do cálculo ser superior a 2 cm, a existência de mais do que dois cálculos, litíase bilateral ou recidiva severa (dois episódios em um ano ou três episódios em três anos). Não havia diferença significativa nas idades, nem na presença de osteopenia ou osteoporose entre os três grupos. Neste estudo demonstrou-se uma maior percentagem de hipercalciúria em indivíduos com litíase renal e actividade litogénica severa quando comparados com o grupo controlo. Para além disso, este grupo demonstrou uma excreção quantitativa de cálcio superior em relação ao grupo de doentes com actividade litogénica ligeira a moderada, sendo a reabsorção óssea mais significativa (e, conseqüentemente, o B-CrossLaps mais alto)

quanto mais severa fosse a actividade litogénica. A hipocitratúria foi, também, uma anomalia significativamente mais frequente nos doentes litiásicos do que no grupo controlo, sendo especialmente incidente em doentes com recidiva da patologia. Assim, o estudo metabólico abrangente deve ser realizado nos doentes com litíase renal por compostos de cálcio que apresentem diminuição da densidade mineral óssea, especialmente em doentes com actividade litogénica severa e recidiva da patologia.³⁹

No que diz respeito ao hiperparatiroidismo primário, o cálcio sérico, PTH, parâmetros absolutos da análise de urina de 24 horas e a prevalência de anomalias metabólicas urinárias não varia entre doentes com litíase renal associada a esta patologia e doentes sem actividade litiásica. Este facto verifica-se tanto antes da paratiroidectomia, como após a cirurgia. A avaliação metabólica sérica e urinária destes doentes não diferencia os doentes afectados por litíase renal dos não afectados. O mesmo se verifica nos parâmetros urinários absolutos e nas anomalias metabólicas urinárias que não têm fiabilidade na avaliação do risco de recidiva litiásica após a paratiroidectomia.⁴²

Apesar de já ter sido demonstrado que a dieta 'DASH' é eficaz na prevenção e diminuição do risco de desenvolver litíase renal, o seu efeito nos factores metabólicos é, ainda, pouco conhecido. Assim, Taylor et Al, com o intuito de esclarecer este assunto, com base nos estudos que já foram abordados anteriormente neste artigo HFPS (*Health Professionals Follow-up Study*) e NHS I e II (*Nurse's Health Studies*), avaliaram 3426 doentes, comparando os seus scores DASH com os resultados do estudo metabólico. O score DASH foi atribuído pelas seguintes características: elevado consumo de frutas, vegetais, nozes e legumes, produtos diários, cereais pouco processados e baixo consumo de bebidas ricas em açúcar e carne vermelha ou processada. Foram analisadas colheitas de urina de 24 horas dos doentes com patologia litiásica e dos indivíduos saudáveis em

dois ciclos: entre 1994 e 1999 foi obtida uma colheita de 1046 indivíduos e em 2003, no segundo ciclo, foram feitas duas colheitas. No primeiro ciclo, foram excluídos indivíduos com idade superior a 70 anos no HFPS e superior a 65 anos no NHS, ou que tivessem história anterior de carcinoma ou patologia cardiovascular. No segundo ciclo, foram excluídos indivíduos com idade superior a 75 anos, ou com história anterior de carcinoma. Foram ainda excluídos os participantes com informação em falta relativamente à dieta e ao IMC. Foram, também, excluídos os indivíduos sem patologia litiásica que se encontravam dentro do 1% de doentes com maior e menor valor de creatinina na análise de urina de 24 horas. Em suma, após todas as exclusões, foram analisados 1049 indivíduos participantes no HPFS, 1277 participantes no NHS I e 1100 participantes no NHS II, sendo que 2452 destes indivíduos realizaram duas análises de urina de 24 horas e os restantes realizaram uma. Depois de todo o trabalho de processamento e análise dos dados obtidos, este estudo concluiu que esta dieta causa uma redução do risco litiásico mediada, pelo menos em parte, por aumentar a excreção urinária de citrato e aumentar o volume diário de urina. Verificou-se ainda o aumento do pH que, naturalmente, poderá ser importante na redução de litíase derivada de compostos de ácido úrico. Outro dado interessante, foi que, embora o consumo de oxalato pelos indivíduos com score DASH elevado tenha sido significativamente superior, os níveis de oxalato urinários foram apenas ligeiramente mais altos do que os indivíduos do grupo de controlo. No que diz respeito ao cálcio, os indivíduos com scores DASH superiores, excretaram, em média, menos 4 mg por dia em relação aos indivíduos do grupo de controlo. Este estudo concluiu ainda, que analisar o sucesso da dieta pelos meios convencionais de supersaturação da urina, pode subestimar os efeitos benéficos da dieta DASH no risco litiásico, o que sugere eventuais inibidores urinários

da formação de cálculos ainda não identificados (eventualmente presentes nas plantas).⁴³

Prevenção Primária e Secundária da Litíase Renal

A litíase renal é uma patologia, como referido anteriormente, com uma prevalência e incidência importantes que tem vindo a aumentar nos últimos anos, sendo ainda importante considerar a sua elevada taxa de recidiva que pode ultrapassar 50% nos subsequentes dez anos^{44,45}. As evidências mais recentes sugerem que o aumento da prevalência desta patologia deve-se, em parte, a uma associação com patologias como a hipertensão arterial, a diabetes, obesidade e síndrome metabólico. Na vertente económica da questão, num determinado ano, cerca de 1% da população trabalhadora vai ser afectada por patologia litiásica e em pelo menos 20% das cólicas renais apresentadas pelos doentes que sofrem desta patologia, será necessária intervenção urológica. Assim, esta patologia, para além dos custos directos que implica, tem ainda um impacto indirecto significativo na economia e produtividade.⁴⁶

