



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Litíase Urinária: Fatores de Risco Específicos e Recomendações Fármaco-Dietéticas

Sara Filipa Oliveira Moniz

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Bruno Alexandre Guerra Jorge Pereira

Covilhã, maio de 2018

Dedicatória

À minha querida família,

Agradecimentos

Este trabalho não poderia ter sido elaborado sem o apoio de bastantes intervenientes. Correndo o risco de omitir algum, gostaria de expressar a minha gratidão aos que contribuíram direta ou indiretamente para a elaboração desta dissertação.

Ao meu orientador, Doutor Bruno, não só por ter aceite acompanhar-me nesta etapa final do meu percurso como estudante de Medicina mas também por todos os conhecimentos que me transmitiu. Muito Obrigado.

Aos meus pais e irmã Catarina, por serem sempre o meu porto seguro, por acreditarem sempre em mim, pelos valores transmitidos e pelo apoio incondicional.

Ao David, por todo o amor e paciência e por nunca me fazer deixar de acreditar.

À Bárbara Santos e à Catarina Oliveira, por terem provado que existe uma família diferente daquela com que nascemos, aquela que construímos.

A todos os meus colegas e amigos, pelos momentos académicos vividos.

Resumo

A litíase urinária, também designada por urolitíase, consiste na formação de cálculos ao nível do trato urinário que resultam da aglomeração de cristais presentes numa urina patologicamente supersaturada. Trata-se de uma patologia altamente prevalente a nível mundial, cujas taxas de incidência têm vindo a aumentar exponencialmente. Fato este, que tem especial relevância junto de países ocidentais e industrializados.

É uma patologia multifatorial, resultando da interação complexa entre diferentes fatores de risco, nomeadamente, biológicos, genéticos e ambientais. E é referente a este tópico que mais alterações se têm verificado nos últimos tempos. Fatores dietéticos têm vindo a demonstrar um papel preponderante na modulação da composição da urina e seu risco litogénico associado. Consequentemente a alteração dos hábitos dietéticos e estilos de vida da população têm sido apontados como principais causas de aumento da morbilidade e diminuição da qualidade de vida destes pacientes.

Deste modo, torna-se pertinente o conhecimento integrado dos principais fatores de risco associados a esta patologia, bem como o conhecimento atualizado de estratégias dietéticas e farmacológicas que sejam eficazes face à prevenção da recorrência da mesma.

Palavras-chave

Urolitíase; Nefrolitíase; Fatores de risco urinários; Recomendações dietéticas; Tratamento Médico.

Abstract

Urinary lithiasis, also known as urolithiasis, consists in the formation of stone concretions anywhere in the urinary tract, which are usually the result of an agglomeration of crystals present in a pathologically supersaturated urine. It is a highly prevalent disease around the globe, whose incidence rates have been exponentially rising over the last years. This has special relevance in western countries.

It is a multifactorial disease that results from the complex interactions between different risk factors, such as genetic, biological and environmental factors. It is precisely this last topic that has been subject to the most developments over the most recent years. Dietary factors have been shown to have a preponderant role in the modulation of urine composition and its associated lithogenic risk. As such, the modification of diet and lifestyle choices have been pointed out as the main causes of both increased morbidity and lower quality of life of these patients.

As such, knowledge surrounding the main risk factors associated to this disease as well as pharmacological and dietary strategies, has become paramount in order to best prevent its onset or its recurrence.

Keywords

“urolithiasis”, “nephrolithiasis”, “urinary stone risk factors”, “dietary recommendations” e “medical treatment”

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Palavras-chave	iv
Abstract.....	v
Keywords	v
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Acrônimos e Siglas	x
Capítulo 1. Introdução	1
Capítulo 2. Metodologia	3
Capítulo 3. Enquadramento Teórico.....	4
3.1 Definição e Fisiopatologia da Litíase Urinária	4
3.2 Epidemiologia	8
3.3 Etiologia dos Diferentes Tipos de Cálculos	9
Capítulo 4. Fatores de Risco Específicos.....	12
4.1 Fatores de Risco Biológicos	12
4.1.1 Idade	12
4.1.2 Sexo	13
4.1.3 Raça / Etnia.....	14
4.2 Fatores de Risco Relativos à Hereditariedade Genética e História Familiar	14
4.3 Fatores de Risco Ambientais.....	17
4.3.1 Localização Geográfica (Um Olhar Sobre o Mundo).....	17
4.3.2 Clima	19
4.3.3 Fatores de Risco Ocupacionais.....	21
Capítulo 5. A Importância da Dieta na Litíase Renal	22
5.1 Fatores de Risco Dietéticos Específicos Consoante o Tipo de Distúrbio Metabólico Associado.....	22
5.1.1 Cálcio	22
5.1.2 Oxalato	23
5.1.3 Citrato	25
5.1.4 Magnésio.....	26
5.1.5 Potássio	26
5.1.6 Ingestão de Sal	26
5.1.7 Ingestão de Proteína	26
5.1.8 Ingestão de Hidratos de Carbono.....	28
5.1.9 Ingestão de Água e Outros Fluidos	28
5.2 Novas Tendências Dietéticas e o seu Efeito na Formação de Cálculos Urinários	29
5.2.1 Dietas Hiperproteicas	30
5.2.2 Dietas Hipoglicídicas (Low Carb)	32
5.2.3 Dietas Vegetarianas e Vegan.....	33
5.2.4 Dieta Mediterrânica	35
5.2.5 Dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)	36

Capítulo 6. Recomendações Fármaco-Dietéticas.....	38
6.1 Recomendações Dietéticas Gerais	38
6.2 Recomendações Fármaco-Dietéticas Específicas.....	40
6.2.1 Cálculos de Oxalato de Cálcio	40
6.2.2 Cálculos de Fosfato de Cálcio, Acidose Tubular Renal e Espongiose Medular do Rim	43
6.2.3 Cálculos de Ácido Úrico	44
6.2.4 Cálculos de Estruvite (Infecção)	44
6.2.5 Cálculos de Cistina.....	45
Capítulo 7. Discussão e Perspetivas Futuras	47
Capítulo 8. Conclusão	49
Capítulo 9. Bibliografia	51

Lista de Figuras

Figura 1. Estados de saturação	5
Figura 2. Via proposta para explicação da formação de cálculos renais	7
Figura 3. “ <i>Stone belt</i> ” Norte-Americano	17
Figura 4. “ <i>Stone belt</i> ” da Região Afro-Asiática	18
Figura 5. Previsão da expansão da região “ <i>stone-belt</i> ” Norte-Americana	20
Figura 6. Algoritmo diagnóstico e terapêutico referente aos cálculos de oxalato de cálcio	40

Lista de Tabelas

Tabela 1. Principais tipos de cálculos de acordo com a etiologia	10
Tabela 2. Características radiológicas de cálculos urinários	10
Tabela 3. Grupos particulares de elevado risco de formação de cálculos	11
Tabela 4. Genes estudados e relacionados com a urolitíase entre o período de 2007-2017	16
Tabela 5. Recomendações dietéticas generalizadas	39
Tabela 6. Tratamento sugerido para doentes com anomalias específicas na composição da urina	46

Lista de Acrónimos e Siglas

AHA Ácido Aceto-Hidroxâmico

AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality

ATR Acidose Tubular Renal

AUA American Urological Association

DASH Dietary Approaches to Stop Hypertension

EAU European Association of Urology

HPT Hormona Paratiroide

NHANES National Health and Nutrition Examination Survey

PRAL Potencial Renal Acid Load

RCT Randomized Controlled Trial

SNP Single Nucleotide Polymorphism

Capítulo 1. Introdução

A doença litiásica do aparelho urinário faz parte da condição humana desde os seus primórdios, tal como foi comprovado pelos relatos e achados arqueológicos de cálculos vesicais e renais em múmias egípcias datadas em 4800 a.C. (7,8,10)

A litíase urinária, também designada por urolitíase, consiste na formação de cálculos, vulgarmente denominados “pedras”, no trato urinário. Por sua vez, os cálculos urinários são estruturas sólidas que resultam da aglomeração de cristais. Formam-se devido a uma alteração metabólica crónica do organismo que determina um aumento da excreção urinária de substâncias promotoras da sua formação e/ou uma diminuição da excreção de substâncias inibidores da sua cristalização. (8)

Trata-se de uma patologia comum em urologia, sendo que a sua prevalência e incidência têm crescido consideravelmente nos últimos vinte anos. Dados epidemiológicos permitem-nos perceber que este fato tem uma particular relevância a nível de países ocidentais e industrializados tendo especial interesse na população do sexo masculino. Apesar de se ter registado recentemente um aumento na percentagem desta patologia junto do sexo feminino, diminuindo assim a diferença no valor do rácio entre os dois géneros. Esta condição tem sido também fortemente associada a patologias metabólicas crónicas com incidência crescente, nomeadamente a obesidade, hipertensão arterial e diabetes mellitus. É uma patologia multifatorial, resultando da interação complexa entre diferentes fatores de risco, entre eles, biológicos, genéticos, ambientais e dietéticos, tendo a quantidade de água ingerida um papel preponderante no desenvolvimento da mesma. (5)

A litíase renal tem crescido de forma exponencial até níveis verdadeiramente preocupantes, apresentando uma sintomatologia exuberante que pode levar ao aparecimento de complicações crónicas sérias a nível sistémico, tornando o seu tratamento uma prática diária em urologia. Para além disso, o ponto fulcral desta questão e que deve captar a nossa total atenção, são as elevadas taxas de recorrência, situadas perto dos 60% no período de 10 anos decorrente do primeiro episódio sintomático. Dados recentes apontam no sentido de estarmos perante uma doença sistémica, caracterizada por uma condição metabólica crónica que é pontualmente marcada por episódios sintomáticos, com uma elevada tendência para a recorrência.(9) Porém, apesar de documentada a presença desta patologia desde que existe a humanidade, o seu processo fisiopatológico bem como os fatores que a propiciam têm vindo a sofrer algumas alterações ao longo dos tempos. (9)

Existem vários tipos de cálculos renais e é clinicamente muito importante identificar a constituição do tipo de mineral em questão. Sendo assim, os cálculos de cálcio constituem 80 a 85% de todos os cálculos, sendo os de oxalato de cálcio os mais frequentes (30 a 35%). Os restantes tipos são de estruvite (15 a 20%), ácido úrico (10%) ou cistina (2%). Outros tipos de cálculos apresentam uma incidência residual (xantinas, indinavir, sílica e triamtereno). (8)

Nestas últimas duas décadas deparamo-nos com avanços revolucionários no que incide sobre o tratamento (minimamente invasivo e não invasivo) desta condição, avanços tais que facilitaram grandemente o processo de remoção dos respectivos cálculos. (11) No entanto, os tratamentos cirúrgicos embora removam o fator ofensivo, pouco ou nada contribuem na alteração do curso da doença, ou seja, os procedimentos preconizados constituem apenas um tratamento da consequência final do processo de litogénese e não atuam nas causas primárias desta patologia. (8) Neste âmbito, e dado o elevado número de vezes que nos deparamos com esta patologia na prática clínica, a presente dissertação tem como objetivo primordial a exposição, compreensão e debate dos principais fatores de risco associados à doença litiásica do trato urinário. Visa-se assim a revisão da bibliografia existente relativamente a este tema com o objetivo de se obter um maior conhecimento da sua epidemiologia, para que seja possível uma melhor quantificação de padrões de distribuição geográfica da doença, bem como um melhor conhecimento e estudo dos fatores de risco associados.

Assim, o objetivo principal deste estudo visa contribuir para uma melhor compreensão dos processos fisiopatológicos que estão na origem desta patologia, bem como para a atualização científica de programas médicos profiláticos e individualizados que permitam a implementação de estratégias comprovadamente úteis, nomeadamente dietéticas e farmacológicas, na prevenção eficaz da recorrência desta patologia. Será dada especial atenção e ênfase à componente dietética e associada aos estilos de vida, por terem um papel preponderante tanto na prevenção como na diminuição da recorrência.

Capítulo 2. Metodologia

Na elaboração desta revisão da literatura, efetuou-se uma ampla pesquisa bibliográfica sobre a litíase urinária recorrendo principalmente às seguintes bases de dados: *PubMed*, *Medscape*, *American Urological Association*, *European Association of Urology*, *Best Practice*, *Journal of Urology* e *Associação Portuguesa de Urologia*.

Esta vasta pesquisa permitiu identificar os artigos mais relevantes publicados, no âmbito da medicina e urologia, até Setembro de 2017. Contudo uma pesquisa de atualização foi feita no momento da finalização da dissertação, em Abril de 2018. Não se fez restrição da data de publicação dos artigos, mas estes foram selecionados tendo preferência pela sua atualidade e pertinência. A pesquisa foi conduzida na língua inglesa, utilizando um protocolo de texto livre e incluiu principalmente os seguintes termos: “urolithiasis”, “nephrolithiasis”, “urinary stone risk factors”, “dietary recommendations” e “medical treatment”.

Foi feita uma análise minuciosa das referências dos próprios artigos utilizados, de forma a garantir que outras publicações pertinentes fossem facilmente encontradas e eventualmente incluídas na dissertação e foram excluídos os estudos que apenas analisavam um género ou uma classe etária, nomeadamente pediátrica, visto que o objectivo é obter dados actualizados e generalistas.

Foram utilizados 45 artigos para referenciação nesta revisão.

Capítulo 3. Enquadramento Teórico

3.1 Definição e Fisiopatologia da Litíase Urinária

A litíase urinária define-se pela formação de cálculos no trato urinário, podendo distinguir-se a nefrolitíase, ureterolitíase e litíase vesical, de acordo com a localização do cálculo (rim, ureter e bexiga, respetivamente). Embora os cálculos possam formar-se “de novo” em qualquer parte do trato urinário, (incluindo os rins, bexiga e próstata), a fisiopatologia relacionada à sua formação difere de acordo com o local de origem. O foco desta dissertação serão os cálculos renais, pois são a principal e mais frequente fonte de morbidade e utilização de recursos associados aos cálculos do trato urinário. (3,5)

No que diz respeito à sua fisiopatologia, sabe-se que há uma conjugação de múltiplos fatores, que culminam na precipitação de cristais e consequente formação de cálculos renais. Independentemente do processo de formação e das diferentes teorias que o tentam explicar, é inegável que a **supersaturação da urina** é um mecanismo fundamental e necessário para a formação dos mesmos. Assim, os cálculos são diferenciados e nomeados consoante a sua constituição, constituição esta que representa a supersaturação de determinados componentes na urina no momento da formação do cálculo, o qual pode corresponder a vários anos de evolução. Embora existam muitos fatores que podem conduzir à supersaturação, sabe-se que alguns dos principais e generalizados *triggers* são: o baixo volume urinário, a ingestão exagerada dos minerais em questão, absorção ou excreção excessiva de determinados iões bem como a diminuição de substâncias que diminuem o crescimento de cristais de cálcio na urina, tais como o citrato e magnésio. (6,10)

Assim sendo, podemos dizer que, para todas as soluções (a urina inclusive), existe uma quantidade máxima de um determinado sal que pode ser dissolvida numa dada solução estável. Essa mesma concentração é denominada de **produto termodinâmico de solubilidade**. (Figura 1.) Quando a concentração de um sal é menor que o produto de solubilidade, a solução é dita subsaturada e nesse sentido não ocorre processo de cristalização. Porém, quando ocorre um aumento na concentração do sal, aumento esse acima do seu produto de solubilidade, existe um segundo ponto onde a solução é caracteristicamente instável e começa o processo de cristalização. Esse ponto é chamado de **produto de formação**. A região entre o produto de solubilidade e o produto de formação é chamada de região metastável. (Figura 1.) Nessa região, o processo de cristalização *de novo* é pouco provável de ocorrer, embora o crescimento de um cristal já existente seja possível. Seguidamente ocorre o processo de **nucleação**, caracterizado pela formação da primeira estrutura do sal precipitado - o núcleo - inicialmente instável, mas que por resultado de forças intermoleculares leva à génese de grandes partículas estáveis a partir do processo designado de **agregação**. (7,10)

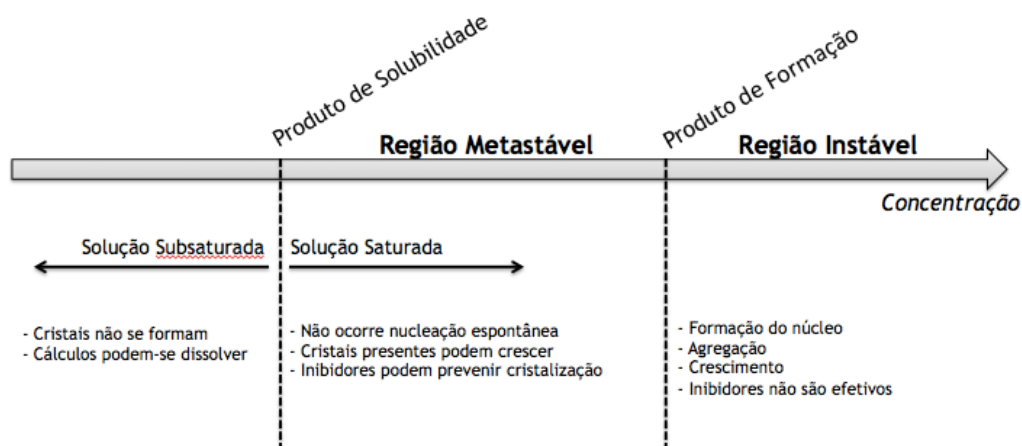


Figura 1. Estados de saturação (Figura adaptada do livro *Urologia Fundamental*, capítulo 12, Fisiopatologia e Tratamento Clínico da Litíase Urinária). (10)

