



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA SOFIA DOS SANTOS CONSTANTE

***Avaliação epidemiológica e de resultados numa
população com cistinúria***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR ARNALDO FIGUEIREDO

DR LUÍS BERNARDO SOUSA

MAIO/2020

Avaliação epidemiológica e de resultados numa população com cistinúria

Ana Sofia dos Santos Constante

ana.constante24@hotmail.com

Professor Doutor Arnaldo Figueiredo

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Faculdade de Medicina, Universidade Coimbra,
Portugal.

Dr. Luís Bernardo Sousa

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Maio/2020

ÍNDICE

ABREVIATURAS	5
RESUMO	6
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO	8
MATERIAIS E MÉTODOS	10
RESULTADOS	11
DISCUSSÃO	15
CONCLUSÃO	17
AGRADECIMENTOS	18
BIBLIOGRAFIA	19
ANEXOS	21

ABREVIATURAS

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

LEOC – Litotricia Extracorpórea por Ondas de Choque

NLPC – Nefrolitotomia Percutânea

RIRS – *Retrograde Intrarenal Surgery*

TC – Tomografia Computadorizada

UR – Ureterorenoscopia

RESUMO

Introdução: A cistinúria é uma doença hereditária autossómica recessiva rara. Os principais objetivos deste estudo prenderam-se com a caracterização epidemiológica, bem como a avaliação da terapêutica tanto médica como cirúrgica a que os doentes com cistinúria foram sujeitos.

Materiais e métodos: Analisámos retrospectivamente os processos clínicos de 15 doentes com cistinúria, seguidos no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, que foram submetidos a procedimentos de fragmentação e extração de cálculos entre janeiro de 2005 e dezembro de 2019. Recolhemos os dados epidemiológicos dos doentes e registámos o número de intervenções a que estes foram sujeitos durante o período do estudo.

Resultados: Dos 15 doentes em estudo, 9 eram do sexo masculino e 6 do sexo feminino, com idades médias de 47.2 anos. A média de idades na altura do diagnóstico destes doentes foi de 32.9 anos (compreendidas entre 12 e 60), com acometimento bilateral em 11 doentes (73.33%). Todos os doentes se encontravam sob terapêutica não farmacológica e a maior parte deles sob terapêutica farmacológica, com citrato de potássio e captopril. Os doentes foram submetidos a um total de 407 procedimentos, com uma média de 27.13 intervenções/pessoa e 1.81 intervenções/pessoa/ano. Destes 407 procedimentos, 330 corresponderam à Litotricia Extracorpórea por Ondas de Choque (81.08%), com uma média de 22 sessões/pessoa e 1.47 sessões/pessoa/ano. Dos procedimentos invasivos, destacou-se a ureterorenoscopia (11.06% dos procedimentos), com um total de 45 intervenções, numa média de 3/pessoa. Comparando os dois sexos, a Litotricia Extracorpórea, como tratamento não invasivo, apresentou uma média de 21.33 tratamentos/pessoa no sexo masculino em relação aos 23.00 tratamentos/pessoa no sexo feminino. Quanto aos tratamentos invasivos, os doentes do sexo masculino apresentaram uma média de número de tratamentos mais alta, com exceção da pielolitomia.

Conclusão: Este estudo demonstrou a dificuldade no tratamento da cistinúria, com cada doente a ser submetido a um elevado número de procedimentos de fragmentação e extração de cálculos, com um seguimento de vários anos pela mesma. A maioria dos doentes encontrava-se sob terapêutica farmacológica, contudo não foi possível perceber o grau de adesão a esta nem à mudança de hábitos, ambas essenciais para minimizar a gravidade dos episódios sintomáticos da doença. A associação a sessões de Litotricia Extracorpórea periódicas pode reduzir a necessidade de recurso a procedimentos invasivos.