A prevenção primária da litíase renal inclui profilaxia geral numa população sem risco litiásico, aparentemente, acrescido que nunca foi afectada por esta patologia, que não tem predisposição familiar para a doença, que não apresenta alterações genéticas, metabólicas, do tracto urinário ou infecções, mas que vive numa área geográfica de risco. A prevenção secundária ou metafilaxia da patologia litiásica está direccionada para a população em risco, particularmente indivíduos já afectados pela patologia, indivíduos com predisposição familiar, com alterações do tracto urinário, alterações genéticas, metabólicas ou infecciosas. Na profilaxia geral, devem ser incluídas uma análise sumária de urina, uma cultura e uma ecografia renal e vesical. A terapêutica é, normalmente, conservadora: aconselhamento dietético, que inclui ingestão de uma quantidade suficiente de água, associado a uma intervenção no estilo de vida, caso seja necessária. Na metafilaxia devem ser realizados todos os testes, já mencionados

anteriormente neste artigo, necessários para compreender a patologia individual do doente em questão. Os tratamentos utilizados pretendem corrigir distúrbios relativos ao meio em que o doente se insere, metabólicos, físicos e químicos, prevenindo, assim, a formação de novos cálculos e, por conseguinte, as complicações renais e extra-renais da patologia. Os factores relacionados com o meio em que o doente se insere englobam o volume urinário total e a concentração urinária de sódio, sulfato, fósforo e magnésio. Por sua vez, os factores metabólicos incluem o pH urinário e a concentração urinária de cálcio, oxalato, ácido úrico e citrato. Por último, os factores físicos e químicos são a saturação urinária de oxalato de cálcio, brushite, urato mono-sódico e ácido úrico, expressos relativamente à média de valores em indivíduos saudáveis.⁴⁷

Nos últimos 25 anos, depois da introdução e desenvolvimento de técnicas minimamente invasivas para remoção de cálculos do tracto urinário, a importância do tratamento médico na patologia litiásica começou a ser negligenciada. O sucesso inquestionável da litotricia extracorporeal, da nefrolitotomia percutânea, da ureteroscopia e ureterorenoscopia flexível na remoção de cálculos associada ao tempo mínimo de recuperação e menores efeitos secundários, iludiu muitos urologistas levando-os a crer que esta patologia poderia ser manuseada apenas com estas abordagens. Estas técnicas reduziram amplamente o número de cirurgias abertas necessárias para solucionar a patologia litiásica e, acompanhando esta redução, reduziu também as técnicas e estudos utilizados para a compreensão da patologia individual de cada doente, diminuindo, oportunamente, o impacto económico da patologia. Partiu-se do pressuposto que, em termos de finanças, o tratamento destes doentes com estas novas técnicas seria mais rentável do que um estudo abrangente da sua patologia individual (de forma a poder prescrever um tratamento profilático dirigido), independentemente da recidiva da patologia.⁴⁸ Segundo W. G. Robertson⁴⁸, considerando todos os doentes com patologia

litiásica, cada doente irá formar em média cerca de 3 a 4 cálculos na sua vida, no entanto, se considerarmos apenas os doentes com patologia recorrente, nos 13.6 anos subsequentes ao primeiro episódio, o doente terá apresentado uma recidiva média de 2.7 cálculos. Se a patologia seguir o seu curso natural, o doente terá 7 episódios de cálculos ao longo de 30 anos, sendo esta a duração média da patologia. Considerando que em 60% dos episódios serão necessárias intervenções como litotricia extracorporal, outros procedimentos minimamente invasivos ou uma combinação deles, o custo estimado por episódio seria, no Reino Unido na altura deste estudo, 2270 libras. Este preço inclui o custo dos procedimentos urológicos e de estudo metabólico mínimo. Considerando um período de 30 anos de patologia, o custo médio calculado de um doente com esta patologia para o Sistema de Saúde seria 9534 libras. Considerando 700 mil doentes com litíase renal (1.2% da população do Reino Unido), os quais apresentariam em média 3.5 episódios litiásicos nos 30 anos subsequentes, dos quais 60% necessitariam de intervenção urológica, o custo estimado seria de 3.32 biliões de libras.⁴⁸ Já nos Estados Unidos da América, só no ano 2000, foram gastos 2.1 biliões de dólares em custos associados a esta patologia, dos quais 971 milhões foram gastos em serviços dirigidos ao doente, 607 milhões em custos relacionados com médicos e serviços hospitalares de ambulatório e 409 milhões em serviços de urgência.⁴⁹ Ambos os artigos concluem que, se o doente estiver motivado, depois de um estudo metabólico abrangente para realizar um tratamento profilático conservador e farmacológico dirigido, o impacto económico desta patologia, tanto directa como indirectamente, pode ser amplamente menorizado.^{48,49} Segundo evidência recente, esta abordagem pode diminuir a taxa de recidiva em significativamente mais do que um episódio por doente⁴⁸. Para além disso, o tratamento conservador pode ser melhorado, aperfeiçoando o aconselhamento dietético, identificando barreiras na avaliação e tratamento de doentes com litíase

recorrente, melhorando a adesão do doente à terapêutica e desenvolvendo novos medicamentos antilítogénicos.⁴⁹ No que à prevenção primária diz respeito, o custo-eficácia desta abordagem ainda não foi suficientemente avaliado, mas em termos teóricos, se tiver baixos custos e eficiência moderada, é uma estratégia positiva em indivíduos com risco geográfico acrescido.⁵⁰ Lotan et Al⁵¹ realizaram um estudo em 2010 no qual concluíram que a prevenção primária da litíase renal é benéfica para um Sistema Nacional de Saúde, em termos de custo-eficácia, quando a estratégia seguida é o tratamento conservador. Um simples aconselhamento para o aumento da quantidade de água ingerido reduz, não só a incidência da patologia, como também as complicações e gastos associados. Ainda assim, os autores consideram que são necessários mais estudos para verificar a fiabilidade e eficiência de tal estratégia numa população.⁵¹

Dado o contexto anteriormente apresentado, a prevenção da litíase renal é, não só possível, como também aconselhável para a redução da morbidade da patologia.^{45,46} Em cerca de 85% dos doentes que sofrem de litíase renal, com o pressuposto de uma boa adesão à terapêutica, a normalização do índice de massa corporal, exercício físico regular, ingestão adequada de fluidos e uma dieta cuidada seriam as medidas profiláticas suficientes para a prevenção da doença. Mesmo assim, os restantes 15% necessitariam de terapêutica farmacológica dirigida.⁵² A terapêutica utilizada e a prevenção da patologia depende amplamente do tipo específico de cálculo que o doente apresenta, bem como das alterações urinárias encontradas.⁵³