Porém, é a fase de **crescimento** do sal que mais intriga a comunidade científica e que leva ao surgimento de muitas teorias que são atualmente foco de debate, sendo que as que apresentam maior concordância por parte dos especialistas são: a teoria que defende o **crescimento fixo do cálculo** tanto nos ductos de Bellini como também ligados às placas de Randall e a do **crescimento livre na solução**. (10)

Relativamente à teoria que defende o crescimento fixo dos cálculos, o local primordial dessa fixação continua a ser alvo de árduas investigações, não existindo um local único definido, não sendo ainda claro se serão as células tubulares renais ou o interstício que constituem o sítio primário. (6)

Posto isto, o modelo explicativo referente à localização fixa nos ductos de Bellini, localizados na porção terminal dos túbulos coletores, defende a formação de um núcleo no lúmen do nefrônio que irá, posteriormente, fixar-se na superfície apical do epitélio tubular. São muitos os moldes explicativos do mecanismo de fixação inicial do cristal, sendo que o mais aceite pela maioria dos autores é a existência de uma lesão celular inicial do epitélio, a qual serve de substrato de adesão, permitindo uma exposição de maior duração do cristal precipitado à (eventual) supersaturação do ultrafiltrado, tendo, deste modo, potencial para crescimento e maturação. (6,10)

A teoria que apresenta o crescimento do cálculo ligado às placas de Randall surgiu em 1940. Alexander Randall examinou cuidadosamente as papilas renais de 1154 pares de rins de cadáveres e concluiu que, em cerca de 20.5% desses rins, estava presente uma lesão singular, aparentemente subepitelial que, depois de análise com microscopia, se revelou como uma placa de sais de cálcio depositados em tecido intersticial e com uma localização

definitivamente extraluminal. Concluiu então que existe inegavelmente perda do epitélio normal da papila renal, processo ao qual se segue a ligação de cristais da urina a depósitos cristalinos intersticiais de fosfato de cálcio expostos, tendo surgido assim a denominação comum de *placa de Randall*. Com as condições propícias ao seu desenvolvimento, já mencionadas nesta dissertação, e uma “âncora” que permite a fixação e 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 gênese tem início na placa intersticial. (10)

Em jeito de conclusão, 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: certos locais da placa intersticial podem perder o seu epitélio normal, ficando expostos à urina; os cálculos aderentes crescerem e serem suportados pela placa intersticial; 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. Foram várias as investigações que surgiram posteriormente a esta descoberta de Randall e que na sua maioria reivindicaram o papel fundamental das placas anteriormente descritas na fisiopatologia desta doença. (6)

Quanto à teoria do crescimento livre dos cálculos na solução, a mesma postula 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 até ficarem retidos na porção distal dos nefrónios, obstruindo-os. Naturalmente, o mesmo poderia suceder nos pequenos cálices. (10)

Muitos foram os autores que se dedicaram à descoberta de novos processos associados à fisiopatologia desta doença. Yasui *et al.* reúne novos achados num artigo lançado em 2016, mostrando a importância de uma nova perspetiva: **o desenvolvimento de stress oxidativo e da produção de espécies reativas de oxigénio como mecanismos fortemente associados a esta patologia**. De acordo com o estudo efetuado por este autor, tudo indica que a ligação dos cristais de oxalato de cálcio às células epiteliais dos túbulos renais provoca uma lesão química nas mesmas e é esta lesão que vai desencadear uma cascata de eventos fulcrais no desenvolvimento de futuros cálculos. Essa lesão vai induzir uma ativação da oxidação pelo NADPH que por sua vez ativa a Ciclofilina D presente (responsável pela manutenção da estabilidade da membrana mitocondrial, tendo ação na alteração do potencial transmembranar). Essa ativação vai provocar uma alteração na estrutura interna das mitocôndrias das células dos túbulos, levando a um processo de desequilíbrio, o qual designamos frequentemente por **stress oxidativo**. Consequentemente, haverá destruição, vacuolização e calcificação das mitocôndrias, bem como encurtamento e destruição das

microvilosidades presentes. Este colapso mitocondrial, provocado pela ativação da Ciclofilina, vai levar à libertação da Citocroma C, que é uma importante proteína que induz o processo de apoptose pela ativação de caspases. Durante este processo, são libertadas espécies reativas de oxigénio (resultantes do metabolismo aeróbio) que ampliam ainda mais os efeitos nocivos que se fazem sentir junto de mais células tubulares que deste modo provocam ainda mais dano celular e stress oxidativo. Adicionalmente a este processo, foi associado também um aumento da expressão e síntese de Osteopontina, que reconhecidamente faz parte dos variados elementos orgânicos associados à formação da matriz constituinte dos cálculos. (Figura 2) (9)

Esta nova perspetiva, abre caminho para o grande potencial da aplicação terapêutica de antioxidantes bem como de eliminadores de radicais livres, com o objetivo de reduzir a recorrência desta patologia. Estratégias terapêuticas incidentes na inibição da Ciclofilina D e Citocroma C poderão estar na base da revolução farmacológica desta patologia, recomendações essas que serão abordadas mais à frente nesta dissertação.

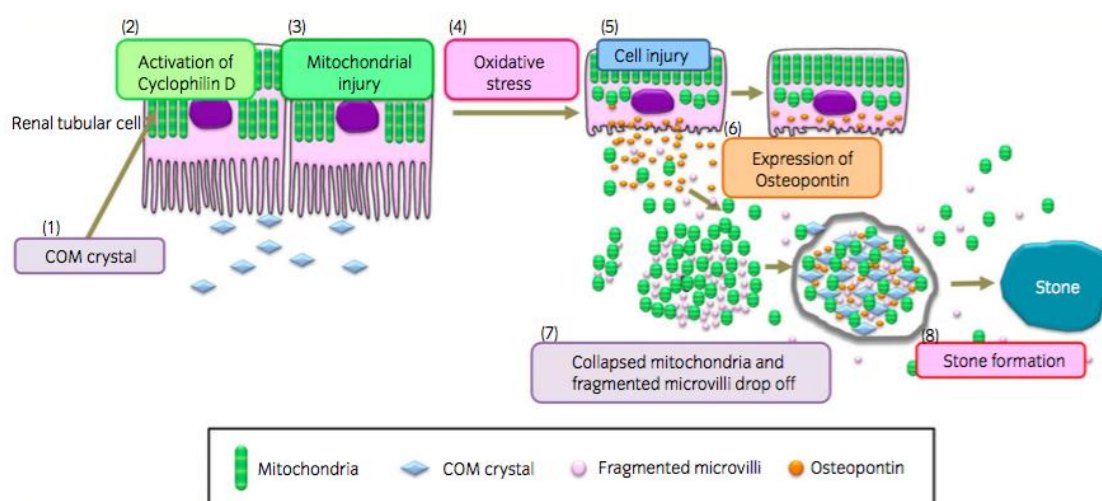


Figura 2. Via proposta para explicação da formação de cálculos renais. (Figura adaptada do artigo *Pathophysiology-based treatment of Urolithiasis*) (9)

Os cristais de oxalato de cálcio monohidratado ligam-se às células dos túbulos renais (1), ativando o complexo Ciclofilina D (2) Sequencialmente ocorre colapso mitocondrial (3) e consequentemente o processo de stress oxidativo (4). Estes eventos ativam a via de apoptose, lesão celular (5) e a expressão de Osteopontina (6). Após colapso mitocondrial a fragmentação das microvilosidades presentes na urina (7) que condensam originam cálculos renais (8).

3.2 Epidemiologia

Estima-se que a prevalência média global de vir a desenvolver patologia litiásica ao longo da vida situa-se entre 1 e 20%, variando consoante a idade, sexo, raça e localização geográfica. (4,5,6) A nefrolitíase é uma patologia altamente prevalente a nível mundial, com taxas de incidência que variam entre 7-13% na América do Norte, 5-9% na Europa e 1-5% Ásia. (11,15) Em Portugal esta percentagem situa-se nos 7%. (23)

Pesquisas recentes efetuadas pela *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), centro informático especializado que elabora pesquisas e estudos nacionais representativos que avaliam o estado de saúde e nutricional da população não institucionalizada dos EUA, detetou um aumento exponencial da prevalência desta patologia ao longo das últimas décadas. (37)

No período de 1976-1980 foi registada uma taxa de prevalência de 3,2% que aumentou para 5,2% no estudo seguinte datado entre 1988-1994 passando para 8,8% na análise mais recente feita no período de 2007-2010. Perante estes dados estatísticos, podemos concluir que houve um aumento de aproximadamente 70% na taxa de prevalência desta doença. (5,6,17,37) Este aumento constituiu um fenómeno global. Corroborado por vários estudos epidemiológicos feitos em países Europeus (Bulgária, Grécia, Itália, Macedónia, Roménia, Sérvia, Turquia, (12) Japão e Brasil), onde foi explícito o aumento na incidência e a na prevalência desta doença ao longo do tempo. (6,11)

São muitos os autores que se debruçam sobre esta questão e que tentam explicar estes valores crescentes. Um dos motivos mais frequentemente apontado é o aumento da deteção de cálculos assintomáticos através da utilização massiva de meios complementares de diagnóstico mais sofisticados, sendo a tomografia computadorizada (TC) o exemplo mais relevante. (6, 11)

É de salientar que esta patologia tem vindo a ser fortemente associada ao envelhecimento da população, ao aumento da esperança média de vida bem como a patologias de elevada prevalência na nossa sociedade (citando a título de exemplo a obesidade, hipertensão arterial e diabetes *mellitus*), fatores que podem colaborar no aumento das taxas de incidência de nefrolitíase. (37)

Porém, é importante referir que existe uma subestima das taxas supracitadas. Se, por um lado, com a ajuda dos meios complementares de diagnóstico estão a ser detetados mais cálculos assintomáticos, por outro lado, numa grande percentagem de casos, graças ao estado assintomático e à passagem espontânea dos cálculos, que não motivam o recurso aos Serviços de Saúde, não há registo da ocorrência de muitos dos episódios de nefrolitíase. De salientar ainda que muitos dos episódios de nefrolitíase, apesar de diagnosticados e tratados, não são documentados/registados, sobretudo em regiões do mundo carenciadas ou onde os registos não são considerados de suma importância. Assim, um valor verdadeiro e absoluto relativo à prevalência é difícil determinar. (5, 11)

Com efeito, é necessária a consciencialização que estamos perante uma patologia multifatorial, que acarreta custos intangíveis associados ao seu correto diagnóstico, tratamento e posterior acompanhamento. Por todas estas razões é imperativo debruçarmos exaustivamente sobre os principais fatores de risco e versatilidade desta patologia.

3.3 Etiologia dos Diferentes Tipos de Cálculos

Para melhor compreensão desta temática, os cálculos urinários podem ser classificados segundo vários parâmetros heterógenos, não havendo nenhum preconizado ou tido como *gold standard*. Entre eles, temos os que são relativos à sua composição, à etiologia de formação, ao tamanho, à localização, às características radiológicas e ao risco de recorrência. (4)

Atentando à **composição**, que constitui o pilar para um correto diagnóstico da etiologia do distúrbio metabólico adjacente, auxiliando no processo de tomada de decisões terapêuticas mais ajustadas, esta assume-se como uma das características de maior importância.

Os cálculos são habitualmente constituídos por uma mistura de substâncias, onde o componente mais comumente encontrado é o cálcio, em aproximadamente 80% dos casos. Cálculos de oxalato de cálcio são, sem dúvida, os mais frequentemente encontrados (em aproximadamente 60% dos doentes). (6) Seguindo-se os de fosfato de cálcio (apatite em 20% e brushite 2%), ácido úrico (5-10%), estruvite (2-15%) e cistina (1-2%). (14) Estes tipos de cálculos serão abordados com maior detalhe posteriormente na presente dissertação. Cálculos de xantina, 2,8-dihidroxiadenina e os associados aos fármacos são extremamente raros e, por essa razão, não vão ser abordados em pormenor. (4,8)

Foram muitos os estudos que incidiram sobre a análise referente à composição dos cálculos através de técnicas específicas como radiografia e espectrografia por infravermelhos. Tomemos como exemplo a investigação comandada por Spivacow *et al.*, que analisou um total de 8854 cálculos e concluiu que 79% eram compostos por cálcio (oxalato e fosfato), seguindo-se os de ácido úrico com uma percentagem de 16,5%, depois estruvite com 1,9% e finalmente os cálculos constituídos por cistina com um valor de 0,6%. (13)

Relativamente à **etiologia de formação**, a EAU (*European Association of Urology*) apresenta uma divisão baseada em: causas infecciosas, não infecciosas, defeitos genéticos e secundários a efeitos medicamentosos adversos. (Tabela 1.) (4)

Tabela 1. Principais tipos de cálculos de acordo com a etiologia. (Tabela adaptada de *European Association of Urology - EAU*). (4)

Etiologia não Infeciosa
Oxalato de Cálcio
Fosfato de Cálcio
Ácido Úrico
Etiologia Infeciosa
Fosfato de Magnésio
Apatite Carbonatada
Urato de Amónio
Causas Genéticas
Cistina
Xantina
2,8-dihidroxiadenina
Secundários a Fármacos

Quanto ao **tamanho**, o mesmo é habitualmente referido de acordo com o maior diâmetro ou segundo duas dimensões, sendo estratificado em grupos caso tenha: <5 mm, 5-10 mm, 10-20 mm ou mais que 20mm de maior diâmetro. (4)

Os cálculos podem ser classificados também segundo a sua **posição anatómica**, consoante a se localizem: no rim, podendo ser caliciais superiores, médios e inferiores ou piélicos (se no bacinete / pelve renal); no ureter superior, médio ou distal; e vesicais caso estejam na bexiga. (4)

As **caraterísticas radiológicas** estão dependentes do tipo de mineral que está presente na composição do cálculo pois é daí que deriva um maior ou menor grau de radiopacidade ou radiotransparência. (4) (Tabela 2)

Tabela 2. Características radiológicas de cálculos urinários. (Tabela adaptada de *European Association of Urology - EAU*). (4)

Radiopacidade Elevada	Baixa Radiopacidade	Radiotransparente
Oxalato de Cálcio Dihidratado	Fosfato de Amónia de Magnésio	Ácido Úrico
		Urato de Amónio
Oxalato de Cálcio Monohidratado	Apatite	Xantina
		2,8-dihidroxiadenina
Fosfatos de Cálcio	Cistina	Cálculos derivados de Fármacos

Quanto à classificação segundo **grupos particulares de risco**, esta divisão pode ter especial interesse pois permite a identificação de determinadas condições específicas consideradas de elevado risco de formação de cálculos. (4,35)

Tabela 3. Grupos particulares de elevado risco de formação de cálculos. (Tabela adaptada de *European Association of Urology - EAU*). (4)

Fatores de Risco Generalizados
Início precoce da doença <25 anos (especialmente em crianças e adolescentes)
História familiar
Cálculos de Brushite
Cálculos de Ácido Úrico
Cálculos de Infecção
Rim único funcionante (prevenção da recorrência é muito importante)
Patologias associadas à formação de cálculos
Hiperparatiroidismo
Síndrome Metabólica
Nefrocalcinose
Doença Renal Poliquística
Patologias Gastrointestinais (bypass jejunoileal; ressecção intestinal; doença de Crohn; síndromes de malabsorção; hiperoxalúria entérica; cirurgia bariátrica)
Sarcoidose
Lesão medular, bexiga neurogénica
Alterações genéticas associadas à formação de cálculos
Cistinúria (A, B e AB)
Hiperoxalúria Primária
Acidose Tubular Renal
2,8- Dihidroxiadeninuria
Xantinúria
Síndrome Lesch-Nyhan
Fibrose Quística
Fármacos (Sulfonamidas; Triamtereno; Indinavir)
Alterações anatómicas associadas à formação de cálculos
Ectasia tubular (Rim esponjoso medular)
Obstrução da junção pielouretérica
Divertículo calicial/ cisto calicial
Estenose ureteral
Refluxo vesicoureterico
Rim em ferradura
Ureterocele
Fatores Ambientais
Exposição crónica ao chumbo

Capítulo 4. Fatores de Risco Específicos

4.1 Fatores de Risco Biológicos

4.1.1 Idade

A incidência desta patologia varia de acordo com a idade, apresentando uma baixa incidência durante a infância e idades mais avançadas, ou seja, nos dois extremos etários. Foi documentado um pico de incidência desde a quarta até à sexta década de vida. (6, 11)

Um fator importante a considerar relativamente à idade é a noção básica que o conceito de incidência e prevalência constituem duas entidades diferentes. Enquanto que a primeira representa a percentagem correspondente ao aparecimento de novos cálculos, a segunda retrata a existência de qualquer cálculo durante um determinado período de tempo.