Palavras-chave: Cistinúria; Litíase; Litotricia Extracorpórea por Ondas de Choque; Nefrolitotomia Percutânea; Ureterorenoscopia; Pielolitomia; Estudo retrospectivo.

ABSTRACT

Introduction: Cystinuria is a rare autosomal recessive hereditary disease. The main goals of this study were the epidemiological characterization and the evaluation of the therapy, both medical and surgical to which patients with cystinuria were submitted to.

Material and methods: We analysed retrospectively the clinical records of 15 patients with cystinuria, followed at CHUC, who underwent fragmentation and stone extraction procedures between January 2005 and December 2019. We collected the epidemiological data from the patients and recorded the number of interventions they underwent during the study period.

Results: Of the 15 patients in the study, 9 were male and 6 female, with an average age of 47.2 years. At the time of diagnosis of these patients, the average age was 32.9 years (range 12-60), with bilateral involvement in 11 patients (73.33%). All patients were on non-pharmacological therapy and most of them were on pharmacological therapy, with potassium citrate and captopril. Patients underwent a total of 407 procedures, with an average of 27.13 interventions/person and 1,81 interventions/person/year. Of these 407 procedures, 330 corresponded to Extracorporeal Shockwave Lithotripsy (81.08%), with an average of 22 sessions/person and 1.47 sessions/person/year. Of the invasive procedures, ureterorenoscopy (11.06% of the procedures) stand out, with a total of 45 interventions, an average of 3/person. Comparatively between the two genres, the Extracorporeal Shockwave Lithotripsy, as a non-invasive treatment, presented an average of 21.33 treatments/person in males compared to 23.00 treatments/person in females. As for invasive treatments, male patients had a higher average number of interventions, with the exception of pyelolithotomy.

Conclusion: This study demonstrated the difficulty in the treatment of cystinuria, with each patient being subjected to a high number of fragmentation and stone extraction procedures, with a follow-up of several years. Most patients were on pharmacological therapy, however it was not possible to understand the compliance with it or with the dietary changes, both essential to minimize the severity of symptomatic episodes of the disease. The association with periodic Extracorporeal Shockwave Lithotripsy sessions can reduce the need for invasive procedures.

Keywords: Cystinuria; Lithiasis; Extracorporeal Shockwave Lithotripsy; Percutaneous Nephrolithotomy; Ureterorenoscopy; Pyelolithotomy; Retrospective study.

INTRODUÇÃO

A cistinúria é uma doença hereditária autossômica recessiva rara que resulta de mutações no gene SLC3A1 (cromossoma 2 – 2p21) ou no gene SLC7A9 (cromossoma 19 – 19q12-13), ambos codificadores de transportadores transepiteliais de aminoácidos dibásicos. Mutações nestes genes provocam defeitos na reabsorção de cistina no túbulo contornado proximal renal e no epitélio intestinal, traduzindo-se desta forma num aumento da excreção urinária de cistina e outros aminoácidos.^{1,2} Dado o caráter relativamente insolúvel da cistina na urina de pH normal, doentes com esta alteração têm predisposição para a formação de cálculos no trato urinário.² Com uma prevalência global de, aproximadamente, 1:7000, acredita-se que haja uma igual incidência nos dois géneros,³ contudo os doentes do sexo masculino geralmente apresentam um quadro clínico mais exuberante, manifestando-se mais precocemente.^{2,4,5}

Esta patologia caracteriza-se pela formação de cálculos urinários recorrentes, manifestando-se em idades mais precoces que outras patologias litiásicas, ainda que com apresentação clínica semelhante,^{4,6} incluindo dor lombar e hematuria. O pico dos sintomas acontece, geralmente, na terceira década de vida, altura em que recorrem aos serviços de saúde e o diagnóstico é feito.^{4,7} A maioria dos doentes vai apresentar atingimento renal bilateral.⁸