Cálculos de cálcio

Aproximadamente 80% dos doentes que sofrem de litíase renal formam cálculos de cálcio, em alguns casos como resultado de patologias sistémicas, tais como o

hiperparatiroidismo primário, síndromes de mal absorção ou a acidose tubular renal. A maioria dos cálculos forma-se, no entanto, em indivíduos aparentemente saudáveis, sem nenhuma doença sistêmica conhecida na altura. Na maioria destes casos, a patologia litiásica está associada a alterações metabólicas que propiciam a supersaturação e/ou diminuição da solubilidade de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio urinários, sendo as mais comuns a hipercalcúria idiopática, hiperoxalúria, hipocitraturia, pH da urina persistentemente elevado e hiperuricúria.⁹

Hipercalcúria idiopática

Para além do tratamento conservador que, mais uma vez evidencio, é a base terapêutica e profilática da litíase renal⁹, os diuréticos tiazídicos continuam a ser a terapêutica mais utilizada em doentes que formam cálculos de cálcio, tanto nos que se apresentam com hipercalcúria idiopática^{9,46} como em doentes com excreção urinária de cálcio normal⁹. Pensa-se que os diuréticos tiazídicos provocam um aumento da absorção de cálcio no túbulo contornado proximal diminuindo, portanto, a sua excreção urinária.^{9,46} Os diuréticos tiazídicos (e drogas *thiazide-like*) mais utilizados são a hidroclorotiazida, a clortalidona, a triclormetiazida, a indapamida e a bendroflumetiazida.⁹ Se considerarmos um período de 3 anos após o primeiro episódio, 50 a 60% dos doentes terá recidiva da patologia, já se forem tratados com estes fármacos, a recidiva apenas se irá verificar em 15 a 30% deles.⁴⁶ Kairaitis L.⁴⁵ referencia no seu artigo os diuréticos tiazídicos como uma potencial terapêutica na redução do risco de litíase com cálculos de cálcio. O autor referencia alguns estudos de relevo, nomeadamente uma meta-análise que incluiu 459 doentes de sete estudos diferentes. Neste estudo verificou-se uma redução relativa do risco de 60%, no entanto,

o estudo apresentava algumas limitações, sendo as mais relevantes o pequeno número de estudos incluídos na meta-análise e o facto de a população incluída não ser homogénea. O autor refere ainda dois estudos que examinaram doentes que formaram cálculos de cálcio e que se apresentavam com hipercalciúria. O estudo mais abrangente englobou 175 doentes aos quais foi prescrita triclormetiazida. Em adição com um tratamento conservador, nomeadamente ingestão acrescida de fluídos, houve uma redução de 70% do risco litiásico. O segundo estudo englobou 50 doentes aos quais foi prescrita indapamida e foi inconclusivo, pois cerca de 20% dos doentes interromperam o seguimento.⁴⁵ São vários os estudos que demonstram que os diuréticos tiazídicos previnem a patologia litiásica por cálculos de cálcio e há também uma evidência crescente da sua associação com um aumento da densidade mineral óssea nestes doentes o que, dada a ligação desta patologia com a osteoporose, é bastante positivo.⁴⁶ Ainda assim, estes fármacos apresentam efeitos secundários adversos dependentes da dose. Os efeitos secundários incluem hipocaliémia, hiperglicemia, dislipidémia, hiperuricemia, hipomagnesémia, e hipocitratúria.⁹ Xu et Al⁹ referem um estudo de curta duração no qual 13 doentes, aos quais foi administrado um diurético tiazídico durante uma semana, se apresentaram com uma redução significativa da excreção urinária de citrato. Esta redução foi resolvida com suplementação de citrato de potássio. O autor refere ainda um estudo que demonstrou que a associação de um diurético tiazídico com citrato de potássio durante um longo período não causa hipocaliémia nem alcalose metabólica hipoclorémica.⁹ O risco de potenciais efeitos adversos de uma terapêutica crónica com diuréticos tiazídicos deve, então, ser cuidadosamente ponderado em relação à severidade da patologia individual de cada doente.⁴⁵

Hipocitratúria

O citrato urinário tem um efeito protector relativamente à formação de cristais de cálcio. Este efeito protector baseia-se não só na sua capacidade de quelar os iões de cálcio, mas também na inibição da nucleação e crescimento dos cristais. Já foram utilizadas diversas formas de citrato alcalino para tratar litíase renal idiopática por cálculos de cálcio, especialmente em doentes com hipocitratúria. O citrato de potássio é preferível ao citrato de sódio, pois a sobrecarga de sódio pode aumentar a excreção urinária de cálcio, contrariando, desta forma, os efeitos benéficos do aumento urinário de citrato. Apenas uma pequena quantidade do citrato ingerido é excretado intacto na urina, sendo que o restante é convertido em bicarbonato no fígado, o que, devido a alterações intracelulares do pH nas células do túbulo contornado proximal, estimula o aumento da *clearance* do citrato filtrado no rim.⁹ Xu et Al⁹ referem vários estudos que avaliam o efeito do citrato em doentes com patologia litiásica recorrente por cálculos de cálcio. O autor refere uma diminuição significativa na recidiva da patologia num período de seguimento de três anos em doentes com hipocitratúria, quando comparados doentes a tomar placebo com doentes a tomar citrato de potássio (1.2 episódios por doente por ano em doentes a tomar placebo e 0.1 em doentes medicados com citrato de potássio). O autor refere outro estudo em que apenas 20% dos doentes se apresentava com hipocitratúria. Neste estudo os doentes medicados com citrato de potássio e magnésio apresentaram uma redução significativa na formação de cálculos de oxalato de cálcio quando comparados com um grupo controlo a tomar placebo. O efeito protector do citrato pode, então, verificar-se em doentes que não apresentem hipocitratúria, possivelmente pelo seu efeito de inibição da cristalização e por diminuir a supersaturação de oxalato de cálcio na urina. Ainda assim, dados os efeitos secundários gastro-intestinais deste tratamento, a *compliance* dos doentes pode ser um

problema. Para além disso, em doentes com insuficiência renal, pode provocar hipercaliémia. O tratamento com citrato pode, também, aumentar o pH urinário e, se a excreção urinária de cálcio se mantiver elevada e não houver uma ingestão apropriada de fluidos, pode aumentar o risco de formação de cálculos de fosfato de cálcio. Assim, a dose inicial aconselhada é de 30 miliequivalentes (mEq) por dia, sendo que a dose máxima recomendada é de 60 mEq por dia em doses divididas para alcançar uma excreção urinária diária de 500 mg de citrato. Este tratamento deve ser evitado quando o pH urinário for superior a 6.5 ou se for verificada supersaturação mantida de fosfato de cálcio.⁹