Clarificados tais conceitos, é de referir que a prevalência desta patologia aumenta com a idade, isto é, numa população mais envelhecida verifica-se uma taxa de prevalência mais elevada, contudo, a taxa de incidência em pessoas com mais idade é idêntica a uma população de faixas etárias mais jovens. (11)

Tomemos como exemplo um caso estudado no Japão, em que a prevalência desta patologia em 1965 foi de 4,7% e 2,1% em homens e mulheres, respetivamente. No entanto, em 2005 aumentou para 15,1% e 6,8%. Durante o mesmo período de tempo, avaliou-se a prevalência na população idosa, verificando-se um aumento de 9,7% para 27,9% no período decorrente ente 1965 e 2005, corroborando uma associação forte entre estes fatores. (11)

Lieske *et al.*, denotaram um pico de incidência entre os 60 e os 69 anos nos homens. Esta incidência permanecia maioritariamente semelhante junto do sexo feminino na faixa etária entre os 20 e os 70 anos, porém, ainda no sexo feminino, verificou-se um ligeiro aumento destas taxas entre os 30 e os 39 anos e os 60 aos 69 anos. Neste último caso foi associada ao início da menopausa, onde fisiologicamente ocorre uma descida dos valores dos estrogénios. Esta hormona foi amplamente associada a efeitos protetores relativamente a esta doença, tendo sido estudada por vários autores que corroboraram uma diminuição na concentração de oxalato de cálcio urinário nas mulheres em idade fértil comparativamente aos homens. (6)

Existem vários estudos que apoiam a predileção desta patologia junto da população ativa e trabalhadora, e pensa-se que o aumento da incidência nesta faixa etária possa estar relacionado com os hábitos dietéticos, atividade profissional e mudanças relacionadas com o estilo de vida. (11,37)

Importa referir ainda que a composição dos cálculos difere consoante o grupo etário em questão. Segundo um estudo realizado por *Daudon et al.*, os cálculos de oxalato de cálcio dihidratado são os mais comumente encontrados nas populações mais jovens, em ambos os sexos. Na Europa, a composição dos cálculos varia consoante a idade alvo e o género. Ainda neste estudo, verificou-se que os cálculos de oxalato de cálcio foram cinco vezes mais comuns

em idades jovens comparativamente às mais avançadas. Porém esse composto diminuiu entre 3 a 5% por cada década entre os 20 e os 80 anos. O oxalato de cálcio atingiu o seu pico de incidência, como constituinte principal dos cálculos analisados, entre os 40 e os 70 anos. Mais especificamente, cálculos de fosfato de cálcio foram documentados em pacientes do sexo feminino com idades compreendidas entre os 20 e os 29 anos (35% dos cálculos eram compostos principalmente por apatite). Por sua vez os cálculos de infecção foram encontrados predominantemente nos dois extremos de vida (crianças e idosos). (11)

4.1.2 Sexo

Ao longo do século, documentou-se uma predominância persistente patologia litiásica junto do sexo masculino comparativamente ao feminino.(11) Após uma análise cuidada de vários indicadores, incluindo internamentos hospitalares, consultas em contexto ambulatório bem como recorrência ao serviço de urgência, Pearl *et al.* concluiu que os homens foram duas a três vezes mais afetados do que as mulheres. (6) Porém, pesquisas recentes sugerem que essa diferença na incidência desta condição entre o sexo masculino e feminino esteja a diminuir drasticamente. (5,6,11) Em Portugal, um estudo feito em 2004, demonstrou uma particularidade, esta patologia afetava ambos os sexos em proporções similares. (23)

Nos Estados Unidos da América (EUA), um estudo baseado em dados estatísticos retirados da *National Inpatient Sample*, centro que constitui uma das maiores bases de dados contendo informação correspondente a mais de 7 milhões de pacientes que foram submetidos a processo de internamento, concluiu que a taxa de internamento por diagnóstico de cálculos renais aumentou apenas 1,6% de 1997 até 2002. Contudo, a percentagem de mulheres internadas com esta patologia aumentou em 17% enquanto a taxa relativa aos homens diminuiu 8,1% no mesmo intervalo de tempo. (6,11) Também *Penniston et al.* se debruçaram sobre este fenómeno, concluindo que ocorreu uma diminuição do rácio entre o sexo masculino:feminino de 1,4 em 1992 para 1,0 em 2008. (6) Segundo dados da plataforma NHANES, já referida nesta dissertação, existe um declínio neste rácio, de 1,75 (1976 a 1980) para 1,54 (1988 a 1994), finalizando com 1,49 na pesquisa mais recentemente efetuada em 2007-2010, revelando uma prevalência de 10,6% nos homens e 7,1% nas mulheres. É de notar que é um valor bastante inferior comparativamente ao reportado na primeira investigação datada em 1970. (6, 37)

Podemos assim afirmar que a diferença que se fazia sentir relativamente à incidência desta patologia entre o sexo masculino e o sexo feminino se encontra a diminuir, apresentando uma tendência claramente decrescente, conforme aferido pelos rácios acima referidos.

Muitos foram os estudos que tentaram justificar o aumento desta patologia junto do sexo feminino, mas os resultados de tais investigações foram, geralmente, inconclusivos.

Prevalece a ideia de que o aumento de patologias crônicas associadas à alteração da dieta e dos estilos de vida, como obesidade, hipertensão e diabetes tenha um impacto preponderante neste novo achado epidemiológico. (5, 11,37)

4.1.3 Raça / Etnia

Foram documentadas discrepâncias raciais/étnicas na incidência desta patologia. De acordo com o conjunto de dados mais recente da NHANES, os hispânicos e negros não hispânicos mostraram-se significativamente menos propensos a relatar um histórico de doença de cálculos comparativamente com os caucasianos (6,37)

Nos EUA e no Brasil foi relatado um rácio de incidência de cálculos renais caucasianos:negros de 4:1.(14) Apesar desta patologia afetar maioritariamente indivíduos de raça caucasiana, fato amplamente estudado e confirmado por vários autores, as diferenças que se fazem sentir junto dos valores de incidência e prevalência não podem ser explicadas simplesmente por fatores raciais inatos. (14)

Na verdade, houve um aumento significativo na prevalência de urolitíase nos indivíduos de raça afro-americana a partir do momento em que adotaram hábitos alimentares típicos dos caucasianos. (14) *Maloney* e colegas (2005) observaram uma notável similaridade relativamente às anormalidades metabólicas encontradas junto dos formadores de cálculos de raça caucasiana e não caucasiana da mesma região geográfica. Embora essas anormalidades diferissem ligeiramente, foi fortemente sugerido que os fatores dietéticos, bem como outros fatores ambientais, pudessem superar a contribuição da raça na determinação do risco de desenvolvimento desta patologia. (6)

4.2 Fatores de Risco Relativos à Hereditariedade Genética e História Familiar

Atentando à patologia litiásica do trato urinário, está claro para a comunidade científica que a mesma é, na maioria das vezes, resultante da interação complexa de fatores hereditários e ambientais. (9,11) Embora a existência de uma mutação genética isolada seja frequentemente considerada como parte do diagnóstico diferencial destes doentes, isso apenas acontece numa percentagem reduzida de casos. Nesse seguimento, tomemos como exemplo, a cistinúria e a hiperoxalúria primária, patologias com hereditariedade autossômica recessiva que foram associadas à formação de cálculos urinários. (14)

A acidose tubular renal, a doença de Dent, a deficiência de adenina fosforribosiltransferase (APRT), o déficit de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase (HPRT), hipomagnesémia familiar e nefrocalcinose, são formas monogénicas caracterizadas

por fenômenos mais graves de comprometimento progressivo da função renal provocadas por alteração funcional do transportador, canal e recetor no túbulo renal e em outros epitélios não renais, têm sido reconhecidas como responsáveis por esses fenótipos. (11) No entanto, todas essas condições são raras e provavelmente representam menos de 2% dos cálculos renais. (14)

Estudos demonstraram que a existência de história familiar de urolitíase aumenta 2,57 vezes o risco relativo junto dos indivíduos do sexo masculino. (9,19) Além disso, a taxa de concordância da doença em gêmeos monozigóticos é maior em comparação com heterozigóticos (32,4% vs 17,3%). (9,19)

A identificação de uma possível predisposição genética pode levar a novas estratégias de prevenção bem como terapêuticas mais eficazmente direcionadas. Para esse fim, estudos de identificação genômica com respetiva análise de sequências completas de DNA, têm sido amplamente utilizados para que, deste modo, seja possível detetar mutações, variantes e polimorfismos associados a cada nucleótido (SNP). (9)

Em virtude disso, uma meta-análise recente que englobava 30 artigos e uma análise de aproximadamente 20 genes, demonstrou a existência de 42 polimorfismos nucleótidos que foram amplamente correlacionados com o aumento do risco de formação de cálculos. Variantes genéticas essas que, na sua maioria, provocaram alterações funcionais localizadas na matriz, na regulação de cálcio e fosfato, na concentração e constituição urinária, bem como no processo de stress oxidativo, anteriormente já explicado na presente dissertação. (19, Tabela 4.)

Concluindo, fatores genéticos podem explicar a existência de uma predisposição residual para a formação de cálculos, no entanto, não é apenas isso que irá definir a expressão fenotípica desta patologia. Isto é, a existência de cálculos é resultante da interação complexa de vários fatores biológicos, ambientais e dietéticos, tendo estes um papel preponderante no aparecimento dos cálculos. (19)

Tabela 4. Genes estudados e relacionados com a urolitíase entre o período de 2007-2017 (Tabela adaptada do artigo *Genetic Risk Factors for Idiopathic Urolithiasis*, 19)

Function	Gene (Coded protein)	Locus	SNP, variant	Region	Cases/controls(n)	origin	Year [ref.]	
Calcium stone Stone matrix	SPP1 (osteopontin)	4p22.1	144 and 145	promoter	126/214	Japan	2007 [13]	
			T-593A	promoter	121/100	Turkey	2010 [16]	
			rs1126616	exon 7	121/100	Turkey	2010 [16]	
			rs17524488	promoter	249/247	Taiwan	2010 [14]	
			c.240T>C	exon 6	65/50	Turkey	2012 [17]	
			c.708C>T	exon 7	65/50	Turkey	2012 [17]	
Calcium regulation	CASR (calcium-sensing receptor)	3q13.33-q21.1	rs1042636	promoter	230/250	China	2016 [15]	
			rs1801725	exon 7	99/107, 115/141, 200/200	Iran, Italy, India	2010 [21], 2014 [22], 2015 [18]	
			E1011Q	exon 7	99/107	Iran	2010 [21]	
			rs6776158	promoter 1	165/208	Italy	2013 [19]	
	CLDN14 (claudin 14)	21q22.13	rs1501899	promoter 1	155/141	Italy	2014 [22]	
			rs219780	intron 1	200/200	India	2015 [18]	
	ORAI1 (calcium release-activated calcium modulator)	12q24.31	rs219778	intron 1	200/200	India	2015 [18]	
			rs12313273	intron 1	136/500	China	2011 [25]	
	Phosphate (and calcium) regulation	VDR (vitamin D receptor)	12q12-14	rs2228570	start codon	106/109	Iran	2012 [27]
				rs1544410	intron 8	98/70	Turkey	2016 [28]
KL (klotho)		13q13.1	G395A	promoter	108/51	Turkey	2011 [29]	
			rs3752472	exon 3	426/282	China	2013 [30]	
NHERF1 (sodium-hydrogen antiporter 3 regulator 1)		17q25.1	L110V	exon 1	92/63	France	2008 [31]	
			R153Q	exon 2	92/63	France	2008 [31]	
FGF23 (fibroblast growth factor 23)		12p13.32	E225K	exon 3	92/63	France	2008 [31]	
			rs7955866	exon 3	106/87	Italy	2012 [32]	
Urinary inhibitor of stone formation	SLC13A2 (Na ⁺ /dicarboxylate cotransporter-1)	17q11.2	3'UTR+18C>T	3'UTR	105/101	Iran	2013 [33]	
			rs72570683	intron 1	105/101	Iran	2013 [33]	
			rs3214144	intron 1	105/101	Iran	2013 [33]	
			1550V	exon 12	105/107	Japan	2007 [34]	
Anti-inflammatory and -oxidative stress	F2 (prothrombin)	11p11.2	rs5896	exon 6	216/216	Thailand	2012 [35]	
			IL-RN VNTR (interleukin 1 receptor antagonist)	intron 2	65/85	Turkey	2013 [36]	
Uric acid stone	PON 1 (paraoxonase-1)	7q21.3	rs854560		158/138	Turkey	2016 [37]	
			CARD8 (caspase recruitment domain family member 8)	exon 5	396/403	China	2015 [39]	
Atazanavir containing stone	UGT1A1 (UDP glucuronosyltransferase family 1 member A1)	2q37.1	rs10929303	exon 5	31/47	Japan	2014 [41]	
			rs1042640	exon 5	31/47	Japan	2014 [41]	
			rs8330	exon 5	31/47	Japan	2014 [41]	

4.3 Fatores de Risco Ambientais

4.3.1 Localização Geográfica (Um Olhar Sobre o Mundo)

A probabilidade global de um indivíduo vir a formar cálculos varia consoante as diferentes partes do mundo. O risco de desenvolver litíase urinária em adultos parece ser maior no hemisfério ocidental (5-9% na Europa, 12% no Canadá, 13-15% nos EUA) do que no hemisfério oriental (1-5%), embora riscos mais elevados tenham sido relatados em alguns países asiáticos, como a Arábia Saudita (20,1%). Mesmo dentro de um determinado país, a incidência pode ter uma variação drástica. (11)

A relação entre a urolitíase e a variação da mesma consoante a região geográfica é um dos fatores extrínsecos mais amplamente estudados. (15)

Um importante estudo epidemiológico efetuado nos EUA, a partir da análise de dados referentes ao *Cancer Prevention Study II*, estabeleceu o conceito de “stone belt” norte-americano, tendo detetado uma tendência crescente da prevalência desta doença, com um deslocamento típico de Norte para Sul e de Oeste para Este, segundo os estados membro, sendo esta patologia mais comum na região do sudeste do país. (Figura 3.) (11-15)



Figura 3. “Stone belt” Norte-Americano. (14)

Um fenómeno semelhante ao “stone belt” Norte-Americano foi descrito também na região Afro-Asiática, estendendo-se desde o Sudão até à Tailândia, Indonésia e terminando nas Filipinas (Figura 3). Nesta área do mundo, julga-se que a grande prevalência de urolitíase seja determinada pelo elevado número de casos de consanguinidade, e que podem atingir valores tão altos como 72% da população total, de acordo com estudos recentes. (14) De fato, vários estudos referentes ao nordeste da Tailândia confirmaram a alta prevalência de distúrbios metabólicos endémicos, como a acidose tubular renal (ATR) e estados de hipocitratúria na população. (14)

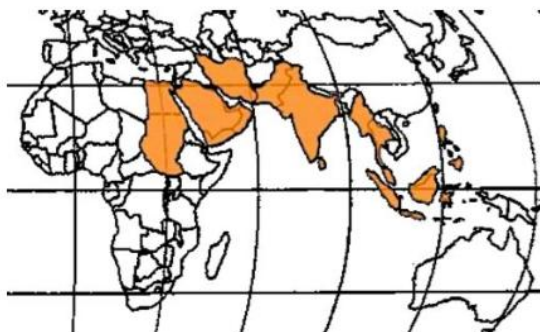


Figura 4. “Stone belt” da Região Afro-asiática. (14)

Existem também algumas populações com características únicas e que estão predispostas à formação de cálculos, como por exemplo, as populações de Hmong (originárias do planalto do Lao) e a província de Hubei, na China, entrando em contraste com o resto do país. Outras populações demonstraram uma rápida progressão patológica, como em Kerala (Sul da Índia), onde a incidência duplicou num período de 40 anos, tanto nos homens como nas mulheres. (11) Um estudo epidemiológico feito por *Asper* revelou que as características da litíase presente na Ásia durante o século vinte em muito se assemelham ao padrão da mesma doença presente no século dezanove na Europa. Esta analogia foi demonstrada segundo a análise de parâmetros, tais como a idade, o rácio entre o género masculino e feminino e a localização e composição do cálculo. (14)

A avaliação dos fatores metabólicos e urinários bem como a análise do cálculo revelam variações interessantes de país para país. A hipercalcúria é comum nos EUA, mas é rara na Tailândia e no sul da Ásia. A hiperoxalúria é comum na Malásia, com taxas de 25-29% na Índia, e de apenas 1,3% na Tailândia. (11)

Porém, serão necessários mais esforços para melhorar a compreensão da variação regional da doença e da prevalência da nefrolitíase em países com populações elevadas, mas com um nível literário relativamente escasso (China e Índia), a fim de melhorar a recomendação individualizada com base em fatores de risco de diferentes locais que comportam variações no que respeita a temperatura, dieta e genética. (11)

Por fim, importa salientar que a variação na incidência e prevalência é influenciada por muitos outros fatores associados à localização geográfica, com diferentes magnitudes e que geram variabilidade na incidência desta patologia. Exemplos destes fatores são: a variação sazonal da temperatura, precipitação, altitude, poluição, entre outros, os quais interagem uns com os outros de formas complexas, tema abordado com mais detalhe adiante.