Um diagnóstico precoce é essencial para ter uma boa resposta à terapêutica e para diminuir o impacto renal a longo prazo, recorrendo-se à história clínica numa primeira abordagem. Deve suspeitar-se de cistinúria em doentes com história familiar desta ou outra patologia litiásica ou em doentes com cálculos renais objetivados nas primeiras décadas de vida.^{2,7} A confirmação do diagnóstico é feita através de análises laboratoriais, como a análise da urina de 24 horas, que quantifica a cistina excretada na urina (valores da normalidade entre 4,0 e 24,5 mg/24h), e a análise da composição química de cálculos expelidos ou removidos cirurgicamente.^{2,4} Os exames imagiológicos são preponderantes no diagnóstico e no *follow-up* dos doentes com esta patologia, destacando-se a Tomografia Computadorizada (TC) como exame *gold-standard* na abordagem inicial de um doente com litíase renal⁹ e assumindo a ecografia renal também um papel relevante.

O objetivo primário no tratamento da cistinúria assenta na prevenção da litíase através do aumento da solubilidade da cistina.⁶ A abordagem terapêutica inicial consiste em alterações dos hábitos alimentares, com redução do consumo de sal e aumento do aporte hídrico, associados à suplementação com fármacos alcalinizantes urinários. Contudo, já vários estudos comprovaram que a adesão à terapêutica médica destes doentes é baixa,^{10,11} sendo muitas vezes necessário recorrer a procedimentos para fragmentação/remoção dos

cálculos urinários como a Litotricia Extracorpórea por Ondas de Choque (LEOC), Nefrolitotomia Percutânea (NLPC) ou Ureterorenoscopia (UR). Sabe-se que os cálculos de cistina são refratários ao tratamento por LEOC, com necessidade de um maior número de choques para fragmentação dos cálculos.¹²⁻¹⁴ A resistência a este tratamento e o elevado número de recidivas levam a que estes doentes sejam sujeitos a um maior número de intervenções por ano, comparativamente a outros doentes.^{13,15}

O *follow-up* destes doentes é essencial para diminuir a recorrência dos episódios e para a redução do impacto na função renal, a longo prazo.^{13,16} A adesão à terapêutica médica é fundamental para reduzir o número de intervenções a que estes são sujeitos.^{3,10,11}

Os principais objetivos deste estudo prendem-se com a caracterização epidemiológica bem como a avaliação da terapêutica tanto médica como cirúrgica a que os doentes com cistinúria são sujeitos. Relativamente à terapêutica, pretende-se analisar o tipo e número de intervenções realizadas bem como a sua eficácia.

Os doentes em estudo são doentes seguidos em consulta no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), pelo serviço de Urologia e Transplantação Renal.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma análise retrospectiva de todos os doentes com cistinúria seguidos no serviço de Urologia e Transplantação Renal do CHUC, que foram submetidos a procedimentos de fragmentação e extração de cálculos nos últimos 15 anos, entre janeiro de 2005 e dezembro de 2019. Foram incluídos no estudo 15 doentes com esta patologia.

Sendo uma doença de caráter raro, com transmissão hereditária, analisaram-se os dados epidemiológicos dos doentes para perceber a relevância que poderiam ter no diagnóstico, onde se incluiu o género, idade e distrito de origem. A idade de diagnóstico foi calculada recorrendo à data da primeira alteração registada quer na elevação do valor de cistina na urina de 24 horas quer na presença de cistina nos cálculos urinários.

Registaram-se o número e a natureza das intervenções a que os doentes foram submetidos e, também, a terapêutica farmacológica realizada, relacionada com a doença. De notar que em alguns doentes não havia registo da terapêutica farmacológica habitual. Dada a importância da ingestão hídrica no tratamento destes doentes, foi também avaliado o volume de urina excretado em 24 horas.

Devido às reduzidas dimensões da amostra, foi apenas realizada análise descritiva com recurso ao *Microsoft Excel*.