Hiperoxalúria

A hiperoxalúria pode ser causada por ingestão excessiva de oxalato na dieta, baixo consumo de cálcio ou produção endógena do ião aumentada. O tratamento desta anomalia foca-se na redução da supersaturação urinária de oxalato de cálcio, que passa pela ingestão elevada de fluidos, administração de ortofosfato, de citrato de potássio e/ou magnésio. A hiperoxalúria severa pode resultar da hiperoxalúria primária e nestes casos é necessária uma monitorização atenta tanto para a formação de cálculos como para a falência renal, sendo que nestes casos o tratamento definitivo é o transplante combinado de fígado e rim. A restrição da ingestão de oxalato tem um efeito benéfico limitado nestes casos, mas em doentes com hiperoxalúria por aumento da absorção entérica do ião, deve ser uma das medidas adoptadas. Se o tratamento conservador se mostrar insuficiente, podem ser usados agentes quelantes do oxalato, nomeadamente o cálcio e a colestiramina. A colestiramina é mais eficaz, no entanto, tem como efeitos secundários a possibilidade de induzir deficiência de vitamina K e um sabor

desagradável. A abordagem farmacológica desta anomalia está ainda pouco estudada, não existindo evidência suficiente sobre a questão.⁹

Hiperuricúria

A hiperuricúria diminui a solubilidade do oxalato de cálcio na urina e é um factor de risco bem documentado para a formação de cálculos compostos por esta substância. O tratamento conservador, nomeadamente a restrição da ingestão de purinas, deve ser a primeira intervenção terapêutica, no entanto, em doentes não cumpridores ou que não respondam à terapêutica devem ser utilizadas outras estratégias. O alopurinol é um dos fármacos indicado para estes casos, mas apresenta efeitos secundários, destacando-se o exantema, irritação gastro-intestinal, alteração das enzimas hepáticas e pode também haver afecção renal. O febuxostat, uma não purina que inibe a xantina oxidase, pode ter vantagens em relação ao alopurinol, mas a sua eficácia na redução da hiperuricúria e prevenção da patologia litiásica recorrente por cálculos de cálcio, ainda está a ser estudada.⁹

Cálculos de fosfato de cálcio, acidose tubular renal e espongiose medular do rim

Cálculos constituídos por mais do que 50% de fosfato de cálcio são raros. Os determinantes major da supersaturação urinária de fosfato de cálcio são o pH urinário elevado (superior a 6.3) combinado com hipercalciúria mantidos. Embora a maioria dos doentes que formam cálculos de fosfato de cálcio não apresentem alterações da excreção urinária de ácidos, a acidose tubular renal deve sempre ser excluída. O tratamento dos doentes que formam este tipo de cálculos é semelhante ao dos que

formam cálculos de oxalato de cálcio: restrição do sódio e proteínas na dieta, aumento da ingestão de fluidos e, eventualmente, o uso de tiazidas. A utilização de agentes alcalinizantes nestes doentes continua muito controversa, sendo necessário ponderar o risco/benefício individual para cada doente. O mesmo se verifica nos doentes com acidose tubular renal, em que o principal objectivo é a estabilização da patologia óssea e prevenção de litíase. Há, ainda, poucos estudos dirigidos a doentes que formam cálculos de fosfato de cálcio.⁹

A espongiose medular do rim é uma patologia congénita caracterizada pela malformação dos ductos colectores terminais. Os doentes que sofrem desta patologia são muitas vezes assintomáticos, sendo maioritariamente diagnosticados depois de um estudo radiográfico por outra afecção. A acidose tubular renal incompleta, hipocitratúria e hipercalciúria são frequentemente encontradas nestes doentes, sendo a patologia litíásica a apresentação major desta doença. Cerca de 12 a 20% dos doentes com esta patologia apresentam litíase renal recorrente e os cálculos são, maioritariamente, formados por fosfato de cálcio e oxalato de cálcio. O tratamento desta patologia é, também, semelhante ao dos doentes com hipercalciúria idiopática.⁹

Cálculos de ácido úrico

Os factores major no desenvolvimento de cálculos de ácido úrico são o baixo volume urinário, a hiperuricúria e o pH urinário anormalmente baixo. A maioria dos cálculos idiopáticos de ácido úrico em adultos estão associados com um baixo pH urinário, que pode ser uma manifestação de resistência à insulina. Doentes com

patologias que causem diarreias, com ileostomia e síndrome metabólico têm um risco aumentado para formação de cálculos de ácido úrico. O tratamento destes doentes tem em vista aumentar a solubilidade urinária do ácido úrico e reduzir a sua concentração. O tratamento conservador e a alcalinização da urina são os tratamentos indicados nestes casos, sendo o citrato de potássio o fármaco mais utilizado para aumentar o pH urinário até valores entre 6 e 6.5, sendo, também, um tratamento preventivo. Em doentes com hiperuricemia refractária ao tratamento conservador, os inibidores da xantina oxidase pode ser uma opção. O alopurinol é um tratamento de eleição em doentes com anomalias do metabolismo do ácido úrico hereditárias, em patologias com um *turnover* tecidual aumentado e em doentes com gota primária.⁹