4.3.2 Clima

Muitos investigadores tentaram interpretar os mapas que demonstraram o fenómeno de “*stone belt*” com o intuito de perceber quais os fatores ambientais que contribuiriam para esse padrão geográfico e, com base nisso, chegaram à conclusão que as regiões que apresentavam temperaturas mais elevadas estavam extrinsecamente relacionadas com maior risco de desenvolvimento desta patologia. (14)

Definitivamente, postulou-se que, juntamente com o aumento da temperatura efetivamente ocorre um aumento de perdas insensíveis de fluidos durante a transpiração, o que levava a um estado de desidratação, diminuição do volume urinário compensatório, aumento da concentração da urina e deste modo, à supersaturação da mesma. (15) Foram muitos os estudos feitos em vários países que apoiaram e comprovaram o efeito agravante que o aumento da temperatura tem na incidência desta patologia. Sendo o mais recente estudo elaborado por *Geraghty et al.* em 2017, envolvendo uma revisão bibliográfica aprofundada de aproximadamente 59 estudos originários do Reino Unido, Coreia do Sul, Estados Unidos da América, Arábia Saudita, Itália, Espanha, Taiwan, Japão e Nova Zelândia em que mais uma vez salientou a magnitude da existência de uma tendência sazonal, “*stone season*”, caracterizada por um pico da mesma durante os meses de maior calor, nomeadamente entre Julho e Setembro, seguido por um acentuado declínio em Outubro. (6,11, 14, 16)

Um outro estudo averiguou a influência da temperatura sob alguns constituintes metabólicos da urina e a sua conseqüente influência na litíase. Foi comprovado que temperaturas mais elevadas estão associadas mais frequentemente a alterações, como diminuição do pH urinário, com aumento do *gap* aniónico sérico. (18)

A importância crescente de explicar a variação geográfica segundo as alterações climáticas suscitou especial interesse junto de *Brikowski et al.* que executaram o seu trabalho com o objetivo de antever o efeito resultante do aquecimento global na incidência de litíase urinária. Os autores estimam que irá existir um deslocamento e expansão das áreas com maior risco de formação de cálculos, com uma percentagem de risco associado de 40% em 2000, 56% até 2050, e que aumentará para 70% até 2095. (11, 17)

Concluíram também que o aumento da temperatura média anual, devido ao aquecimento global, poderá levar ao aparecimento de 1,6 a 2,2 milhões de novos casos de cálculos até 2050, estimativa essa associada a um aumento de 25% dos custos associados. (15,17)

Analisaram adicionalmente o padrão geográfico “*stone belt*” norte-americano e estimaram que irá existir uma expansão para norte do mesmo (**Figura 5.**)

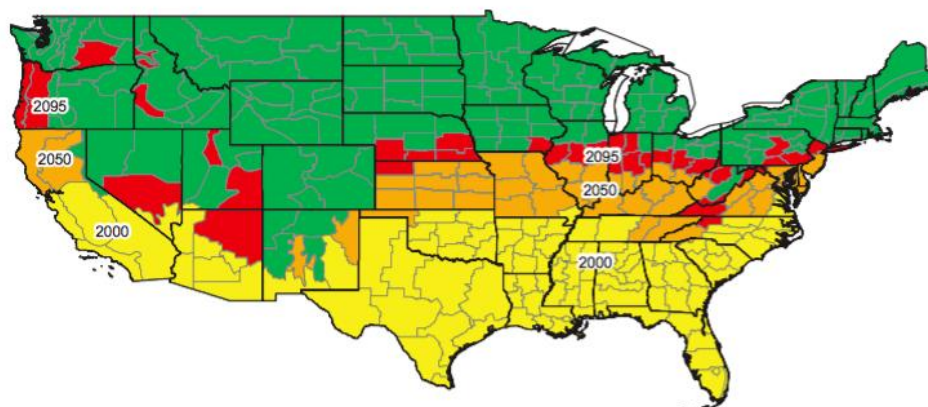


Figura 5. Previsão da expansão da região “stone-belt” Norte-Americana, nos anos 2000 (região a amarelo), 2050 (região a cor-de-laranja) e 2095 (região a vermelho). (Figura adaptada do artigo *Climate-related in prevalence of urolithiasis in the United States*) (17)

Porém, se o valor da temperatura ambiental fosse o único fator que influenciasse a variação na incidência geográfica acima documentada, regiões que partilhassem semelhanças no valor térmico anual apresentariam o mesmo risco. Tomemos como exemplo o Sudoeste Americano que deveria ter uma prevalência semelhante ao Sudeste. Contudo, importa salientar que existem diferenças ambientais e climáticas importantes entre estas regiões, mais especificamente, o Sudeste tem maiores taxas de precipitação enquanto que uma maioria do Sudoeste apresenta um clima deserto árido. (11) E foi este fato que motivou Dallas Kai *et al.*, a efetuar um estudo que permitisse testar variáveis como a temperatura e a precipitação, bem como a importância do clima e a sua correlação com a elaboração de procedimentos cirúrgicos urológicos associados a esta patologia. (15) Durante o período de 2010-2012, aproximadamente 63.994 pacientes provenientes de 58 condados da Califórnia foram submetidos a 81.861 procedimentos cirúrgicos associados a esta patologia. A idade média dos pacientes foi de 54,1 anos e foi detetada uma predominância do sexo masculino (56%). A raça Caucasiana foi a mais afetada (65,5%), seguindo-se a Hispânica (17,6%), a Asiática (8,6%) e finalmente a raça negra (3,4%). (15) O presente estudo concluiu que o aumento do valor de precipitação anual, bem como a elevação da temperatura média, correlacionaram-se de forma independente com o aumento da realização de técnicas cirúrgicas relacionadas com a litíase. Esta mesma associação persistiu após padronização de fatores como, idade, sexo, prevalência de obesidade e diabetes *mellitus*.

Os autores reiteraram que estes dois fatores em conjunto, precipitação e temperatura, explicam mais de um terço da variação geográfica referente a esta patologia e incidem na importância que estes fatores podem vir a ter no desenvolvimento de políticas e recursos adicionais para a prevenção da mesma. (15)

4.3.3 Fatores de Risco Ocupacionais

A história ocupacional é considerada um componente importante na avaliação dos pacientes formadores de cálculos. O risco associado inclui atividades onde haja forte exposição ao calor, condição essa que leva a estados de desidratação, consequentemente menor produção de urina e deste modo, aumento da suscetibilidade à formação de cálculos. Certas profissões, como as siderúrgicas, metalúrgicas e fabricantes de vidro têm sido amplamente associadas ao aumento da incidência desta patologia. (11)

Estudos recentes sugerem que a exposição ocupacional direta a substâncias tóxicas também pode predispor à formação de cálculos. Note-se o cádmio, um agente nefrotóxico bem conhecido, tal como o ácido oxálico, presente nas tintas, têm sido sugeridos como exemplos de substâncias potencialmente responsáveis por uma maior prevalência junto dos soldadores e pintores em aerossóis. (11)

Além disso, um outro estudo recente forneceu evidências de que a exposição ocupacional ao trimetiltin, um subproduto resultante da degradação do plástico, o qual é conhecido por inibir a atividade da H⁺/K⁺ ATPase das células renais intercaladas, altera o pH urinário, diminuindo-o. (11)

Capítulo 5. A Importância da Dieta na Litíase Renal

Observações epidemiológicas recentes não deixam dúvidas quanto ao papel *major* que a dieta desempenha nesta patologia. (14) Numerosos estudos demonstraram a influência que os fatores dietéticos têm na alteração da composição da urina, promovendo o aparecimento de anomalias metabólicas associadas ao aumento da incidência desta patologia. (20)

Muitos autores consideram que a dieta é o elemento chave e que a modificação dos hábitos dietéticos é uma abordagem tentadora por se demonstrar mais segura e económica e que permite uma diminuição do risco litogénico e sua consequente prevenção. (21)

Seguidamente serão abordados alguns dos componentes dietéticos que estão mais relacionados com o desenvolvimento de litíase por aumentar o risco metabólico associado.

5.1 Fatores de Risco Dietéticos Específicos Consoante o Tipo de Distúrbio Metabólico Associado

5.1.1 Cálcio

A supersaturação da urina com sais de cálcio constitui a força motriz para a sua cristalização e posterior formação de cálculos constituídos por esse componente. (20,21) A **hipercalcúria**, definida como uma excreção de cálcio superior a 5 mmol/dia (200 mg/dia ou > 4 mg/kg/dia), foi identificada como o principal fator de risco na formação de cálculos compostos por cálcio, deste modo, constitui a disfunção metabólica mais frequentemente encontrada, em aproximadamente 30 a 60% dos pacientes. (20,21,23)

Podemos considerar, relativamente ao processo fisiopatológico que visa explicar este distúrbio, que existem três tipos, dependendo da localização do defeito relativo ao transporte de cálcio. Assim, se o mesmo ocorrer a nível gastrointestinal, tratar-se-á de uma hipercalcúria absorptiva; caso a alteração do transporte seja no rim, consideramos hipercalcúria renal ou excretora e se for relativa ao osso, denominaremos como reabsortiva. (8,21)

A associação entre a ingestão dietética de cálcio e o risco de formação de cálculos é complexa. E com vista a esclarecer esta intrínseca relação, um *randomized controlled trial* (RCT) contou com a participação de 120 indivíduos do sexo masculino, todos com antecedentes de patologia litíásica. Posteriormente foram divididos em dois grupos e, durante cinco anos, seguiram planos dietéticos completamente distintos. O primeiro grupo apresentava um consumo diário restrito de cálcio (400 mg). A alimentação do segundo grupo era caracterizada por uma ingestão normal de cálcio (1200 mg) bem como por uma redução da

quantidade de proteína animal, sal e oxalato. Concluiu-se que, a percentagem de indivíduos com recidiva da doença era significativamente superior no grupo com ingestão diminuída de cálcio comparativamente com o outro (38,3% vs. 20%). Trata-se de um achado relevante porque embora o declínio do cálcio urinário tenha sido semelhante nos dois grupos, o valor de oxalato urinário era superior naqueles com dieta restritiva de cálcio. (21) Isto leva-nos a outro tópico fundamental quando falamos no cálcio. Uma conclusão lógica e esperada seria a de que uma redução da ingestão de cálcio provocaria uma diminuição do seu valor a nível urinário e com isto uma redução no risco de recorrência, mas isso não se verificou, tal como o estudo comprovou.

A razão apontada para tal foi que, em condições normais, existe uma interação entre o cálcio e o oxalato, no lúmen intestinal, durante a qual o cálcio se liga ao oxalato para formar um complexo insolúvel que é excretado nas fezes. (21) Uma redução dietética de cálcio parece reduzir a precipitação de oxalato no intestino e conseqüentemente torna o oxalato livre mais disponível para a absorção passiva no intestino grosso, resultando assim, num incremento da excreção urinária de oxalato. (21,22) Estudos recentes apontam para possíveis alterações do risco de litíase dependendo da origem do cálcio. Fontes não dietéticas, como por exemplo, a utilização de suplementação cálcica, parecem estar associadas ao aumento do risco de litíase, apesar de não existirem estudos que comprovem esta teoria. (20) Kozyrakis *et al.*, analisou dados mais recentes e concluiu que os suplementos de cálcio em associação com o tratamento anti-osteoporótico, não criavam predisposição para a litíase em mulheres osteoporóticas e homens idosos não osteoporóticos. Contrariamente ao que foi referido anteriormente e em relação a mulheres jovens e pós-menopáusicas sem osteoporose, os suplementos parecem aumentar a suscetibilidade para a formação de cálculos urinários quando tomados por longos períodos de tempo. (24)

Com base na evidencia científica é recomendado que os formadores recorrentes de cálculos constituídos por cálcio devam consumir quantidades diárias entre os 1000-1200 mg de cálcio dietético. Quanto ao uso de suplementação, a mesma só é aconselhada em casos restritos e deve ser ingerida aquando das refeições.

5.1.2 Oxalato

Alterações a nível deste ião incidem sob estados de **hiperoxalúria**, que é definida como a excreção urinária de oxalato superior a 0,5-1 mmol/dia (45-90 mg/dia) e parece estar associada mais frequentemente à formação de cálculos de oxalato de cálcio por aumentar a concentração desses componentes na urina. Alguns autores defendem que esta disfunção constitui umas das principais causas de litíase urinária sendo a sua origem multifatorial, dependendo de distúrbios genéticos (hiperoxalúria primária), da ingestão dietética de cálcio e oxalato, da integridade anatómica e funcional do trato gastrointestinal e da presença de uma bactéria que degrada o oxalato. (21)

A hiperoxalúria primária tipo 1 é a condição genética mais comum associada à insuficiência renal, e deve-se a mutações genéticas que alteram a componente enzimática da via do metabolismo do oxalato, levando a concentrações marcadamente altas do ião na urina. Porém, esta patologia é pouco frequente. (22) A restrição do consumo de oxalato é aconselhada em qualquer tipo de hiperoxalúria primária. (21)

No que concerne ao aumento da ingestão de oxalato, 90% do oxalato ingerido liga-se ao cálcio no intestino delgado e esse complexo é excretado nas fezes. Apenas 10% é absorvido no cólon e excretado na urina. (31) Dependendo assim da quantidade de cálcio ingerido, o oxalato dietético pode contribuir para até 50% da quantidade deste sal na urina. (21) Não obstante, nenhum estudo comprovou esta associação, nem nenhuma avaliação científica foi feita com o objetivo de estudar o efeito direto relacionado com a baixa ingestão de oxalato e a consequente diminuição da formação de cálculos. (22) Todavia, pacientes com cálculos de oxalato que apresentem níveis aumentados desse sal na urina são aconselhados a reduzir a ingestão de alimentos ricos em oxalato.

Esta anomalia metabólica pode ser também resultante de uma alteração a nível da má absorção entérica de ácidos gordos e sais biliares, que consequentemente originam a sua acumulação no intestino, aumentando a ligação dessas gorduras ao cálcio existente e reduzindo, por sua vez, a formação de complexos de cálcio-oxalato o que permite indiretamente um aumento da concentração de oxalato livre disponível para ser absorvido entericamente. Esta hiperoxalúria entérica é maioritariamente causada por estados de diarreia crónica secundária a processos de ressecção intestinal ou condições associadas a má-absorção intestinal. (21) Neste tipo de patologia associada, as recomendações dietéticas incidem na ingestão reduzida e restrita de gorduras bem como de alimentos ricos em oxalato. (21)

Investigações recentes sugerem que, a formação de cálculos de oxalato parece estar também associada à colonização do intestino pela bactéria anaeróbia Gram negativa, *Oxalobacter formigenes*, bactéria essa que utiliza o oxalato como substrato único e é responsável pela metabolização do mesmo em dióxido de carbono, fazendo parte da flora intestinal saprófita (21) Estudos referem que indivíduos colonizados por este microrganismo obrigatório têm menos probabilidade de virem a desenvolver litíase, por existir aumento da degradação do sal e por isso, menor concentração do mesmo na urina. (21)

Todavia estudos recentes mostraram resultados contraditórios, apesar de se ter encontrado uma relação fortemente inversa entre a percentagem de indivíduos colonizados e o risco de recorrência desta patologia, os níveis de oxalato urinário mostraram-se francamente semelhantes independentemente do estado de colonização. (22) Outros fatores dietéticos ligados a níveis mais altos de oxalato urinário são açafraão, sumo de arandos e vitamina C. Estudos metabólicos mostraram um aumento na excreção urinária de oxalato com suplementação de vitamina C, dado que o ácido ascórbico é metabolizado em oxalato. Estudos epidemiológicos mostraram ainda que a ingestão de vitamina C está associada a um aumento do risco de formação de cálculos. (21,31)

5.1.3 Citrato

O efeito do citrato urinário como potente inibidor da formação de cálculos está bem definido. (4) A **hipocitratúria**, pode ser definida como a excreção urinária de citrato inferior a 1,7 mmol/dia nos homens e 1,9 mmol/dia nas mulheres (326 mg/dia e 365 mg/dia). A excreção diária de citrato parece estar diminuída em pacientes com litíase comparativamente a indivíduos saudáveis. Alguns autores defendem que, o citrato urinário, exerce um efeito protetor e inibitório devido à sua capacidade de ligação com o cálcio, formando complexos, diminuindo deste modo a sua concentração ionizada e permitindo a inibição de mecanismos como cristalização e agregação. (20,32)

A excreção de citrato renal é modulada principalmente pelo equilíbrio ácido-base sistêmico, sendo que o principal determinante do estado de citratúria é o **pH intracelular**. Em casos de acidose, o citrato urinário é reabsorvido, o que provoca uma diminuição da sua excreção a nível urinário. Como se pode verificar, condições clínicas como acidose tubular renal distal, estados diarreicos crónicos e toma de fármacos (como inibidores da anidrase carbónica) causam acidose metabólica e por isso promovem a hipocitratúria. (21)

Em geral, frutas e hortaliças têm um alto conteúdo alcalino e conferem uma resposta citratúrica. Uma variedade de sumos cítricos têm sido investigados em pequenos estudos metabólicos para avaliar o seu efeito sobre o citrato urinário. Concluiu-se que, o sumo de laranja mostrou um efeito mais consistente devido ao seu alto conteúdo de citrato de potássio. Embora o sumo de uva tenha resultado num aumento modesto no citrato urinário, o efeito de maior relevância foi o aumento do oxalato urinário. O efeito da limonada é controverso, uma vez que alguns estudos mostram um aumento do citrato urinário e outros não. (20,38)

De notar que não houve nenhum estudo RCT cujo objetivo primário fosse a avaliação relacional entre a ingestão destes sumos e a taxa de recorrência de cálculos. (21) Estudos epidemiológicos têm mostrado que pessoas que adotam hábitos alimentares muito semelhantes à dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), rica em frutas e vegetais, têm uma taxa reduzida de cálculos renais. Num estudo transversal englobando um total de 3426 pessoas, com e sem história de litíase, concluiu-se que a excreção de citrato urinário na urina 24 horas foi 16% maior no grupo cuja dieta era semelhante à dieta DASH. Além disso, em todos os cortes, o pH urinário e o potássio foram mais elevados, confirmando assim o potencial benefício de uma dieta rica em frutas e vegetais. (38)

A citratúria foi inversamente relacionada com estados de hipertensão prevalente em mulheres e homens, independentemente da idade. O mesmo estudo conclui deste modo que, baixos níveis de citrato urinário podem contribuir para o agravamento da hipertensão bem como para o aparecimento de patologia renal litiásica. (20)

5.1.4 Magnésio

É um eficiente inibidor do processo de cristalização e o estado de **hipomagnesúria** é definido pela excreção urinária de magnésio inferior a 3 mmol/dia (73 mg/dia). Está amplamente associado com a sua baixa ingestão dietética ou possivelmente com uma alteração a nível da absorção intestinal em casos mais específicos, como doença intestinal inflamatória e cirurgia bariátrica.