RESULTADOS

No que diz respeito à análise descritiva, a amostra foi composta por 15 doentes que, entre janeiro de 2005 e dezembro de 2019, foram submetidos a procedimentos de fragmentação e extração de cálculos. Nove eram do sexo masculino e seis eram do sexo feminino, sendo que a média da idade dos doentes na altura da recolha da amostra era de 44.6 e 51.2 anos, respetivamente, representado na tabela 1.

Tabela 1 – Idade dos doentes aquando da recolha da amostra.

Sexo	n	Idade (anos)		
		Min	Máx	Média
Masculino	9	18	67	44,6
Feminino	6	37	66	51,2
Total	15	18	67	47,2

Na altura do diagnóstico, a média de idades dos doentes era de 32.9 anos, como se evidencia na tabela 2, sendo que a idade mínima era de 12 anos e a máxima de 60 anos, ambas relatadas no sexo masculino. Comparando os dois sexos, a média da idade de diagnóstico era mais baixa no sexo masculino (31.7 anos) relativamente ao sexo feminino (34.8 anos).

Tabela 2 – Idade dos doentes aquando do diagnóstico.

Sexo	n	Idade no Diagnóstico (anos)		
		Min	Máx	Média
Masculino	9	12	60	31,7
Feminino	6	18	48	34,8
Total	15	12	60	32,9

Relativamente à distribuição geográfica, representada no gráfico 1, quatro doentes eram de Aveiro, quatro de Coimbra, dois de Leiria, tendo os restantes distritos apresentados apenas um doente.

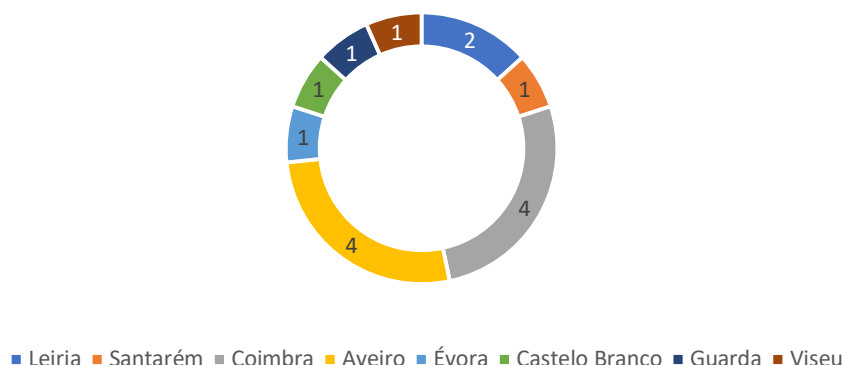


Gráfico 1 – Distribuição geográfica.

O diagnóstico foi feito com recurso à análise da quantidade de cistina na urina de 24 horas e à análise química de cálculos renais. Todos os doentes se encontravam sob terapêutica não farmacológica, nomeadamente aumento da ingestão hídrica e redução do consumo de sal. Foi registado o valor do volume da urina de 24 horas apresentado na última colheita de cada doente, como é demonstrado na tabela 3, para avaliar a *clearance* da cistina. A média do volume era de 2636.54 mL na amostra total, com o sexo feminino (2822.50 mL) a apresentar uma média ligeiramente superior em relação ao sexo masculino (2477.14 mL). As medidas dietéticas estavam associadas a terapêutica médica com citrato de potássio em grande parte dos casos. Muitos destes doentes estavam também medicados com captopril.

Tabela 3 – Volume da urina de 24 horas na última colheita realizada, em mL/24h.

Sexo	n	Min	Máx	Média	DP
Masculino	7	1050	5050	2477,14	1271,019
Feminino	6	1920	4000	2822,50	791,339
Total	13	1050	5050	2636,54	1049,181

DP – Desvio padrão

Na maioria dos doentes objetivou-se a presença de litíase bilateral e unilateral em quatro doentes, sendo que destes quatro, dois deles foram submetidos a uma nefrectomia esquerda previamente ao diagnóstico da doença (gráfico 2).