Cálculos de cistina

A cistinúria é uma patologia autossómica recessiva em que há alterações no transporte aminoácidos dibásicos no intestino e nos túbulos renais, resultando numa excreção urinária excessiva de cistina, ornitina, lisina e arginina. A limitada solubilidade da cistina pode culminar na formação de cálculos que, embora possam surgir em misturas com sais de cálcio, são normalmente constituídos apenas por cistina. A terapia de doentes que se apresentem com este tipo de cálculos não sofreu grandes alterações nos últimos 30 anos: trata-se de uma terapêutica conservadora com aumento da ingestão de fluidos para diluição da urina, restrição de sódio e proteínas animais, alcalinização da urina e utilização de agentes quelantes da cistina.^{9,54} O objectivo nestes doentes é manter a concentração urinária de cistina abaixo de 240 mg por litro e o pH urinário por volta de 7 para diminuir a supersaturação de cistina (a solubilidade deste composto é

superior em urinas com pH elevado). Este objectivo implica, quase sempre, volumes urinários diários superiores a 4 litros e acordar pelo menos uma vez a meio da noite para urinar e ingerir água para evitar o habitual aumento da concentração urinária durante a noite. Se houver recidiva da patologia apesar do tratamento conservador (com hidratação adequada e pH urinário alcalino), devem ser adicionados agentes quelantes, nomeadamente a D-penicilamina e a tiopronina, fármacos que provocam frequentemente reacções adversas.^{9,55} Apesar de apenas existirem alguns estudos não controlados que sugerem a sua eficácia, o captopril está também a ser explorado como uma possível terapêutica para esta patologia. Os efeitos adversos deste fármaco são bastante inferiores quando comparados com os da D-penicilamina e os da tiopronina, mas este facto pode ser uma consequência da dose terapêutica de captopril utilizada ser reduzida (150 mg). A própria dose utilizada torna o tratamento com captopril controversa, pois estima-se que a excreção urinária do fármaco será de apenas 0,5 milimol por decilitro (mmol/d). Considerando que a maioria dos doentes excreta cerca de 1 a 5 mmol/d de cistina, o equivalente a 2 a 10 mmol/d de cisteína (a molécula que será, de facto, quelada pelo fármaco), a dose de captopril utilizada é, na verdade, subterapêutica.⁵⁶

Cálculos de estruvite

Os cálculos de estruvite são formados por cálcio, magnésio, fosfato e amónia e apenas se formam em urina contaminada com bactérias capazes de metabolizar a uréia, tais como *Proteus*, *Haemophilus* e, por vezes, *Klebsiella*, *Pseudomonas* e *Enterococcus*.^{9,57} Dadas a sua capacidade para um rápido crescimento e uma elevada

morbilidade, a detecção precoce e erradicação da bactéria são essenciais. O tratamento de doentes que apresentam cálculos deste tipo é difícil e exige o seguimento por um urologista experiente: implica a remoção total de todo o material litiásico e a antibioterapia dirigida, guiada por cultura do próprio cálculo e de urina da bexiga. Por vezes, estes doentes apresentam distúrbios metabólicos potenciadores da patologia. A terapia de eleição oferecida a estes doentes é cirúrgica sendo que a nefrolitotomia percutânea complementada por posterior litotricia extracorporal é o método mais usual. Habitualmente este tratamento é finalizado com um procedimento de nefroscopia percutânea para assegurar que não existem resíduos litiásicos. Em casos mais simples estas terapias podem ser utilizadas em monoterapia, sendo a cirurgia aberta a alternativa aos procedimentos anteriormente mencionados. A cultura pré-operatória e peri-operatória são essenciais para a prescrição de antibióticos prevenindo, desta forma, a sépsis durante a cirurgia. Nos casos em que a cirurgia está contraindicada, os inibidores da urease, nomeadamente o ácido acetohidroxâmico e a hidroxiureia, estão indicados para a lentificação ou mesmo prevenção do crescimento dos cálculos.⁹

Um dos principais problemas do tratamento farmacológico de doentes com litíase renal é o facto das drogas administradas serem, por vezes, inapropriadas e causarem mais danos do que melhorias ao doente.⁵⁸

Vigen et Al⁵⁹ concluem no seu artigo que o tratamento com hidroclorotiazida para prevenção da recidiva de patologia litiásica por cálculos de cálcio, não é baseado em evidência na maioria dos doentes. O autor refere que foi prescrita a 65% dos doentes uma dose que não foi reportada por nenhum estudo randomizado, sendo mais baixa do que as doses estudadas.⁵⁹ Assim, para o conhecimento do efeito preventivo de recidiva

da patologia litiásica por cálculos de cálcio de uma baixa dose deste fármaco, seria necessário um estudo randomizado abrangente que comparasse doentes aos quais foi prescrita hidroclorotiazida numa dose elevada e numa dose baixa com um grupo controlo ao qual foi administrado um placebo.^{59,60} Para além disso, o estudo de agentes suplementares, como o cloreto de potássio e o citrato de potássio e magnésio, seria benéfico para determinar qual a melhor combinação terapêutica para reduzir a recidiva da patologia, com o menor risco possível a longo termo para o doente.⁵⁹

A maioria dos fármacos prescritos de forma empírica não são adequados nem benéficos para o doente, podendo mesmo ser prejudiciais à sua condição. A correcção dos distúrbios metabólicos que cada doente apresenta deve, assim, ser baseada num estudo metabólico adequado à patologia individual desse doente.⁵⁸

Litíase Renal – Perspectivas Futuras

Nas últimas décadas foi feito algum progresso na prevenção da litíase renal, principalmente na recidiva da patologia em doentes formadores de cálculos de cálcio. Alguns estudos avaliaram os efeitos da modificação da dieta, do citrato de potássio e das tiazidas na formação de cálculos de cálcio, no entanto, são, ainda, necessários mais estudos para esclarecer algumas questões.⁹

Actualmente ainda existem muitas falhas no conhecimento da litíase renal e tudo o que rodeia a patologia. Não existem, por exemplo, evidências directas de nenhum *randomized controlled trial* (RCT) que avalie individualmente a diminuição do risco litiásico numa dieta com restrição de sódio, oxalato ou purinas. Não existe nenhum estudo que compare a eficácia da terapia conservadora com a da terapia farmacológica, nem das diferentes terapias farmacológicas.⁶¹ Esclarecer estas questões poderia ser útil na adaptação terapêutica individual de cada doente, potenciando, assim, um melhor tratamento do doente e prevenção da patologia.