Porém, cálculos urinários devido a estados de hipomagnesúria isolada, são raros.

5.1.5 Potássio

Tem um papel importante e, quando ingerido em baixas quantidades, pode conduzir a estados de hipercalcúria e hipocitratúria, principalmente por reduzir a reabsorção tubular de cálcio e aumentar a mobilização óssea desse ião.

5.1.6 Ingestão de Sal

O efeito da ingestão aumentada de **sódio** com conseqüente aumento da excreção urinária de cálcio está bem documentado. Concentrações aumentadas de sódio fazem diminuir a sua reabsorção ao nível do túbulo proximal o que, por sua vez, reduz a reabsorção tubular do cálcio, aumentando assim a sua concentração na urina. Foi demonstrado que uma ingestão diária de sódio superior a 100 mEq aumenta aproximadamente 20 a 40 mg a excreção urinária de cálcio diário. (20)

O estudo mais recente foi feito por Nouvenne *et al.* que se propôs a analisar o efeito da adoção de uma dieta com baixa ingestão de sódio comparativamente com outra onde apenas era feita uma ingestão adequada de água, durante o período de 3 meses. Como resultados finais foi clara a diminuição da concentração de sódio, cálcio e oxalato urinários em indivíduos cuja dieta continha baixo teor de sal. Resultados esses que confirmaram a grande importância da limitação dietética diária de sal perante pacientes com este tipo de distúrbio. (20)

5.1.7 Ingestão de Proteína

O consumo de proteína animal tem sido associado ao aumento do risco de litíase urinária por diminuir o pH urinário e aumentar a excreção de cálcio e ácido úrico na urina. (20)

Um elevado número de mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para explicar as alterações metabólicas induzidas pelo consumo proteico, importando salientar que a proteína animal contém aminoácidos compostos por enxofre, como cistina e metionina. O enxofre é oxidado, produzindo o sulfato, composto este que gera uma elevada carga ácida no

organismo conduzindo a estados de acidose sistêmica. Essa diminuição de pH está associada a estados de hipercalcúria resultantes do efeito da dissolução óssea (por tamponamento das cargas ácidas) e redução da reabsorção do cátion cálcio nos túbulos renais. (14)

Um outro parâmetro relevante é que a proteína animal contém um alto teor em purinas, o que explica o aumento associado à excreção de ácido úrico, produto do seu metabolismo. Este é um fator de risco importante para o desenvolvimento de cálculos de ácido úrico e pode desempenhar um papel fundamental na formação de cálculos de cálcio. A diminuição do pH urinário e conseqüente aumento da reabsorção de citrato nos túbulos proximais, pode potencializar a litíase de ácido úrico. (14) A **hiperuricosúria**, é definida como a excreção urinária de ácido úrico superior a 4 mmol/dia (672 mg/dia). Esta disfunção parece aumentar o processo de nucleação heterógena permitindo um aumento da formação de cálculos de oxalato de cálcio, tendo efetivamente um papel influenciador substancial no processo de formação. Geralmente resulta de uma ingestão dietética aumentada de purinas ou de condições patológicas específicas. Atentando aos cálculos compostos majoritariamente por ácido úrico, a concentração elevada de ácido úrico na urina constituiu o principal fator de risco para o desenvolvimento dos mesmos. (38)

Esta intrínseca conexão entre ingestão de elevadas quantidades proteicas e o aumento do risco de nefrolitíase foi também comprovado por um grande estudo epidemiológico realizado em indivíduos saudáveis do sexo masculino tendo por base a sua dieta usual, sendo acompanhados prospectivamente durante quatro anos. Desse mesmo estudo foi demonstrado que, indivíduos que apresentaram ingestão de proteína animal elevada (>77g/dia) mostraram um maior risco na incidência de novos cálculos comparativamente aos que apresentavam consumos mais baixos (<50g/dia). O mesmo grupo de autores, realizaram mais dois estudos similares a este, porém modificando o alvo populacional para o sexo feminino, mas ambos falharam na demonstração de uma relação causal entre o consumo de proteínas animais e o aumento do risco de nefrolitíase junto das mesmas. (30)

O estudo randomizado mais recentemente efetuado, teve uma duração de quatro anos e envolveu a participação de 175 indivíduos com cálculos de cálcio de causa idiopática. Foram divididos em três grupos cuja intervenção dietética diferia substancialmente, com o objetivo de analisar a eficácia das mesmas. Um grupo teve como recomendações baixo consumo de proteína animal, outro uma ingestão rica em fibras e por último um outro com apenas ingestão hídrica elevada. Não foram encontradas diferenças significativas nas taxas de recorrência da patologia entre os três grupos (48% vs. 63% vs. 48%), apesar de uma diminuição mais acentuada do sulfato urinário ter sido documentada no grupo cuja ingestão de proteína animal era baixa. (21) Note-se que, apesar da restrição do valor de proteína animal a ser ingerido diariamente constituir uma recomendação bastante frequente e apesar de esta temática ser alvo de extensas investigações, o efeito independente que a mesma tem na dieta ainda não foi avaliada por nenhum estudo científico. (21)

Posto isto, segundo as diretrizes da AUA e EUA, é recomendada restrição de proteína animal não láctea (0,8-1,0 g/Kg/dia) em formadores de cálculos de oxalato de cálcio e ácido úrico que tenham níveis relativamente elevados desses compostos. (4)

5.1.8 Ingestão de Hidratos de Carbono

Estudos realizados tanto em pacientes com patologia litiásica como em indivíduos saudáveis, tentaram apreender o efeito agudo da toma oral de carboidratos simples, como glicose ou xilitol, avaliando o perfil urinário e o risco litogénico. Ambos mostraram um potencial aumento da calciúria, bem como um aumento na excreção urinária de fosfato e oxalato, consequentemente aumento do risco litogénico. Além disso, foi amplamente comprovado que uma ingestão diária de quantidades elevadas de sacarose está associada a um alto risco de urolitíase, fato esse corroborado por um estudo epidemiológico realizado em mulheres saudáveis. (39)

Elevados níveis de insulina, podem servir como marcador indireto de um alto consumo de carboidratos, e estes foram realmente correlacionados com elevada excreção de cálcio, mesmo que pesquisas mais recentes neguem que a hiperinsulinémia euglicémica tenha um efeito significativo na excreção urinária de cálcio. Todas estas evidências parecem apoiar indiretamente a suposição que, dietas com baixo teor de carboidratos sejam protetoras relativamente à urolitíase. (38)

De facto, mesmo sob o ponto de vista fisiopatológico, os carboidratos são a principal fonte de carbono na síntese hepática endógena de glioxilato e posteriormente oxalato.

5.1.9 Ingestão de Água e Outros Fluidos

Desde os primórdios tempos de Hipócrates que a recomendação dietética mais comumente empregue era a ingestão adequada de água. E esta medida que tão comum e banal se parece tratar, não deve de todo ser esquecida nem subestimada por parte dos clínicos. (22)

O mecanismo fisiopatológico é bem conhecido por parte da comunidade científica: a ingestão aumentada de água e o conseqüente aumento do volume urinário permite a diminuição da concentração dos iões com potencial litogénico na urina. E, ao contrário do que seria de esperar, com a conseqüente diluição da mesma não há perda da eficácia e da capacidade das substâncias inibidoras do processo de cristalização presentes nela. (22)

São muitos os estudos que abordam esta medida universal, um deles mostrou que o incremento do volume urinário induzido por uma ingestão de 500 mL de água reduziu significativamente a saturação urinária de oxalato de cálcio, tanto no grupo de indivíduos com patologia litiásica como nos saudáveis. O efeito protetor associado à ingestão de líquidos foi mais uma vez comprovado num estudo randomizado, onde 199 formadores de cálculos recorrentes de oxalato de cálcio foram divididos em dois grupos, um deles com ingestão

hídrica elevada cujo volume urinário era superior a 2 L/dia e um outro sem qualquer aconselhamento dietético específico. (25) Após um seguimento de 5 anos, os efeitos eram evidentes - o grupo que mantinha elevada ingestão de fluidos apresentava um volume médio de urina 2,5 vezes superior ao outro grupo e uma taxa de recorrência inferior a metade (12% vs. 27%) e um maior intervalo de tempo entre recorrências (39 vs. 25 meses) comparativamente aos que não seguiam nenhum plano dietético. (21, 26)

Uma questão bastante debatida nos tempos que correm é relativa à diferente dureza da água e sua implicação no processo litiásico. Sobre esta temática não existe evidência consistente que vaticine que existe maior prevalência de litíase urinária em pacientes que consomem água com grau de dureza superior comparativamente aos restantes. (26)

O médico londrino Robertson *et al.* descreveu um episódio curioso relativamente à dureza da água assistido durante a sua prática clínica - tratava-se de um caso onde o paciente vivia numa área de águas carateristicamente duras. O médico concluiu que ingerir 4 a 5 L de água da torneira não filtrada podia resultar numa excreção urinária de cálcio superior a 12 mmol/dia, e que ao aconselhar o paciente a mudar seu consumo de água para água engarrafada (que no Reino Unido geralmente tem um teor muito baixo de cálcio), reduziu a excreção urinária de cálcio de mais de 12 mmol/dia para 6-7 mmol/dia. No entanto, a água dura geralmente contém um alto teor de magnésio, um inibidor da formação de cálculos de cálcio, que parcialmente atua como um agente formador de complexos que, ligando-se ao oxalato intestinal, diminui a disponibilidade do mesmo para absorção no intestino. Além disso, o efeito de consumir maior quantidade de líquido (mesmo que seja de uma área de água dura) consistentemente diluirá as concentrações urinárias de todos os outros fatores de risco para a formação de cálculos. (22, 26)

É importante frisar que nem todas as bebidas tendem a conferir os mesmos efeitos no que respeita ao processo de formação de cálculos. Três grandes estudos de coorte comprovaram que o café, o chá verde, a cerveja, o vinho e sumo de laranja estão associados a uma diminuição de formação de cálculos incidentais. (20,27) Contrariamente, verificou-se um efeito prejudicial e pro-litogénico associado à ingestão de bebidas adoçadas e refrigerantes que maioritariamente foi associado à ação da frutose, importante fator litogénico e responsável pelo aumento urinário de oxalato, cálcio e ácido úrico. (20)

Relativamente ao consumo de fruta e sumos cítricos, suspeita-se que tenham capacidade de conferir um efeito protetor devido ao alto conteúdo de citrato, porém estudos de pequena dimensão mostraram resultados contraditórios e inconclusivos. (20)

5.2 Novas Tendências Dietéticas e o seu Efeito na Formação de Cálculos Urinários

A importância da dieta na origem e prevenção da nefrolitíase tem sido amplamente estudada e reconhecida pela literatura médica. Hoje em dia, o aconselhamento dietético,

incidindo principalmente numa ingestão adequada de fluidos, bem como terapia farmacológica, são a base do tratamento médico prescrito perante esta patologia. (8)

No entanto, os hábitos alimentares dos formadores de cálculos renais, nem sempre se ajustam ou são compatíveis com os princípios básicos de uma dieta “não litogénica” que é necessária ter perante esta doença. E mesmo que nas últimas décadas nos tenhamos deparado com uma atenção especial perante a sociedade Ocidental na adoção de dietas mais equilibradas, com menor ingestão diária de gorduras e mais consumo de frutas e vegetais, essas alterações *minors* têm impactos significativos na saúde de quem as pratica. Há evidências crescentes que os hábitos dietéticos dos formadores de cálculos de cálcio têm vindo a modificar-se ao longo dos últimos 25 anos. As pessoas têm vindo a tornar-se mais conscientes da importância extrema que a nutrição tem relativamente à prevenção e tratamento de muitas doenças, nomeadamente na obesidade, diabetes e outras patologias cardiovasculares. (28, 40, 41)

Foram muitas as dietas diferentes que foram surgindo e ganhando popularidade e é extremamente importante que o clínico seja capaz de enquadrar os hábitos dietéticos de um paciente, tendo em conta a sua alimentação base, bem como os potenciais efeitos que a mesma tem na formação de novos cálculos.

Posto isso, um dos objetivos propostos é rever o conhecimento atual sobre os efeitos das novas tendências dietéticas nos fatores de risco desta patologia, especificando detalhadamente algumas das dietas praticadas por um largo número de pacientes, bem como elucidar as suas diferenças, para que seja possível aprimorar uma correta prescrição dietética que revele uma prevenção mais eficaz da nefrolitíase.

5.2.1 Dietas Hiperproteicas

Aumentar a ingestão diária de proteína é um dos tratamentos dietéticos mais amplamente prescritos para tratamento da obesidade, associado também a uma importante redução no consumo de carboidratos. Vários estudos corroboraram a eficácia da mesma, mostrando fisiologicamente que uma elevada ingestão de proteínas vai aumentar o gasto energético total, através de um aumento eficaz do efeito térmico que promove a saciedade prematura durante as refeições, o que, aliado a outras restrições dietéticas, contribuirá para a tão desejada perda de peso. O objetivo prescrito, é comer pelo menos 25% dos requisitos energéticos totais como proteínas, o que significa uma ingestão de 1,6 g/kg por peso corporal ideal, enquanto numa dieta corrente a quantidade de proteína recomendada é de 0,8 g/kg.(30)

Essas prescrições são a base de muitas dietas comerciais em voga como por exemplo, a dieta de *Dukan*, que consiste numa primeira fase, na ingestão exclusiva de proteínas, seguido por várias etapas de reintrodução progressiva leve de outros nutrientes, como fibras e carboidratos. (30)

Existem algumas preocupações sobre os efeitos adversos destas dietas, especialmente na progressão da doença renal crónica bem como no aumento do risco cardiovascular, e alguns estudos também colocaram em causa a sua eficácia no controle da tolerância à glicose e na perda de peso.

Do ponto de vista urinário, já há muito tempo que se demonstrou que o principal efeito de uma alta ingestão proteica é o aumento da excreção urinária de cálcio, culminando no aumento do risco litogénico global. Uma mudança na ingestão livre e não controlada de proteínas para uma quantidade máxima diária recomendada resultou numa diminuição líquida de aproximadamente 32% nos níveis de excreção de cálcio. (21)

Existem também outros fatores urinários que geram um aumento no risco de formação de cálculos renais resultantes deste tipo de dietas. Tomemos como exemplo, a redução significativa nos níveis de citrato urinário de quem ingere quantidades excessivas de proteína. Essas modificações podem ser devidas ao menor teor de citrato na dieta, uma vez que as dietas ricas em proteínas geralmente não incluem grandes quantidades de frutas e vegetais, mas também podem estar ligadas aos altos níveis de PRAL (*potencial renal acid load*) e a sua ação a nível urinário. Além disso, também foi demonstrado que uma alta ingestão de proteína animal na dieta pode determinar um aumento na excreção de oxalato urinário em cerca de 30% dos pacientes com nefrolitíase cálcica idiopática. (22)

É necessário atentarmos que, o risco real de vir a desenvolver cálculos renais durante ou após a adoção de uma dieta rica em proteínas animais pode ser consideravelmente mais baixo do que aquele que é sugerido pelos estudos clínicos. A justificação de tal discrepância incide na limitação dos questionários aplicados na execução destes estudos, não especificando o tipo de proteína em questão, se a está presente na carne vermelha, aves ou até no peixe. (30)

É do amplo conhecimento geral, que a proteína presente no peixe contém baixo teor de enxofre e frequentemente está associada a elevada quantidade de ácidos gordos, ácidos eicosapentanóicos e potássio alcalino que estão associados a um efeito protetor no que diz respeito ao efeito calciúrico provocado pelas proteínas. (31)

Um outro assunto bastante atual- é o consumo abusivo dos suplementos proteicos, cuja procura tem aumentado à escala mundial. Prometem um aumento da massa muscular e um melhor desempenho durante o exercício, mas o impacto que têm nos parâmetros litogénicos é desconhecido. Hattori *et al.*, objetivou avaliar os efeitos produzidos pelo consumo de proteína Whey (WP) e albumina sobre os fatores de risco associados a esta patologia. (3)

Os suplementos WP e albumina foram administrados durante 3 dias a 18 voluntários saudáveis, com um período de repouso de uma semana entre eles. Amostras de soro e urina de 24 h foram colhidas no início e após a conclusão de cada intervenção. Durante o período do estudo, todos os participantes seguiram o mesmo regime dietético. Após a ingestão dos suplementos, o equivalente médio de nitrogénio (PNA) aumentou significativamente, como resultado do consumo de cada um dos suplementos. Porém o valor médio urinário do cálcio,

fósforo, sódio, potássio, ácido úrico, citrato, oxalato, magnésio, creatinina, pH e saturação urinária não diferiram dos valores basais. No entanto, aumentos individuais superiores a 50% no valor de cálcio urinário foram observados em 39% dos indivíduos e decréscimos variáveis no pH urinário em 44 e 67% deles. Relativamente do valor do sódio urinário verificaram-se aumentos de 50% no seu valor num terço dos indivíduos após a ingestão de albumina. Contudo, o consumo a curto prazo de WP ou albumina por indivíduos saudáveis, sob dieta controlada, não alterou significativamente os parâmetros litogénicos médios. No entanto, a ampla variação individual e os relevantes aumentos/diminuições observados no cálcio, sódio e pH urinário sugerem a necessidade de uma maior monitorização desses parâmetros e adequação da dieta em caso de suplementação. Importa salientar também que o estudo apresenta fortes limitações: o tempo reduzido do consumo e a quantidade ingerida é bastante inferior ao que é consumido na vida real. Posto isto, não são tiradas conclusões viáveis. (3)

São variados os estudos que mostram o efeito preventivo e efetivo que uma ingestão baixa de proteínas animais pode ter nesta patologia, sendo esta medida amplamente recomendada em todas as dietas anti-litogénicas. Pacientes que se submetem a este tipo de dietas, ou seja de alta ingestão proteica, devem ser alertados que a nefrolitíase poderá ser um efeito colateral potencial e com efeitos sistémicos crónicos.