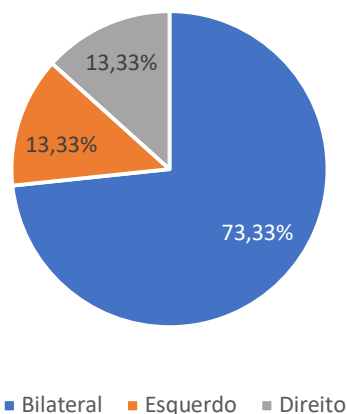


Gráfico 2 – Acometimento renal.

Os 15 doentes foram submetidos a um total de 407 intervenções durante o período de estudo (tabela 4), com uma média de 27.13 intervenções/pessoa e uma média de 1.81 intervenções/pessoa/ano. Destes procedimentos, a LEOC foi o tratamento mais utilizado, com um total de 330 intervenções (81.08% do total de intervenções, representado no gráfico 3), numa média de 22 intervenções/pessoa e 1.47 intervenções/pessoa/ano. A UR com litotricia de contacto foi o segundo tratamento mais frequente, num total de 45 intervenções e numa média de 3/pessoa, seguido pela NLPC, com um total de 19 intervenções e numa média de 1.27/pessoa. A pielolitotomia e a cirurgia intra-renal retrógrada (RIRS, do inglês *Retrograde Intrarenal Surgery*) são os tratamentos menos utilizados (representam, em conjunto, 3.19% do total de intervenções), com um total de oito e cinco intervenções respetivamente, numa média de 0.53 e 0.33 intervenções/pessoa também respetivamente.

Tabela 4 – Comparação entre os diferentes procedimentos de fragmentação.

	Total	Min	Máx	Média	DP
LEOC	330	3	46	22,00	13,50
UR	45	0	12	3,00	3,50
NLPC	19	0	4	1,27	1,16
Pielolitotomia	8	0	4	0,53	1,06
RIRS	5	0	2	0,33	0,62

DP – Desvio padrão; LEOC - Litotricia Extracorpórea por Ondas de Choque; NLPC – Nefrolitotomia Percutânea; RIRS – *Retrograde Intrarenal Surgery*; UR – Ureterorenoscopia

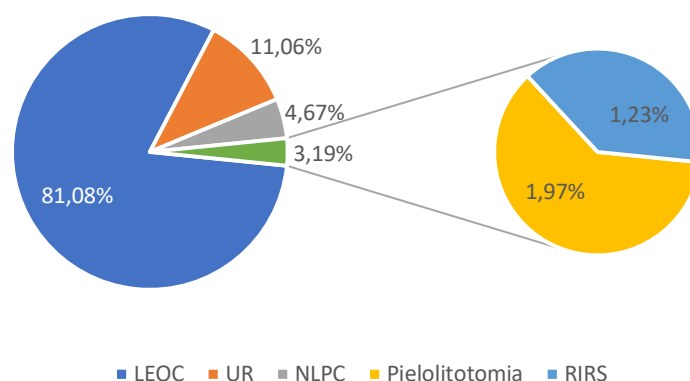


Gráfico 3 – Comparação percentual entre os diferentes procedimentos de fragmentação

Relativamente às diferenças entre os dois sexos, apresentado na tabela 5, a LEOC, como único tratamento não invasivo, apresenta uma média de 21.33 tratamentos/pessoa no sexo masculino comparativamente aos 23.00 tratamentos/pessoa no sexo feminino. Quanto aos tratamentos invasivos, há uma maior prevalência no sexo masculino, com exceção da pielolitotomia.

Tabela 5 – Comparação do número de intervenções de acordo com o sexo.