No que diz respeito à terapia farmacológica, embora estejam em progresso vários estudos relativamente à patologia litiásica por cálculos de cálcio, de ácido úrico e cistina a única nova evidência que surgiu, mas com conceitos teóricos que necessitam de mais estudo, foi o facto de o magnésio em associação com o citrato ser mais eficaz do que o citrato em monoterapia na prevenção da formação de cálculos de oxalato de cálcio. Tal como o cálcio, o magnésio também inibe a absorção intestinal de oxalato e, para além disso, forma complexos solúveis na urina com o oxalato.⁵² Ainda relativamente ao oxalato, o papel do *Oxalobacter formigenes* intestinal na formação de cálculos de oxalato de cálcio está actualmente a ser investigado.^{9,62} A dependência total deste organismo do metabolismo do oxalato levou a que fosse considerado como uma

abordagem possível na prevenção da recidiva de cálculos de oxalato de cálcio.⁶² Já foi demonstrada a sua eficácia a reduzir o oxalato plasmático e urinário em doentes com hiperoxalúria primária⁹, mas os factores que garantiriam uma colonização duradora do intestino por este organismo ainda não foram identificados⁶². Para além disso, visto que o *Oxalobacter formigenes* não é a única bactéria que degrada oxalato no intestino, também seria necessário ponderar o papel de toda a flora intestinal e as suas interferências. O grau de colonização intestinal, o efeito da dieta e antibióticos e do próprio genótipo também teriam que ser esclarecidos. São, assim, necessários estudos que comprovem a eficácia desta bactéria na prevenção de recidiva de cálculos de oxalato de cálcio e em que condições isso seria possível.⁶²

As observações e conclusões de Randall já foram confirmadas em vários tipos de doentes afectados por litíase renal⁶³, mas para entender o verdadeiro potencial patogénico da placa de Randall enquanto precursora de cálculos renais, ainda são necessários mais estudos. Esta informação associada com investigação dirigida aos factores de retenção de cristais nos túbulos renais, poderia culminar com a descoberta de novos fármacos para a prevenção da formação da placa de Randall e/ou da aderência desses cristais ao nível dos túbulos renais.⁹

As melhorias do tratamento médico relativamente a doente com cálculos de cistina nos últimos anos foram muito reduzidas. O tratamento destes doentes é bastante exigente e os tios, que são fármacos habitualmente mal tolerados, continuam a ser a principal terapêutica farmacológica disponível. O desenvolvimento de novos fármacos com menos efeitos adversos e um melhor perfil de segurança, é claramente necessário, sendo que actualmente estão a ser exploradas potenciais alternativas: os inibidores do crescimento de cristais de cistina, nomeadamente o *L-cystine dimethyl ester* (L-CDME) e os inibidores dos transportadores de cistina (ainda numa fase precoce).⁹

Para finalizar, é, também, importante mencionar a crescente associação de patologias como a diabetes, a obesidade, o síndrome metabólico e o stress oxidativo em geral com a litíase renal que alguns estudos^{64,65} têm demonstrado. Assim, a prevenção destas patologias, o seu tratamento e seguimento adequados com controlo periódico individualizado dependendo das características de cada doente, pode, também, ser uma importante forma de prevenção da litíase renal.

Conclusão

A litíase renal é uma patologia urológica com uma elevada morbilidade e taxa de recidiva, cuja incidência e prevalência têm vindo a aumentar nas últimas décadas. Este facto deve-se a uma conjugação de factores, sendo os mais relevantes as alterações dos hábitos alimentares e baixa ingestão de fluidos, o estilo de vida sedentário e até mesmo o aquecimento global. Evidência crescente associa esta patologia com a existência de alguns factores de risco: raça caucasóide, sexo masculino, dislipidémias, diabetes, obesidade, síndrome metabólico, entre outros. Cerca de 80% dos doentes afectados por litíase renal formam cálculos com cálcio na sua constituição, nomeadamente (e maioritariamente) oxalato de cálcio e fosfato de cálcio, sendo os restantes constituídos por ácido úrico ou outras substâncias. Visto que esta patologia afecta anualmente cerca de 1% da população mundial trabalhadora implicando custos megalómanos e é uma patologia com um impacto substancial na qualidade de vida dos doentes, tornou-se extremamente relevante no panorama urológico. Dada a evidência epidemiológica, os cálculos de cálcio foram os mais explorados até à actualidade. Para ser possível a administração de tratamentos específicos e dirigidos, conhecer a fisiopatologia da doença é fundamental. Foram propostas várias hipóteses para a formação de cálculos, sendo as mais relevantes e internacionalmente aceites a teoria da formação do cálculo livre na urina, a teoria da formação do cálculo *plug-binded* e a teoria de formação do cálculo ligado à placa de Randall.

A prevenção primária da litíase renal apenas está demonstrada como adequada em casos específicos, nomeadamente quando há um risco geográfico acrescido. Já a prevenção da patologia em indivíduos com factor de risco genético, hereditário ou metabólico, tal como a prevenção da recidiva da patologia, são benéficos em termos de

custo-benefício. Os doentes devem ser avaliados pela sua patologia individual de forma a que a terapia administrada seja o mais dirigida e específica possível. O estudo metabólico de cada doente deve ser adequado às características da sua doença, devendo ser exaustivo e abrangente sempre que a patologia assim o justifique. Na maioria dos doentes formadores de cálculos existem anomalias metabólicas que devem ser corrigidas especificamente, para isso, sempre que possível, o tratamento empírico deve ser evitado. O tratamento conservador está sempre indicado nestes doentes e baseia-se numa intervenção nos hábitos alimentares e estilo de vida do doente. A dieta DASH está comprovada como eficaz na redução do risco litiásico e baseia-se numa ingestão de cálcio normal, baixo consumo de sódio, oxalado, proteínas de origem animal e uma elevada ingestão de fibras. O consumo de frutas ricas em citrato e magnésio também é aconselhado. Um dos factores mais preponderantes da dieta é a ingestão adequada de fluidos, principalmente água, para manter um volume urinário diário superior a 2 litros. O exercício físico pode também ser importante na prevenção da patologia. O tratamento farmacológico está indicado no caso de falência da terapia conservadora ou má *compliance* do doente e em casos de patologia litiásica severa. A terapia farmacológica deve ser orientada por um estudo metabólico apropriado do doente, sendo os fármacos mais utilizados as tiazidas, o citrato de potássio e magnésio, fármacos que estão, maioritariamente, indicados em doentes que formam cálculos de cálcio. Nas últimas décadas verificaram-se alguns avanços no tratamento e prevenção desta patologia, no entanto, ainda há diversas questões que têm que ser esclarecidas para que possam surgir novas substâncias e estratégias mais eficazes e dirigidas que diminuam de forma mais significativa a incidência e prevalência da patologia, os custos associados a ela e a qualidade de vida dos doentes que por ela são afectados.