5.2.2 Dietas Hipoglucídicas (*Low Carb*)

Dietas com baixa quantidade de carboidratos tem vindo a ganhar grande popularidade junto da população mais jovem cujo objetivo primário é, mais uma vez, a perda de peso. Dentro destas dietas a mais estudada é a dieta de *Atkins*, que consiste numa ingestão normocalórica, com baixo teor de carboidratos, normal/alta quantidade proteica e elevada ingestão de gordura. (30)

Dois estudos randomizados de renome, publicados há cerca de 10 anos, compararam esta dieta *Atkins* com outra mais usual, caracterizada por baixa ingestão calórica e de gordura, cujos resultados mostraram que ao fim de 6 meses, a perda de peso dos praticantes da dieta de *Atkins* era mais acentuada, porém ao fim de um ano a perda de peso em ambas era semelhante. (30)

A restrição severa na ingestão de carboidratos pode levar a uma depleção progressiva nas reservas de glicogénio e água dos tecidos constituintes. Posto isto, é plausível associarmos que a perda de peso é maioritariamente devida ao estado de desidratação dos tecidos e não à diminuição das reservas de gordura, apesar deste raciocínio ainda não ter sido propriamente demonstrado. Além disso, com a diminuição dos níveis de glicogénio vai instalar-se um estado de cetoacidose que tem implicações severas junto do normal funcionamento cerebral, levando a uma supressão do apetite e redução na produção de neurotransmissores excitatórios funcionais. Porém o risco de cetoacidose grave e a fraca adesão dos pacientes, são as principais preocupações médicas aquando da prescrição desta

dieta, mesmo com evidências comprovadas que melhora o mecanismo de resistência à glicose e fatores de risco cardiovascular. (30)

Relativamente à interação destas dietas com o risco de desenvolvimento de nefrolitíase, para além de existirem poucos estudos, os resultados dos mesmos são parcialmente diferentes. Tendo em conta os processos fisiológicos associados a dietas com baixo teor de carboidratos, anteriormente expostos neste dissertação, estes parecem apoiar indiretamente a suposição que estas seriam protetoras relativamente à urolitíase.

No entanto, o único estudo que abordou especificamente os efeitos da dieta de Atkins na nefrolitíase mostrou que a mesma está associada a um elevado risco litogénico. Perante indivíduos saudáveis que alteraram a sua dieta usual para uma Atkins, houve registo de um aumento médio de 61% no cálcio urinário e uma redução de aproximadamente 41% na concentração urinária de citrato comparativamente aos níveis basais inicialmente registados. Deve ser ressaltado o fato que, neste estudo, para além da ingestão de baixa concentração de carboidratos, estamos perante indivíduos que tinham consumo de quantidades elevadas de proteínas e conseqüentemente, uma excreção aumentada de ácido. Provavelmente os efeitos nocivos resultantes desta ingestão proteica excessiva podem mascarar os efeitos positivos que se fariam sentir com a redução da ingestão de carboidratos. (30)

Não obstante, não existe conhecimento aprofundado que suporte ou que contradiga a prescrição deste tipo de dietas, bem como o efeito associado na formação de cálculos renais. Uma restrição leve da ingestão de carboidratos parece ser uma medida razoável, tendo em conta pacientes com esta patologia.

5.2.3 Dietas Vegetarianas e Vegan

Podemos designar que uma dieta vegan é aquela onde não existe ingestão de qualquer tipo de derivado cuja sua origem é animal, apenas derivados vegetais são permitidos. Por outro lado, numa dieta vegetariana apenas é proibida a ingestão de carne e peixe sendo aceite o consumo de ovos e outros derivados animais. Estas dietas ganharam grande popularidade nas últimas décadas junto dos países Ocidentais, especialmente por razões culturais e religiosas. (30)

Um grande número de estudos científicos foi feito e têm destacado o benefício das mesmas, especialmente na prevenção de determinados tipos de cancro, patologias cardiovasculares e diabetes *mellitus* tipo 2. Definitivamente, a principal preocupação nutricional de quem as pratica, é a ingestão insuficiente de vitamina D, B12, ácidos gordos essenciais, ferro e zinco, ingestão essa que pode trazer défices clínicos evidentes. Estas insuficiências são mais relevantes nos praticantes de uma dieta Vegan, podendo mesmo associar-se a um perfil cardiovascular desfavorável. (30)

Tendo em conta a vertente urinária, efetivamente as dietas vegetarianas foram reconhecidas pela comunidade científica como protetoras para a formação de cálculos renais.

Considera-se que a prevalência de nefrolitíase em vegetarianos é cerca de metade comparativamente àqueles que seguem uma dieta livre. Note-se que a fruta e os vegetais, são os componentes maioritários deste tipo de dietas, que para além de terem baixo teor de proteínas e cloreto de sódio, apresentam também uma grande percentagem de componentes que exercem função inibitória junto da litogénese, como o magnésio e o citrato alcalino. Alguns estudos abordaram o impacto da mudança de hábitos dietéticos omnívoros para hábitos vegetarianos, com o objetivo comum, o registo das alterações a nível do perfil químico urinário. Os resultados foram explícitos, denotou-se um aumento na excreção de potássio, magnésio e citrato e uma diminuição acentuada da excreção de cálcio e consequente redução da supersaturação da urina, um mecanismo amplamente reconhecido como base fisiopatológica do processo litogénico. Adicionalmente, dietas vegetarianas foram associadas a um elevado poder de alcalinização da urina com consequente diminuição do risco de formação de cálculos de ácido úrico. (30)

Os efeitos positivos associados à diminuição do risco litogénico com o consumo elevado de frutas e vegetais foram amplamente estudados e comprovados por variados dados epidemiológicos. (42)

Contudo, apesar de todos estes efeitos positivos descritos anteriormente, as dietas vegetarianas não são amplamente prescritas para prevenção ou tratamento de nefrolitíase. É necessário denotar que frutas e vegetais são as principais fontes dietéticas de oxalato e, especialmente se consumidos em grandes quantidades, podem originar hiperoxalúria, particularmente em indivíduos com nefrolitíase cálcica idiopática. Deste modo, a dieta vegetariana foi associada à hiperoxalúria e hipercalcúria após um famoso estudo clínico publicado há mais de vinte anos, e tem sido considerada prejudicial para formadores deste tipo de cálculos desde então. (30)

Contudo, investigações mais recentes apresentaram resultados contraditórios aos anteriores e indicaram que a dieta vegetariana não aumenta a excreção de oxalato nem o consequente risco litogénico. É principalmente o conteúdo alimentar global de cálcio/oxalato que deve ser levado em especial consideração para previsão desse mesmo risco. De fato, uma ingestão equilibrada de cálcio e oxalato pode promover a sua ação quelante no trato intestinal, de modo a que apenas uma pequena quantidade de ambas seja excretada na urina. Também é necessário prestarmos atenção à ingestão dietética de outras substâncias com igual capacidade quelante do ião cálcio, como por exemplo o fitato. É importante que a quantidade desse tipo de substâncias seja reduzida, de maneira que não interfira com o equilíbrio das concentrações de cálcio e oxalato. (43)

A abordagem alimentar Vegan, ao contrário da vegetariana, foi associada a uma elevada prevalência de hiperuricemia severa, que se associa fortemente a uma hiperuricosúria e aumento da formação de cálculos compostos por ácido úrico. (30)

Assim, a capacidade que uma dieta vegetariana tem em promover ou prevenir a urolitíase, depende maioritariamente da sua composição em cálcio, oxalato e fitato, bem como o momento da ingestão desses mesmos elementos. A ingestão simultânea de alimentos

com alto teor de oxalato e cálcio é a melhor maneira de limitar a absorção de ambas as substâncias. Por sua vez, a ingestão simultânea de cálcio e substâncias com elevada capacidade de quelação, como fibras ou farinha de arroz, podem resultar no aumento do risco litogénico devido à maior excreção de oxalato, o que leva a maiores níveis de índice de supersaturação do mesmo. Também deve notar-se que, apenas alguns vegetais demonstraram aumentar significativamente a excreção de oxalato, caso fossem comidos regularmente, tomemos como exemplo: espinafre, ruibarbo, beterraba e tomate. (43)

Porém, a ingestão de uma elevada carga dietética de oxalato irá provocar um aumento relativamente baixo da oxalúria: a hiperoxalúria é determinada mais frequentemente por fatores genéticos comparativamente aos ambientais, e geralmente afeta apenas uma pequena porção de formadores de cálculos de cálcio.

As dietas Vegan e vegetarianas mostraram não afetar significativamente o metabolismo e excreção do cálcio, bem como o processo de *turnover* ósseo durante um período de tempo curto, mesmo que seu efeito a longo prazo seja ainda pouco conhecido. Portanto, evidências atuais indicam que uma dieta vegetariana equilibrada pode até mesmo ser benéfica numa abordagem preventiva, desde que haja uma ingestão adequada e simultânea de cálcio e oxalato e que não se ingira excessiva quantidade de fibras. Por sua vez, os efeitos da dieta Vegan na doença renal não são totalmente compreendidos, porém os riscos de deficiências de micronutrientes e de estados de hiperuricémia podem superar os benefícios associados à prevenção de cálculos renais. Assim, segundo o conhecimento atual, a dieta Vegan não deve ser recomendada como preventiva de nefrolitíase. (30)

5.2.4 Dieta Mediterrânica

A dieta mediterrânica tradicional caracteriza-se por uma elevada ingestão de azeite, frutas, vegetais e cereais. Uma ingestão moderada de peixe, aves e vinho e um baixo consumo de produtos lácteos, carnes vermelhas e doces. Ao contrário dos exemplos discutidos anteriormente, não é propriamente uma tendência dietética da "moda", mas deve ser considerada um modelo "*evergreen*" de uma forma de alimentação saudável, reconhecida mundialmente como um dos pilares angulares de uma boa nutrição. Esta dieta, tem sido amplamente estudada, especialmente nos últimos anos. Uma grande quantidade de estudos demonstrou efeitos protetores relativos a doenças cardiovasculares, nomeadamente hipertensão arterial e síndrome metabólica, de doenças neurológicas como acidente vascular cerebral e défice cognitivo e também a nível da função renal. No entanto, ainda não foi estudado o impacto epidemiológico e bioquímico sobre os fatores de risco de litíase urinária, mesmo que algumas pesquisas tenham sido publicadas demonstrando a eficácia inerente aos praticantes de uma dieta com ingestão normal de cálcio, baixos níveis de sal e proteína sendo esta muito semelhante a uma dieta mediterrânea tradicional típica. (44)

Uma outra limitação, reside no facto de não haver estudos comparando a dieta mediterrânea com a dieta ocidental comum, focando na análise da composição da urina e no risco de recorrência desta patologia. No entanto, podemos aferir que a composição da dieta mediterrânea tradicional encaixa-se fortemente com as principais recomendações dietéticas verificadas na dieta DASH, como a baixa ingestão de proteínas animais e a alta ingestão de frutas e vegetais. Um aspeto da dieta mediterrânea que tem sido particularmente enfatizado é o alto teor de substâncias antioxidantes, como o beta e alfa caroteno e a vitamina E. Essas substâncias têm sido associadas globalmente a uma melhor qualidade de vida relacionada com o estado de saúde, tanto do ponto de vista mental como físico. (30,44)

No que diz respeito à nefrolitíase, existem algumas evidências recentes que indicam que baixos níveis de antioxidantes estão associados a história de cálculos renais, indicando assim um possível papel protetor destas substâncias na prevenção de litíase. Relatam também que os antioxidantes podem prevenir lesões ao nível das células renais, processo esse amplamente reconhecido como base fisiopatológica desta doença. Além disso, uma elevada ingestão dietética de vitamina E foi capaz de prevenir a deposição de oxalato de cálcio nos rins, confirmando assim a hipótese de que uma dieta rica em substâncias antioxidantes, como a vitamina E, pode ter efeitos litoprotetores. (30, 44)

Deste modo, as dietas mediterrânicas parecem exercer um papel protetor no que concerne à urolitíase.

5.2.5 Dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*)

Também a dieta DASH que foi especificamente elaborada para tratamento da hipertensão e diminuição do risco cardiovascular, compreende a ingestão maioritária de frutas e vegetais, adicionando baixo teor de produtos lácteos, gordura, sal e proteína animal. (43)

Indivíduos que começaram a seguir espontaneamente alterações alimentares que se enquadravam com as recomendações presentes nesta dieta, apresentaram menor risco de incidência desta patologia, em ambos os sexos. Porém, há pelo menos, outros dois aspectos nutricionais que geralmente são pouco valorizados e constituem parte básica e fundamental de qualquer “prescrição” dietética na nefrolitíase: ingestão de sal e cálcio. (30)

Um aumento de 3,5 g na ingestão de cloreto de sódio pode resultar numa elevação de 1,63 vezes do risco relativo de hipercalcúria, enquanto indivíduos saudáveis com uma ingestão diária de sal superior a 10 g têm uma prevalência de hipercalcúria de 21,8%, comparativamente com um valor de prevalência igual a 3,9% naqueles que apresentam uma ingestão menor. Além disso, os níveis de excreção de cálcio são geralmente maiores nos pacientes formadores de cálculos quando comparados a indivíduos saudáveis com a mesma ingestão de sal, de tal modo que, um aumento de 6 g/dia na ingestão de sal pode resultar numa elevação concomitante de 80 mg/dia no valor de cálcio urinário. A excreção de cálcio induzida por ingestão de sal exhibe também um efeito aditivo no aumento da hipercalcúria

provocada por ingestão de proteínas animais. A segunda questão muitas vezes negligenciada nas dietas é a ingestão de cálcio. Dado que a hipercalcúria é o fator de risco conhecido mais comum para a nefrolitíase, acreditava-se no passado que os formadores de cálculos deveriam ter uma dieta com baixo teor de cálcio, pobre em leite e outros produtos lácteos. No entanto, desde o início dos anos 90, que a comunidade científica se apresentou contra a prescrição de dietas que incluíssem baixo teor de cálcio. Esta medida parece ser adequada como medida preventiva apenas quando a causa primária está associada a uma ingestão muito baixa de oxalato. (30)

Esses achados também foram confirmados pelo estudo de Curhan *et al.*, anteriormente referido, mostrando que as pessoas com consumos mais altos de leite e seus derivados têm menor taxa de incidência. Além disso, uma dieta com ingestão normal de cálcio e baixa quantidade de proteínas e sal provou ser a melhor abordagem para a prevenção de cálculos renais comparativamente a uma simples restrição dietética de cálcio.

Capítulo 6. Recomendações Fármaco-Dietéticas

Abordados os principais fatores de risco associados à litíase urinária, será dada especial importância à parte referente às recomendações fármaco-dietéticas, inicialmente de um modo mais generalizado e, posteriormente, de forma mais específica consoante o tipo de cálculo em questão.

6.1 Recomendações Dietéticas Gerais

A todos os pacientes com história pessoal de litíase urinária, independente do risco individual associado, devem ser elucidadas medidas preventivas básicas que visam ser incluídas no dia-a-dia dos doentes.

Relativamente à **ingestão de fluidos**, como falado anteriormente, existe uma relação inversa entre a ingestão de elevadas quantidades de fluidos e o risco de formação de cálculos renais. Sendo este o fator dietético mais importante e que mostrou maior eficácia junto da redução do risco de recorrência. É recomendada, deste modo, uma ingestão de fluidos entre 2,5-3,0 L/dia. A quantidade de água é dependente do peso e da atividade física-habitualmente recomenda-se uma ingestão de 30 mL/kg/dia, há quem preconize adicionar uma ingestão de 150 a 350 mL de água por cada 20 a 30 minutos de exercício, sendo extremamente importante aumentar o volume urinário de pacientes que apresentem um volume urinário reduzido. (45)

Atentando ao consumo de **frutas, vegetais e fibras**, este deve ser encorajado. (4)

A ingestão excessiva de alimentos que contêm **oxalato** deve ser limitada ou até mesmo evitada, tendo como objetivo a prevenção da carga de oxalato, particularmente importante nos pacientes que apresentam elevadas concentrações de oxalato urinário. (4)

A **proteína animal** não deve ser consumida em quantidades excessivas, não ultrapassando um valor de 0,8-1,0 g/kg. Como anteriormente referido, o consumo excessivo de proteína animal irá favorecer o aparecimento de cálculos renais pelo seu efeito cumulativo, induzindo estados de hipocitratúria, baixo pH urinário, hiperoxalúria e hiperuricosúria. (4)

A **ingestão de cálcio** não deve ser restringida a menos que existam fortes razões perante a relação inversa existente entre a ingestão dietética de cálcio e o risco de litíase renal. As necessidades diárias de cálcio situam-se entre 1000-1200 mg. Os suplementos de cálcio não são recomendados exceto em casos de hiperoxalúria, onde o cálcio adicional terá de ser ingerido durante as refeições para quelação do oxalato no intestino. (4)

O consumo diário de **sódio** não deve exceder 3-5g. Elevadas quantidades estão associados a efeitos adversos relativos à composição da urina, nomeadamente aumento da excreção urinária de cálcio devido à diminuição da sua reabsorção tubular, redução do citrato

urinário devido à perda de bicarbonato e incremento da formação de cristais de urato de sódio.