	Sexo	Min	Máx	Média	DP
LEOC	M	3	43	21,33	14,204
	F	6	46	23,00	13,624
UR	M	0	12	3,78	4,086
	F	0	6	1,83	2,229
NLPC	M	0	3	1,44	0,882
	F	0	4	1,00	0,408
Pielolitotomia	M	0	1	0,44	0,527
	F	0	4	0,67	1,633
RIRS	M	0	2	0,44	0,726
	F	0	1	0,17	0,408

DP – Desvio padrão; F – Feminino; LEOC - Litotricia Extracorpórea por Ondas de Choque; M – Masculino; NLPC – Nefrolitotomia Percutânea; RIRS – *Retrograde Intrarenal Surgery*; UR – Ureterorenoscopia

DISCUSSÃO

O presente estudo, retrospectivo observacional, objetivava o estudo epidemiológico dos doentes com cistinúria seguidos no serviço de Urologia e Transplantação Renal do CHUC nos últimos 15 anos, bem como a avaliação dos procedimentos para fragmentação e remoção de cálculos a que foram submetidos ao longo deste período.

Sendo o CHUC um centro hospitalar de referência da região Centro do país, a distribuição geográfica dos doentes é expectável, com uma maior prevalência de doentes do distrito de Coimbra e de Aveiro.

De acordo com a literatura, a cistinúria é uma doença de diagnóstico mais precoce comparativamente a outras doenças litiásicas, com o pico dos sintomas geralmente na terceira década de vida, quando o diagnóstico é feito.^{4,7} A distribuição da idade dos doentes do nosso estudo está de acordo com estes dados, com a média de idades na altura do diagnóstico de 32,9 anos. A distribuição entre géneros também vai de encontro a estudos prévios,^{3,7} com uma igual incidência entre estes. Apesar da incidência semelhante em ambos os sexos, está demonstrado que o sexo masculino geralmente apresenta um quadro clínico mais exuberante, manifestando-se mais precocemente em comparação com o sexo feminino,^{4,5} justificando a média de idade de diagnóstico mais baixa nos homens apresentada neste estudo.

A todos os doentes foram feitas recomendações dietéticas para prevenir a formação de cálculos, que incluíam o aumento da ingestão hídrica diária e a redução da ingestão de sal. Através do volume de urina excretado em 24 horas, conseguimos perceber a adesão destes doentes ao aumento da ingestão hídrica. Estudos prévios demonstraram que, para haver uma *clearance* de cistina suficiente para prevenir a formação de novos cálculos, a quantidade de urina excretada tem de ser superior a 3L/dia,^{7,11,17} um valor superior aos resultados que obtivemos. A maioria dos doentes foi medicada com citrato de potássio e captopril, para auxiliar a alcalinização da urina e solubilizar a cistina. Apesar destas medidas serem extremamente importantes como terapêutica preventiva e terem sido lembradas a todos os doentes, não foi possível perceber o grau da sua adesão. Contudo, vários estudos já comprovaram que a adesão à terapêutica médica, em doentes com esta patologia, é tradicionalmente baixa.^{3,10,11}

No que respeita à avaliação dos procedimentos, todos os doentes deste estudo foram submetidos a intervenções para fragmentação e remoção de cálculos ao longo de vários anos. Destes procedimentos, destaca-se o recurso à LEOC como primeira linha de tratamento, correspondendo a 81.08% dos tratamentos efetuados. Esta percentagem, superior à relatada em estudos anteriores, demonstra a tentativa de abordar primariamente a doença de forma

minimamente invasiva, fator que pode ser preponderante para evitar complicações causadas por procedimentos mais invasivos.^{11,17} Uma vez que as recidivas são frequentes, é então expectável o elevado número de sessões de LEOC a que os participantes da amostra foram sujeitos ao longo dos anos. O facto de ter sido necessário recorrer-se também a técnicas mais invasivas corrobora igualmente o carácter refratário dos cálculos de cistina ao tratamento com a LEOC.¹⁸ Os procedimentos mais invasivos representam 18.92% dos tratamentos efetuados, com a ureterorenoscopia a representar 11.06% destes, seguida da NLPC (4.67%), da pielolitomia (1.97%) e da RIRS (1.23%). A baixa percentagem da RIRS pode ser explicada por ser uma técnica relativamente recente introduzida na instituição, abrangendo apenas os últimos anos deste estudo, não tendo sido, por isso, considerada uma opção terapêutica em muitos dos casos.