Nota: Este artigo de revisão não foi redigido de acordo com o Acordo Ortográfico.

Bibliografia

1. Hall PM. Nephrolithiasis: treatment, causes, and prevention. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(10):583–91. doi:10.3949/ccjm.76a.09043.
2. Rosa M, Usai P, Miano R, et al. Recent finding and new technologies in nephrolithiasis: a review of the recent literature. *BMC Urol*. 2013;13:10. doi:10.1186/1471-2490-13-10.
3. Basiri A, Taheri M, Taheri F. What is the state of the stone analysis techniques in urolithiasis? *Urol J*. 2012;9(2):445–54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22641485>.
4. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(12):3225–32. doi:10.1097/01.ASN.0000146012.44570.20.
5. *P ractice*. 2006;174(10):1407–1409.
6. Chandrashekar KB, Fulop T, Juncos L a. Medical management and prevention of nephrolithiasis. *Am J Med*. 2012;125(4):344–7. doi:10.1016/j.amjmed.2011.10.022.
7. Baker MJ, Longyhore DS. Dietary calcium, calcium supplements, and the risk of calcium oxalate kidney stones. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(8):772–5. doi:10.2146/ajhp050410.
8. Amaro CRP, Goldberg J, Agostinho AD, et al. Metabolic investigation of patients with staghorn calculus: is it necessary? *Int braz j urol*. 2009;35(6):658–663. doi:10.1590/S1677-55382009000600004.
9. Xu H, Zisman AL, Coe FL, Worcester EM. PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT AND FUTURE. 2013;14(4):435–447. doi:10.1517/14656566.2013.775250.KIDNEY.
10. Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney Stones : A Global Picture of Prevalence , Incidence , and Associated Risk Factors Kidney Stones : A Global Perspective. 2010;12(2):86–96. doi:10.3909/riu0459.
11. Yoo DE, Han SH, Oh HJ, et al. Removal of kidney stones by extracorporeal shock wave lithotripsy is associated with delayed progression of chronic kidney disease. *Yonsei Med J*. 2012;53(4):708–14. doi:10.3349/ymj.2012.53.4.708.
12. Guideline C. Annals of Internal Medicine Review Medical Management to Prevent Recurrent Nephrolithiasis in Adults : A Systematic Review for an American College of Physicians. 2013;158(7).
13. Manuscript A. NIH Public Access. 2009;35(2):1–21.

14. Eisner BH, Sheth S, Herrick B, et al. The effects of ambient temperature, humidity and season of year on urine composition in patients with nephrolithiasis. *BJU Int.* 2012;110(11 Pt C):E1014–7. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11186.x.
15. Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(5):831–41. doi:10.1007/s00467-009-1116-y.
16. Williams JC, McAteer J a. Retention and growth of urinary stones: insights from imaging. *J Nephrol.* 2013;26(1):25–31. doi:10.5301/jn.5000208.
17. Manuscript A, Practice C, Kidney C. NIH Public Access. 2011;363(10):954–963. doi:10.1056/NEJMcp1001011.Clinical.
18. Kenny J-ES, Goldfarb DS. Update on the pathophysiology and management of uric acid renal stones. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(2):125–9. doi:10.1007/s11926-010-0089-y.
19. Moreira P. Doença Renal por Ácido Úrico – Aspectos Fisiológicos e Fisiopatológicos.
20. Meschi T, Nouvenne A, Borghi L. Lifestyle recommendations to reduce the risk of kidney stones. *Urol Clin North Am.* 2011;38(3):313–20. doi:10.1016/j.ucl.2011.04.002.
21. Taylor EN, Fung TT, Curhan GC. DASH-style diet associates with reduced risk for kidney stones. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(10):2253–9. doi:10.1681/ASN.2009030276.
22. Meschi T, Schianchi T, Ridolo E, et al. Body weight, diet and water intake in preventing stone disease. *Urol Int.* 2004;72 Suppl 1(suppl 1):29–33. doi:10.1159/000076588.
23. Sorensen MD, Kahn AJ, Reiner AP, et al. Impact of nutritional factors on incident kidney stone formation: a report from the WHI OS. *J Urol.* 2012;187(5):1645–9. doi:10.1016/j.juro.2011.12.077.
24. Fink H a, Akornor JW, Garimella PS, et al. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol.* 2009;56(1):72–80. doi:10.1016/j.eururo.2009.03.031.
25. Goldfarb DS. Prospects for dietary therapy of recurrent nephrolithiasis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009;16(1):21–9. doi:10.1053/j.ackd.2008.10.010.
26. Abratt VR, Reid SJ. *Oxalate-degrading bacteria of the human gut as probiotics in the management of kidney stone disease.* 1st ed. Elsevier Inc.; 2010:63–87. doi:10.1016/S0065-2164(10)72003-7.

27. Eichner ER. Throw no stones: how to prevent calcium oxalate renal stones. *Curr Sports Med Rep*. 2010;9(5):260–1. doi:10.1249/JSR.0b013e3181f19367.
28. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org on December 13, 2013. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1993 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. 1993.
29. Davis M, Wolff M. Patient education: tips for preventing calcium oxalate kidney stones. *J Ren Nutr*. 2011;21(6):e31–2. doi:10.1053/j.jrn.2011.08.001.
30. Dussol B, Iovanna C, Rotily M, et al. A randomized trial of low-animal-protein or high-fiber diets for secondary prevention of calcium nephrolithiasis. *Nephron Clin Pract*. 2008;110(3):c185–94. doi:10.1159/000167271.
31. Hiatt R a, Ettinger B, Caan B, Quesenberry CP, Duncan D, Citron JT. Randomized controlled trial of a low animal protein, high fiber diet in the prevention of recurrent calcium oxalate kidney stones. *Am J Epidemiol*. 1996;144(1):25–33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8659482>.
32. Nouvenne A, Meschi T, Guerra A, et al. Diet to reduce mild hyperoxaluria in patients with idiopathic calcium oxalate stone formation: a pilot study. *Urology*. 2009;73(4):725–30. doi:10.1016/j.urology.2008.11.006.
33. Li W-M, Chou Y-H, Li C-C, et al. Association of body mass index and urine pH in patients with urolithiasis. *Urol Res*. 2009;37(4):193–6. doi:10.1007/s00240-009-0194-4.
34. Kohjimoto Y, Sasaki Y, Iguchi M, Matsumura N, Inagaki T, Hara I. Association of metabolic syndrome traits and severity of kidney stones: results from a nationwide survey on urolithiasis in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(6):923–9. doi:10.1053/j.ajkd.2012.12.028.
35. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(9):1645–52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9727373>.
36. Liakopoulos V, Leivaditis K, Eleftheriadis T, Dombros N. The kidney in space. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(6):1893–901. doi:10.1007/s11255-012-0289-7.
37. Mardis HK, Parks JH, Muller G, Ganzel K, Coe FL. Outcome of metabolic evaluation and medical treatment for calcium nephrolithiasis in a private urological practice. *J Urol*. 2004;171(1):85–8. doi:10.1097/01.ju.0000099789.99127.6b.
38. Goldfarb DS, Arowojolu O. Metabolic Evaluation of First- ti m e a nd Recurre nt St on e Formers. *Urol Clin NA*. 2013;40(1):13–20. doi:10.1016/j.ucl.2012.09.007.
39. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Arias-Santiago S, Garrido-Gomez J, De Haro-Muñoz T De, Zuluaga-Gomez A. Metabolic-mineral study in patients with