Tabela 5. Recomendações dietéticas generalizadas. (Tabela adaptada de *European Association of Urology - EAU*) (4)

Ingestão de Fluidos (Aconselhamento Hídrico)	Quantidade de fluído: 2.5-3.0 L/dia Bebida com pH Neutro Diurese: 2.0-2.5 L/dia
Aconselhamento Nutricional para uma Dieta Equilibrada	Dieta equilibrada Evitar consumo excessivo de suplementos vitamínicos Rica em vegetais e fibras Conteúdo Normal de Cálcio: 1-1.2 g/dia Conteúdo Limitado de NaCl: 4-5 g/dia Conteúdo Limitado de Proteína Animal: 0.8-1.0 g/Kg/dia
Conselhos de Estilo de Vida saudáveis para normalizar fatores de risco generalizados	IMC: Manter o nível normal de IMC Atividade Física Adequada Equilibrar a Perda Excessiva de Fluidos

O aconselhamento dietético, já explorado anteriormente, juntamente com a intervenção no estilo de vida do doente, constituem a base preventiva desta patologia.

Em relação à **avaliação metabólica** de cada doente, a mesma é essencial para um tratamento dirigido e eficaz, que vise não só evitar recorrências futuras, mas também excluir possíveis patologias potencialmente mais graves (1). Posteriormente a um episódio sintomático a realização de uma avaliação metabólica pode ser uma ótima oportunidade para recomendar mudanças de dieta e estilo de vida necessárias aos pacientes, que parecem estar mais recetivos após um evento doloroso. (1)

A história clínica médica, familiar, social e dietética do doente, são fundamentais na medida que constituem importantes determinantes que podem aumentar o risco de desenvolvimento desta patologia. É recomendado a realização de uma análise bioquímica de sangue (avaliando a ureia, creatinina, potássio, cloro, sódio, fósforo, cálcio e ácido úrico) e doseamento de HPT (hormona paratiroide), bem como a urina tipo II e urinocultura. É aconselhado também a realização de telerradiografia e ecografia das vias urinárias não esquecendo a análise do cálculo sempre que possível. (8)

Dado o contexto anteriormente apresentado, a prevenção da litíase renal é, não só possível, como também aconselhável para a redução da morbidade da patologia. Em cerca de 85% dos doentes que sofrem de litíase renal, uma boa adesão à terapêutica, normalização do índice de massa corporal, exercício físico regular, ingestão adequada de fluidos e uma

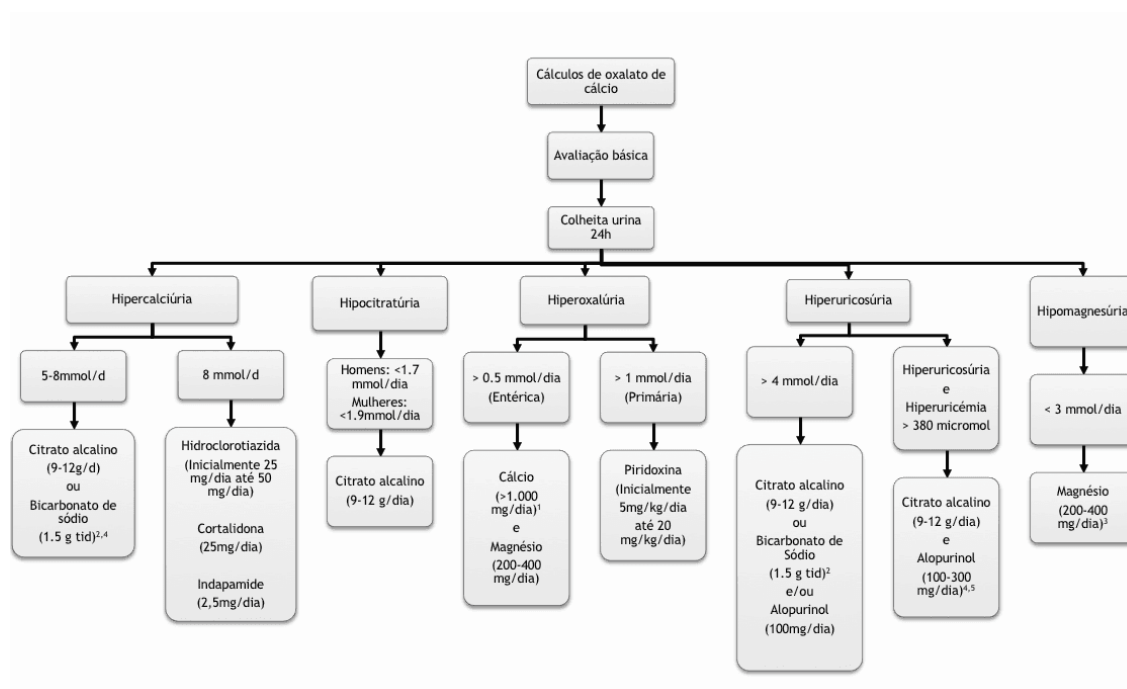
dieta equilibrada seriam as medidas profiláticas suficientes para a prevenção da doença. Mesmo assim, os restantes 15% necessitariam de terapêutica farmacológica dirigida. A terapêutica utilizada e a prevenção da patologia dependem amplamente do tipo específico de cálculo que o doente apresenta, bem como das alterações urinárias encontradas. (43)

6.2 Recomendações Fármaco-Dietéticas Específicas

Aproximadamente 80% dos cálculos renais formados são constituídos por cálcio, sendo neste subgrupo os mais frequentemente encontrados aqueles que contêm oxalato. Cálculos de ácido úrico e estruvite estão presentes em 5 a 15% dos casos. Os de cistina e os associados a fármacos são extremamente raros (<1%) e por esse motivo não serão abordados detalhadamente nesta dissertação. (31)

6.2.1 Cálculos de Oxalato de Cálcio

Tal como foi explicado anteriormente, a maioria dos casos que apresentam cálculos de cálcio evidenciam concomitantemente alterações metabólicas que podem explicar o processo litogénico. As mais comuns são: hipercalcúria, hiperoxalúria, hipocitraturia, hiperuricosúria e hipomagnesúria.



¹ Cuidado com a excreção excessiva de cálcio

² tid= três vezes ao dia

³ Em insuficientes renais está contraindicada terapêutica com Magnésio

⁴ Não existe evidência que suporte que a terapêutica combinada (tiazídicos+citrato) (tiazídicos+alopurinol) seja superior à administração isolada de tiazídicos.

⁵Febuxostate 80mg/dia

Figura 6. Algoritmo diagnóstico e terapêutico referente aos cálculos de oxalato de cálcio (Figura adaptada de *European Association of Urology - EAU*) (4)

Hipercalcúria Idiopática:

Os diuréticos tiazídicos são a base da farmacoterapia preventiva de pacientes com hipercalcúria idiopática. (31) Têm como ação farmacológica o aumento da reabsorção de cálcio no túbulo contornado proximal, reduzindo assim a sua excreção urinária.

Uma meta-análise realizada pela *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) analisou um total de seis ensaios randomizados, com um seguimento médio de aproximadamente três anos. Foi constatada uma redução notável de 47% do risco relativo de recorrência de litíase associado ao uso de tiazídicos, comparativamente com a toma de placebo. (21) Um fator importante a referir e presente na meta-análise anteriormente citada, é que o efeito benéfico destes fármacos parece não se limitar apenas a pacientes que apresentem hipercalcúria. (21)

A hidroclorotiazida (inicialmente 25mg/dia até 50mg/dia), indapamida (2.5 mg/dia) e a clortalidona (25 mg/dia) são os diuréticos tiazídicos de ação prolongada mais amplamente utilizados. No entanto, não existe, em Portugal, uma formulação isolada de hidroclorotiazida. (32)

Porém o seu uso generalizado está associado a vários efeitos adversos, sendo o mais comum a hipocaliémia (potássio sérico <3,5 mEq/L), relatada em 13 a 50% dos pacientes. A depleção de potássio conduz a estados de acidose intracelular, o que vai provocar um aumento da reabsorção do citrato pelo túbulo contornado proximal, originando hipocitratúria. Este efeito adverso pode ser colmatado pelo uso concomitante de citrato de potássio que, para além de aumentar o efeito citratúrico, fornece uma ação inibitória adicional contra a formação de cálculos. (32)

Estes fármacos estão associados a outros efeitos como, hiperglicemia, hiperuricemia e dislipidémia. Como tal, os pacientes que seguem este plano terapêutico devem ser monitorizados periodicamente. (32)

Diretrizes da AUA e EAU recomendam o uso de diuréticos tiazídicos em formadores de cálculos de oxalato e fosfato de cálcio. (4,5)

Hipocitratúria:

Os mecanismos adjacentes ao efeito protetor do citrato urinário já foram anteriormente abordados nesta dissertação e ensaios clínicos randomizados mostraram que a ingestão de citrato alcalino (9-12g/dia) reduz eficazmente as taxas de recorrência deste tipo de cálculos. O citrato de potássio é preferível comparativamente ao citrato de sódio, pois a sobrecarga deste não pode aumentar a excreção de cálcio. (32)

Avaliados 57 indivíduos com patologia litiásica cujo distúrbio metabólico identificado foi hipocitratúria, 72% dos indivíduos apresentaram taxa de remissão significativamente maior com a ingestão de citrato de potássio comparativamente com o grupo não tratado (20%). (21)

Pacientes incapazes de tolerar ou naqueles em que o citrato de potássio está contraindicado, o bicarbonato de sódio ou uma combinação de citrato de sódio e ácido cítrico são alternativas eficazes, embora o efeito calciúrico do sódio possa superar o efeito alcalino benéfico. (21)

O citrato de potássio tem sido associado a alterações gastrointestinais, como dor abdominal e diarreia. Recomenda-se monitorização periódica dos eletrólitos séricos e dos valores da creatinina.

Hiperoxalúria:

Dependendo do tipo de hiperoxalúria que seja diagnosticada, o tratamento farmacológico é consideravelmente diferente.

Pacientes com **hiperoxalúria entérica** merecem especial atenção, pois evidenciam diferentes anomalias metabólicas, incluindo baixo volume de urina, baixo pH urinário, hipocitratúria, hipocalciúria e hiperoxalúria. Recomenda-se, nestes casos, uma formulação líquida de citrato alcalino, como uma combinação de ácido cítrico e citrato de potássio ou magnésio, para tratamento da acidose metabólica associada, na medida que o trânsito intestinal rápido característico destes pacientes impede uma absorção eficiente. Além disso, a suplementação de cálcio (>1.000 mg/dia) e magnésio (200-400 mg/dia), deve ser feita juntamente com as maiores refeições, permitindo que o cálcio se ligue ao oxalato luminal formando complexos e reduzindo, deste modo, a sua excreção urinária. (21)

Por outro lado, embora o único tratamento curativo em pacientes com **hiperoxalúria primária tipo I** seja o transplante hepático, recomenda-se como tratamento profilático a toma de Piridoxina (vitamina B6) numa dose inicial recomendada de 5 mg/kg/dia que pode ser aumentada até 20 mg/kg/dia. Relembrando o que foi explicado anteriormente, o defeito enzimático característico desta patologia é a deficiência da enzima hepática alanina-glioxilato aminotransferase, que requer piridoxina como cofator. Um estudo prospetivo, no qual 12 pacientes com hiperoxalúria primária tipo I receberam piridoxina em doses crescentes até 20 mg/kg/dia, foi verificada uma redução média de 25,5% da concentração de oxalato urinário, com benefício em 50% dos pacientes. (32)

Hiperuricosúria:

Este distúrbio metabólico diminui a solubilidade do oxalato de cálcio na urina, sendo por essa razão um fator de risco para o desenvolvimento desse tipo cálculos. (21)

A hiperuricosúria é detetada em 15-20% dos formadores de cálculos de cálcio. O citrato alcalino (9-12 g/dia) e o alopurinol (100 mg/dia) constituem a terapêutica prescrita quando a modificação dietética se mostra insuficiente. Este último fármaco é um inibidor da xantina oxidase, por isso previne a conversão da hipoxantina em xantina e posteriormente em ácido úrico, reduzindo assim a concentração sérica e urinária desse composto. O alopurinol

tem demonstrado, em estudos randomizados, reduzir as taxas de recorrência de cálculos oxalato de cálcio, em pacientes hiper e normocalciúricos.

O efeito adverso mais comum é o exantema, podendo verificar-se também um aumento do valor das transaminases hepáticas.

Um outro fármaco que tem vindo a ganhar popularidade é o Febuxostat (80 mg/dia), também um inibidor da xantina oxidase, que após um estudo com 86 participantes demonstrou reduções ainda mais significativas do valor de ácido úrico (58,6%) comparativamente aos que eram tratados com alopurinol (36,4%). (21)

Hipomagnesúria:

É uma causa extremamente frequente, não aparenta ter outra etiologia senão a sua baixa ingestão. É recomendada a toma de suplementos de magnésio (200-400 mg/dia).

6.2.2 Cálculos de Fosfato de Cálcio, Acidose Tubular Renal e Espongiose Medular do Rim

O fosfato de cálcio aparece principalmente associado a dois minerais completamente diferentes: apatite carbonatada e brushite. A cristalização do mineral de apatite ocorre a um pH > 6.8 e pode estar associada a infeção. Por sua vez, os de brushite cristalizam a um pH ótimo de 6.5-6.8 em altas concentrações urinárias de cálcio e fosfato (>35 mmol/dia). (4)
Causas possíveis de cálculos de fosfato de cálcio incluem hiperparatiroidismo, acidose tubular renal e infeção do trato urinário, requerendo terapias diferentes.

Os determinantes major da supersaturação urinária de fosfato de cálcio são o pH urinário elevado (superior a 6.5-6.8) combinado com hipercalcúria mantida.

Embora a maioria dos doentes que formam cálculos de fosfato de cálcio não apresentem alterações na 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. A utilização de agentes alcalinizantes nestes doentes é muito controversa, sendo necessário ponderar o risco/benefício individual. O ajuste do valor de pH urinário entre 5.8-6.2 deve ser feito com a toma de L-Metionina, entre 200-500 mg, três vezes ao dia. Existe no mercado Português como suplemento alimentar, onde habitualmente cada comprimido contém 500 mg.

Nos doentes com acidose tubular renal, o principal objetivo é a estabilização da patologia óssea e prevenção de litíase. Há, ainda, poucos estudos dirigidos a doentes que formam cálculos de fosfato de cálcio.

A espongiose medular do rim é uma patologia congénita caracterizada pela malformação dos ductos coletores terminais. Os doentes que sofrem desta patologia são

muitas vezes assintomáticos, sendo maioritariamente diagnosticados incidentalmente após um estudo imagiológico por outro motivo. Na acidose tubular renal incompleta, a hipocitratúria e a hipercalciúria são frequentemente encontradas nestes doentes, sendo a patologia litiásica 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, já anteriormente referido.

6.2.3 Cálculos de Ácido Úrico

Representam 6-10% de todos os cálculos renais. O baixo pH urinário é o principal fator de risco para a nefrolitíase do ácido úrico, embora o baixo volume de urina e a hiperuricosúria possam contribuir. A intervenção mais importante para a sua prevenção é a terapia alcalina, nomeadamente citrato de potássio, que vise elevar o pH da urina acima da solubilidade. Num pH 6-6.5, a maioria do ácido úrico em solução estará na sua forma altamente solúvel.

É importante ressaltar que não existe nenhum estudo que avaliasse a eficácia do citrato de potássio na prevenção de cálculos de ácido úrico. No entanto, a diretriz de tratamento médico presente na *EAU* recomenda o uso de citrato de potássio como tratamento de primeira linha para a prevenção de cálculos de ácido úrico com um pH alvo superior a 6. (4)

Em recidivas refratárias ao tratamento terapêutico alcalino, o alopurinol (150 a 300 mg/dia) pode fornecer benefícios adicionais. (4)

6.2.4 Cálculos de Estruvite (Infeção)

Para desenvolvimento deste tipo de cálculos é necessário um ambiente caracterizado por uma urina altamente alcalina ($\text{pH} > 7,2$), presença de organismos capazes de degradar a ureia e um ambiente urinário supersaturado em relação a cálcio, magnésio, amónia e fosfato.

A remoção cirúrgica completa e total dos cálculos e a antibioterapia específica para prevenção de infeções recorrentes são essenciais para a erradicação dos microrganismos causadores, entre eles, *Proteus*, *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella*.

Para tratamento da acidificação da urina, a *EAU* recomenda o uso de cloreto de amónia e metionina, ambos disponíveis em Portugal (4)

Relativamente ao processo de inibição da urease, o ácido acetohidroxâmico (AHA), diminui o risco de formação de cálculos impedindo que a urease, induzida por bactérias, altere o meio urinário. Foi demonstrado em ensaios clínicos que este fármaco reduz o crescimento deste tipo de cálculos. No entanto, 22-62% dos pacientes em terapia de longa

duração tiveram efeitos colaterais *minor* e 15% desenvolveram trombose venosa profunda. Os efeitos colaterais incluem tremores, palpitações, edema, proteinúria, cefaleias, exantema, alopecia, anemia, desconforto gastrointestinal e fenómenos tromboembólicos. À luz dessas limitações, o ácido acetohidroxâmico, juntamente com antibióticos supressivos, é reservado para pacientes com elevado risco de recorrência na formação de cálculos renais e naqueles incapazes de serem submetidos à remoção cirúrgica.