De notar que os doentes deste estudo têm uma média de intervenções por pessoa e por ano superior às relatadas em estudos anteriores,¹⁵ que pode ser justificada pela baixa adesão à terapêutica não farmacológica, como identificado pelo baixo volume urinário médio em todos os doentes face ao recomendado.

O sexo masculino apresentou uma média superior de procedimentos invasivos, comparativamente com o sexo feminino, que pode ser justificado pela maior gravidade das apresentações clínicas ou pelo menor tempo entre episódios.⁵ O valor inferior de volume de urina excretada em 24 horas nos homens pode também explicar uma maior necessidade de intervenções para controlar a doença, já que, tal como referido anteriormente, o aumento da solubilidade da cistina bem como uma maior adesão à terapêutica médica pode diminuir a necessidade de recursos a procedimentos de fragmentação.^{10,11}

CONCLUSÃO

A cistinúria é uma doença litiásica rara que pode ter implicações significativas na vida dos doentes, dada a recorrência dos episódios litiásicos. Este estudo demonstrou a dificuldade no tratamento da doença, com cada doente a ser submetido a um elevado número de procedimentos de fragmentação e extração de cálculos, com um seguimento de vários anos pela mesma. A adesão dos doentes à mudança de hábitos e à terapêutica médica continuada é essencial para minimizar a gravidade dos episódios sintomáticos da doença e sessões de LEOC periódicas podem reduzir a necessidade de recurso a procedimentos invasivos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Doutor Arnaldo Figueiredo, pela oportunidade de valorizar o meu percurso académico e científico, integrando este projeto.

Um especial agradecimento ao Dr. Luís Bernardo Sousa pela partilha de conhecimento, disponibilidade e auxílio prestados durante este trabalho.

Agradeço aos meus pais e ao meu irmão, que foram e sempre serão o meu grande apoio.

Agradeço ainda aos meus amigos, pela companhia nesta caminhada.

BIBLIOGRAFIA

1. Sumorok N, Goldfarb DS. Update on cystinuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(4):427–31.
2. Saravakos P, Kokkinou V, Giannatos E. Cystinuria: current diagnosis and management. *Urology*. 2014;83(4):693–9.
3. Moore SL, Somani BK, Cook P. Journey of a cystinuric patient with a long-term follow-up from a medical stone clinic: necessity to be SaFER (stone and fragments entirely removed). *Urolithiasis*. 2019;47(2):165–70.
4. Rogers A, Kalakish S, Desai RA, Assimios DG. Management of Cystinuria. *Urol Clin North Am*. 2007;34(3):347–62.
5. Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, Beccia E, Ricci-Barbini V, De Sanctis L, et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(10):2547–53.
6. Leslie SW, Sajjad H, Nazzal L. *Renal Calculi (Cystinuria, Cystine Stones)*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
7. Shekarriz B, Stoller ML. Cystinuria and other noncalcareous calculi. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31(4):951–77.
8. Knoll T, Zöllner A, Wendt-Nordahl G, Michel MS, Alken P. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(1):19–24.
9. Miller NL, Lingeman JE. Management of kidney stones. *BMJ*. 2007;334(7591):468–72.
10. Pareek G, Steele TH, Nakada SY. Urological intervention in patients with cystinuria is decreased with medical compliance. *J Urol*. 2005;174(6):2250–2.
11. Ahmed K, Khan MS, Thomas K, Challacombe B, Bultitude M, Glass J, et al. Management of Cystinuric Patients: An Observational , Retrospective , Single-Centre Analysis. *Urol Int*. 2008;80(2):141–4.
12. Lingeman JE, Newman D, Mertz JHO, Mosbaugh PG, Steele RE, Kahnoski RJ, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy: The Methodist Hospital of Indiana experience. *J Urol*. 1986;135(6):1134–7.
13. Worcester EM, Coe FL, Evan AP, Parks JH. Reduced renal function and benefits of treatment in cystinuria vs other forms of nephrolithiasis. *BJU Int*. 2006;97(6):1285–90.
14. McAteer JA, Evan AP. The Acute and Long-Term Adverse Effects of Shock Wave Lithotripsy. *Semin Nephrol*. 2008;28(2):200–13.
15. Moore SL, Cook P, de Coninck V, Keller EX, Traxer O, Dragos L, et al. Outcomes and Long-term Follow-up of Patients with Cystine Stones: a Systematic Review. *Curr Urol*