- renal calcium lithiasis, severe lithogenic activity and loss of bone mineral density. *Singapore Med J.* 2012;53(12):808–13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23268154>.
40. Eisner BH, Sheth S, Dretler SP, Herrick B, Pais VM. Abnormalities of 24-hour urine composition in first-time and recurrent stone-formers. *Urology.* 2012;80(4):776–9. doi:10.1016/j.urology.2012.06.034.
 41. of Kidney Diseases and Transplantation Renal Data from Asia – Africa Metabolic Evaluation in First-Time Renal Stone Formers in North India: A Single Center Study. 2013;24(4):838–843.
 42. Sorensen MD, Duh Q-Y, Grogan RH, Tran TC, Stoller ML. Differences in metabolic urinary abnormalities in stone forming and nonstone forming patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2012;151(3):477–83. doi:10.1016/j.surg.2011.07.039.
 43. Taylor EN, Stampfer MJ, Mount DB, Curhan GC. DASH-style diet and 24-hour urine composition. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2315–22. doi:10.2215/CJN.04420510.
 44. Eisner BH, Goldfarb DS, Pareek G. Pharmacologic treatment of kidney stone disease. *Urol Clin North Am.* 2013;40(1):21–30. doi:10.1016/j.ucl.2012.09.013.
 45. Kairaitis L. The CARI guidelines. Kidney stones: prevention of recurrent calcium nephrolithiasis. *Nephrology (Carlton).* 2007;12 Suppl 1:S11–20. doi:10.1111/j.1440-1797.2006.00723.x.
 46. Treatment A, Treatment P, Improvement P. in the clinic. 2009.
 47. Jacobellis U. Metaphylaxis of nephrolithiasis. *Urol Int.* 2007;79 Suppl 1(suppl 1):51–5. doi:10.1159/000104442.
 48. Robertson WG. Is prevention of stone recurrence financially worthwhile? *Urol Res.* 2006;34(2):157–61. doi:10.1007/s00240-005-0030-4.
 49. Lotan Y. Economics and cost of care of stone disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009;16(1):5–10. doi:10.1053/j.ackd.2008.10.002.
 50. Lotan Y, Pearle MS. Cost-effectiveness of primary prevention strategies for nephrolithiasis. *J Urol.* 2011;186(2):550–5. doi:10.1016/j.juro.2011.03.133.
 51. Lotan Y, Buendia Jiménez I, Lenoir-Wijnkoop I, et al. Primary prevention of nephrolithiasis is cost-effective for a national healthcare system. *BJU Int.* 2012;110(11 Pt C):E1060–7. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11212.x.
 52. Straub M, Hautmann RE. Developments in stone prevention. *Curr Opin Urol.* 2005;15(2):119–26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15725936>.

53. Frassetto L, Kohlstadt I. Treatment and prevention of kidney stones: an update. *Am Fam Physician.* 2011;84(11):1234–42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150656>.
54. Goldfarb DS. Potential pharmacologic treatments for cystinuria and for calcium stones associated with hyperuricosuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(8):2093–7. doi:10.2215/CJN.00320111.
55. Coe FL, Evan A, Worcester E. Science in medicine Kidney stone disease. 2005;115(10). doi:10.1172/JCI26662.2598.
56. Management S. *Urolithiasis*.
57. Xu G, Iyasere O, Al-Jayyousi R. Medical management of renal stone disease. *Br J Hosp Med (Lond).* 2011;72(9):504–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22041831>.
58. Fazil Marickar YM, Salim A, Vijay A. Effect of blind treatment on stone disease. *Urol Res.* 2010;38(3):205–9. doi:10.1007/s00240-009-0244-y.
59. Vigen R, Service P, North VA, Heath T, System C. NIH Public Access. 2012;43(3):813–819. doi:10.1007/s11255-010-9824-6.Thiazides.
60. Reilly RF, Peixoto AJ, Desir G V. The evidence-based use of thiazide diuretics in hypertension and nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1893–903. doi:10.2215/CJN.04670510.
61. Assimos D. Re: recurrent nephrolithiasis in adults: comparative effectiveness of preventive medical strategies [internet]. *J Urol.* 2013;189(4):1358–9. doi:10.1016/j.juro.2012.12.033.
62. Siva S, Barrack ER, Reddy GPV, et al. A critical analysis of the role of gut *Oxalobacter formigenes* in oxalate stone disease. *BJU Int.* 2009;103(1):18–21. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.08122.x.
63. Evan a P, Unwin RJ, Williams JC. Renal stone disease: a commentary on the nature and significance of Randall’s plaque. *Nephron Physiol.* 2011;119(4):p49–53. doi:10.1159/000330255.
64. Eisner BH, Porten SP, Bechis SK, Stoller ML. Diabetic kidney stone formers excrete more oxalate and have lower urine pH than nondiabetic stone formers. *J Urol.* 2010;183(6):2244–8. doi:10.1016/j.juro.2010.02.007.
65. Khan SR. Is oxidative stress, a link between nephrolithiasis and obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, metabolic syndrome? *Urol Res.* 2012;40(2):95–112. doi:10.1007/s00240-011-0448-9.