Rep. 2019;20(6):27.

16. Prot-Bertoye C, Lebbah S, Daudon M, Tostivint I, Bataille P, Bridoux F, et al. CKD and its risk factors among patients with cystinuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(5):842–51.
17. Claes DJ, Jackson E. Cystinuria: mechanisms and management. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(11):2031–8.
18. Kim SC, Burns EK, Lingeman JE, Paterson RF, McAteer JA, Williams JC. Cystine calculi: Correlation of CT-visible structure, CT number, and stone morphology with fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urol Res.* 2007;35(6):319–24.

ANEXOS

Anexo I – Idade, Sexo, Parâmetros de Diagnóstico, Terapêutica Farmacológica.

Nº Doente	Idade	Sexo	Idade no Diagnóstico	Valor de Cistina (mg/24h)	Análise química do cálculo	Terapêutica Farmacológica
1	56	M	47	122	Realizou	Captopril, Acalca
2	57	F	45	780	Realizou	Captopril, Acalca
3	67	M	48	407	Realizou	*
4	18	M	15	392,6	Realizou	Acalca
5	50	F	39	467	Não realizou	Captopril, Acalca
6	61	M	60	202,7	Realizou	Acalca
7	66	F	48	590	Realizou	Captopril, Acalca
8	44	M	29	630	Realizou	Sem medicação habitual
9	27	M	12	794	Realizou	Acalca
10	37	M	22	330	Realizou	*
11	54	M	28	572	Realizou	Acalca
12	53	F	34	1200	Realizou	*
13	44	F	25	830	Realizou	Captopril, Acalca
14	37	M	24	*	Realizou	Acalca
15	37	F	18	758	Realizou	*

* Sem qualquer informação.

Nota: O valor normal de cistina, atualmente, na Urina de 24h, está situado entre 4,0 e 24,5 mg/24h. Anteriormente, o valor normal era entre 50 e 150 mg/24h. Apenas os doentes 4 e 6, a negrito, têm resultados de acordo com os valores atuais, os restantes doentes apresentam resultados de acordo com os valores anteriores.

Anexo II – Número de intervenções a que cada doente foi submetido durante o período de estudo.

Nº Doente	LEOC	UR	NLPC	RIRS	Pielolitotomia
1	6	5	1	2	0
2	46	6	4	0	4
3	43	0	0	0	0
4	8	0	2	1	0
5	18	0	0	0	0
6	17	0	1	0	1
7	16	0	1	0	0
8	35	6	1	1	1
9	35	2	1	0	1
10	22	2	2	0	1
11	23	12	3	0	0
12	29	2	0	0	0
13	23	2	0	0	0
14	3	7	2	0	0
15	6	1	1	1	0

LEOC - Litotricia Extracorporea por Ondas de Choque; NLPC – Nefrolitotomia Percutânea; RIRS – *Retrograde Intrarenal Surgery*;
UR – Ureterorenoscopia