6.2.5 Cálculos de Cistina

A cistinúria é uma patologia autossômica recessiva caracterizada por alterações no transporte de aminoácidos no intestino e nos túbulos renais, resultando numa maior excreção urinária de cistina, ornitina, lisina e arginina. Um dos fatores determinantes é a sua limitada solubilidade que pode culminar na formação de cálculos que, embora possam surgir em misturas com sais de cálcio, são normalmente constituídos apenas por cistina.

A terapêutica prescrita não sofreu alterações nos últimos tempos. Trata-se de uma abordagem 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. O grande desafio nestes doentes é manter a concentração urinária de cistina abaixo de 240 mg/L e o pH urinário por volta de 7 para diminuir a supersaturação da mesma (a solubilidade deste composto é superior em urina com pH elevado).

Caso haja recidiva da patologia apesar das alterações dietéticas é necessária a introdução de fármacos, nomeadamente a D-penicilamina e tiopronina (não existe em Portugal), fármacos esses que frequentemente provocam reações adversas. Apesar de apenas existirem alguns estudos não controlados que sugerem a sua eficácia, o captopril tem sido explorado como uma opção terapêutica na cistinúria. Os efeitos adversos deste fármaco são bastante inferiores quando comparados com os anteriores, facto que se pode dever à dose terapêutica reduzida de captopril (150 mg). A própria dose utilizada torna o tratamento com captopril controversa, pois estima-se que a excreção urinária do fármaco seja de apenas 0,5 mmol/dL. Considerando que a maioria dos doentes excreta cerca de 1 a 5 mmol/dia de cistina, o equivalente a 2 a 10 mmol/dia de cisteína (a molécula que será, de facto, quelada pelo fármaco), a dose de captopril utilizada é, na verdade, subterapêutica.

Tabela 6. Tratamento sugerido para doentes com anomalias específicas na composição da urina. (Tabela adaptada do artigo *Orientações sobre Urolitíase* (35) e *European Association of Urology* - EAU, 4)

Fator de risco urinário	Tratamento sugerido
Hipercalcúria	Tiazida e Citrato de potássio (9-12g/dia)
Hipocitraturia	Alcalinização da urina com Citrato de potássio (9-12g/dia, caso intolerância bicarbonato de sódio)
Hiperoxalúria	Restrição dietética de oxalato e gorduras
Entérica	Citrato de potássio (9-12g/dia) e suplementação de cálcio (1.000 mg) e magnésio (200-400 mg/dia)
Primária	Piridoxina (5 mg/kg/dia a 20 mg/kg/dia)
Hiperuricosúria	Restrição dietética do consumo de purinas Citrato Alcalino (9-12 g/dia) Alopurinol (dose dependente da concentração de ácido úrico na urina)
Hipomagnesúria	Suplementação de magnésio (200-400 mg/dia)
Cistinúria	Ingestão de fluidos para que o volume de urina de 24h exceda os 3 litros (consumo deve ser \geq 150 ml/h)
Excreção de cistina < 3 mmol/24h	Citrato de potássio (3-10 mmol, 2-3 vezes/dia- alcançar pH > 7.5)
Excreção de cistina > 3 mmol/24h	Tiopronina (250-2000 mg/dia) OU Captopril (75-150 mg)
Elevada excreção de sódio	Restrição dietética do consumo sal (4-5g/dia)
Nível de ureia elevado	Restrição dietética do consumo de proteínas animais (0.8-1 g/kg/dia)
Baixo volume urinário	Aumento da ingestão de fluidos (2.5-3 L/dia)
Nenhuma anomalia identificada	Aumento da ingestão de fluidos (2.5-3 L/dia)

Capítulo 7. Discussão e Perspetivas Futuras

De forma surpreendente, para uma patologia com crescentes taxas de incidência e prevalência, os avanços científicos relativos à prevenção da mesma são relativamente escassos. E os motivos hipotéticos apontados relacionam-se com o facto de que os cálculos renais são esporádicos, a dor e o desconforto associados são temporariamente transitórios e apesar de taxas de recorrência elevadas, os episódios de cólica renal podem ser separados por anos. Uma outra suposição é de que a indústria farmacêutica, provavelmente, não beneficiará substancialmente da maior eficácia na prevenção.

Porém tem-se verificado um interesse crescente da comunidade científica por este tema, provavelmente devido à crescente prevalência associada tanto à alteração dos hábitos dietéticos como à gradual associação da litíase a patologias com carácter epidémico como, síndrome metabólica, diabetes e obesidade. Adicionalmente, aos efeitos do aquecimento global e diminuição do número de indivíduos colonizados pela *Oxalobacter formigenes*, pela exposição generalizada a antibióticos.

Um outro motivo apontado foi a elevada morbidade associada a esta doença, mais do que estava previsto anteriormente. Associações da mesma com doença arterial coronária, hipertensão arterial e diabetes levantam dúvidas quanto à natureza causal desta ligação, incerteza se os cálculos precedem estas comorbilidades ou se apenas são consequências metabólicas destas patologias crónicas (tomemos como exemplo, o aumento de peso). A consciencialização que a litíase tem efeitos mais longos e que pode ser influenciada por fatores de risco cardiovascular, pode ajudar os pacientes a perceberem a importância desta doença e associá-la a um evento sentinela prematuro, aumentando a procura e aconselhamento dietético específico junto de profissionais competentes.

A modificação dos hábitos dietéticos e a promoção de estilos de vida saudáveis como a cessação tabágica e perda de peso, devem ser medidas implementadas por todos os profissionais de saúde, principalmente nos cuidados de saúde primário com vista a diminuir alguns fatores de risco associados a esta patologia.

Existem muitas lacunas quanto ao conhecimento integral desta patologia e apesar do aconselhamento dietético e farmacológico estar associado à redução desta patologia, nenhum ensaio RCT avaliou e comparou a eficácia da terapia conservadora com a farmacológica nem dos diversos fármacos atualmente prescritos. Melhores esclarecimentos sobre estas circunstâncias poderiam ser úteis na prescrição individual de medidas preventivas bem sucedidas.

Além disso, é esperado que a revolução genética possa permitir um diagnóstico e prevenção mais precoce. Embora lentos, existem progressos nesta temática, tomemos como exemplo a recente descoberta das mutações no gene CYP24A1 associadas à hipercalcúria.

Enaltecendo a importância da descoberta de novas alterações no genótipo e a sua consequente correlação fenotípica específica.

Finalmente, só agora é que começa a ser compreendida a potencial importância da flora microbiana intestinal na alteração química da urina. Claramente, a componente dietética não é a única variável influenciadora do risco litogénico e a flora microbiana comensal do intestino parece ter um papel importante. Apesar de a bactéria mais referida ser a *Oxalobacter formigenes*, responsável pelo metabolismo do oxalato, tal como foi referido anteriormente. Sabe-se que a mesma não é a única com essa função. São necessários mais estudos que esclareçam mais detalhadamente a forma como o microbioma influencia a litogenicidade da urina bem como o potencial uso de probióticos nas estratégias terapêuticas futuras.

Em resumo, são necessários mais estudos que deem resposta às questões levantadas. É urgente o esclarecimento quanto à etiologia causal da associação desta patologia em pacientes com condições crónicas associadas, bem como o aumento de estudos que se dediquem a analisar componentes dietéticos individuais e o seu potencial benefício na prevenção da elevada recorrência característica desta doença.

Capítulo 8. Conclusão

A litíase urinária é uma das mais frequentes patologias urológicas a nível mundial, cuja prevalência e incidência têm vindo a aumentar drasticamente ao longo dos últimos anos. Estudos recentes apontam para a existência de novos processos fisiopatológicos adjacentes bem como alteração dos determinantes de risco litogénico *major* associados.

A prevalência aumentada junto do sexo masculino outrora demonstrada, foi atualmente contraposta com um incremento desta patologia no sexo feminino, diminuindo assim a diferença no valor do rácio entre géneros. Prevalece a ideia de que o aumento de patologias crónicas associadas à alteração da dieta e dos estilos de vida, como obesidade, hipertensão e diabetes tenha um impacto preponderante neste novo achado epidemiológico. Fatores de risco ambientais como o clima quente e húmido e valores de precipitação aumentada foram apontados como fortes preditores da expansão e variabilidade geográfica desta patologia.

Observações epidemiológicas recentes não deixam dúvidas quanto ao papel *major* que a dieta desempenha nesta patologia. Numerosos estudos demonstraram a influência que os fatores dietéticos têm na alteração da composição da urina, promovendo o aparecimento de anomalias metabólicas associadas ao aumento da incidência desta patologia, nomeadamente a hipercalciúria, hiperoxalúria, hipocitratúria e hipomagnesúria. Um outro fator relevante é a adesão crescente da população a novas tendências dietéticas e a sua consequente ação na litíase urinária.

Mais de 80% dos doentes com litíase apresentam cálculos cuja composição inclui o cálcio, sendo os restantes formados por ácido úrico e outras substâncias. Apesar do oxalato de cálcio ser o composto mais frequentemente encontrado, valores crescentes referentes a cálculos de ácido úrico têm vindo a ser demonstrados em estudos recentes.

Uma das razões que maior preocupação suscita à comunidade médica, são as elevadas taxas de recorrência associadas a esta doença, situadas perto dos 60% no período de 10 anos após o primeiro episódio sintomático. A formação de cálculos no trato urinário é uma patologia que afeta 1% da população mundial ativa e que por esse motivo coloca um ónus pronunciado no sistema de cuidados de saúde.

A natureza recorrente desta doença torna importante não apenas a remoção de cálculos do aparelho urinário mas também uma avaliação metabólica cuidada e adequada. Embora tenhamos assistido a avanços revolucionários referentes ao tratamento cirúrgico desta patologia, o mesmo constitui apenas um tratamento da consequência final do processo de litogénese. Pouco ou nada contribuem para a alteração do curso da doença pois não atuam nas causas primárias das patologias associadas.

O estudo metabólico de cada doente deve ser adequado às características individuais da sua doença com o objetivo comum de analisar possíveis alterações metabólicas passíveis

de serem especificamente corrigidas. O tratamento conservador está, na maioria das vezes, recomendado e nele são incluídas as intervenções a nível dietético e nos estilos de vida do paciente. O efeito protetor associado à ingestão de água não deve ser subestimado, sendo esta uma das medidas mais eficazes e seguras na prevenção de estados de supersaturação da urina e reduzido volume urinário. A dieta deve ser ditada pelo senso comum, com uma ingestão e contribuição equilibrada de todos os grupos de nutrientes. A dieta *DASH* foi associada eficazmente à redução do risco litogénico baseando-se numa ingestão normal de cálcio e baixo consumo de sódio, oxalato e proteínas de origem animal.

O tratamento farmacológico apenas deve ser instituído quando o regime dietético conservador não é bem sucedido. O mesmo deve ser orientado segundo o distúrbio metabólico apresentado pelo doente, sendo os fármacos mais amplamente utilizados, os diuréticos tiazídicos e o citrato de potássio e magnésio.

Apesar de se terem verificado alguns avanços correspondentes ao tratamento e prevenção desta patologia, continuam a existir questões com necessidade de maior esclarecimento, para que possam surgir futuras substâncias e estratégias mais eficazes e dirigidas e que deste modo, diminuam de forma mais significativa a incidência e prevalência da litíase, os custos a ela associados e a qualidade de vida dos doentes afetados.

Capítulo 9. Bibliografia

1. Letendre J, Cloutier J, Villa L, Valiquette L. Metabolic evaluation of urinary lithiasis: what urologists should know and do. *World J Urol.* 2014;33(2):171-8.
2. Soueidan M, Bartlett SJ, Noureldin YA, Andersen RE, Andonian S. Leisure time physical activity, smoking and risk of recent symptomatic urolithiasis: Survey of stone clinic patients. *J Can Urol Assoc.* 2015;9(7-8 August):257-62.
3. Kasper D, Hauser S, Jameson L, Fauci A, Longo D, Locaizo J. *Harrison Principles of Internal Medicine.* 19th edition. New York: McGraw-Hill; 2016.
4. Turk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. *European Association of Urology.* 2017;69(3):475-82.
5. Pearle M, Golfarb D, Assimos D, Curhan G, Ciocca C, Matlaga B, et al. Medical Management of kidney stones: American Urological Association Guideline. *Am Urol Assoc Educ Res.* 2014;(March):1-26.
6. Wein A, Kavoussi L, Partin A, Peters C. *Campbell-Walsh Urology.* Eleventh ed. Elsevier; 2016.
7. Dias, J. *Urologia Fundamental na Prática Clínica.* 1 ed. Lisboa: Lidel; 2011.
8. Gomes P, Cabrita M, Rodrigues M, Vega P, Coutinho A, Rosa G, et al. Profilaxia da litíase renal. *Acta Urológica.* 2005;22(3):47-56.
9. Yasui T, Okada A, Hamamoto S, Ando R, Taguchi K, Tozawa K, et al. Pathophysiology-based treatment of urolithiasis. *Int J Urol.* 2017;24(1):32-8.
10. Sociedade Brasileira de Urologia. *Urologia fundamental.* São Paulo: Planmark. 2010.
11. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol.* 2017;35(9):1301-20.
12. Karagiannis A, Skolarikos A, Alexandrescu E, Basic D, Geavlete P, Maletta A, et al. Epidemiologic study of urolithiasis in seven countries of South-Eastern Europe: S.E.G.U.R. 1 study. *Arch Ital di Urol e Androl.* 2017;12(2):336-47.
13. Spivacow FR, Valle E, Lores E, Rey PG. Kidney stones: composition, frequency and relation to metabolic diagnosis. *Med (Buenos Aires).* 2016;76:343-8.

14. López M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Nephrology*. 2010;25(1):49-59.
15. Dallas KB, Conti S, Liao JC, Sofer M, Pao AC, Leppert JT. Redefining the Stone Belt: Precipitation Is Associated with Increased Risk of Urinary Stone Disease. *J Endourol*. 2017;31(11):1203-10.
16. Geraghty RM, Proietti S, Traxer O, Archer M, Somani BK. Worldwide Impact of Warmer Seasons on the Incidence of Renal Colic and Kidney Stone Disease: Evidence from a Systematic Review of Literature. *J Endourol*. 2017;31(8):729-35.
17. Brikowski TH, Lotan Y, Pearle MS. Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States. *Natl Acad Sci USA*. 2008;34(4):517.
18. Fram EB, Sorensen MD, Bird VG, Stern JM. Geographic location is an important determinant of risk factors for stone disease. *Urolithiasis*. 2016;
19. Taguchi K, Yasui T, Milliner DS, Hoppe B, Chi T. Genetic Risk Factors for Idiopathic Urolithiasis: A Systematic Review of the Literature and Causal Network Analysis. *Eur Urol Focus*. 2017;3(1):72-81.
20. Friedlander JI, Antonelli JA, Pearle MS. Diet: from food to stone. *World J Urol*. 2014;33(2):179-85.
21. Morgan MSC, Pearle MS. Medical management of renal stones. *BMJ*. 2016;2005:i52.
22. Robertson WG. Dietary recommendations and treatment of patients with recurrent idiopathic calcium stone disease. *Urolithiasis*. 2016;44(1):9-26.
23. Serra A, Domingos F, Salgueiro C, Prata MM. Avaliação Metabólica da Litíase Cálcica Idiopática Recorrente em Portugal. *Acta Médica Portuguesa*. 2004;17:27-34.
24. Kozyrakis D, Paridis D, Karatzas A, Soukias G, Dailiana Z. Do Calcium Supplements Predispose to Urolithiasis? *Curr Urol Rep*. 2017;18(3):2-7.
25. Cheungpasitporn W, Rossetti S, Friend K, Erickson SB, Lieske JC. Treatment Effect, Adherence, and Safety of High Fluid Intake for the Prevention of Incident and Recurrent Kidney Stones: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nephrol*. 2016;70(12):773-9.
26. Bellizzia V, Nicolaa L De, Minutoloa R, Russoa D, Cianciaruso B. Effects of Water Hardness on Urinary Risk Factors for Kidney Stones in Patients with Idiopathic Nephrolithiasis. *Nephron*. 1999;81(February):66-70.

27. Wang S, Zhang Y, Mao Z, He X, Zhang Q, Zhang D. A meta-analysis of coffee intake and risk of urolithiasis. *Urol Int*. 2014;93(2):220-8.
28. De SK, Liu X, Monga M. Changing trends in the american diet and the rising prevalence of kidney stones. *Urology*. 2014;84(5):1030-3.
29. Nouvenne A, Ticinesi A, Allegri F, Guerra A, Guida L, Morelli I, et al. Twenty-five years of idiopathic calcium nephrolithiasis: Has anything changed? *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(3):337-44.
30. Nouvenne A, Ticinesi A, Morelli I, Guida L, Borghi L, Meschi T. Fad diets and their effect on urinary stone formation. *Transl Androl Urol*. 2014;3(3):303-12.
31. Shah S, Calle JC. Dietary and medical management of recurrent nephrolithiasis. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(6):463-71.
32. Jung H, Andonian S, Assimos D, Averch T, Geavlete P, Kohjimoto Y, et al. Urolithiasis: evaluation, dietary factors, and medical management: an update of the 2014 SIU-ICUD international consultation on stone disease. *World J Urol*. 2017;35(9):1331-40.
33. Richie Xu LH, Adams-Huet B, Poindexter JR, Maalouf NM, Moe OW, Sakhaee K, Temporal Changes in Kidney Stone Composition and in Risk Factors Predisposing to Stone Formation, *The Journal of Urology®* (2017), doi: 10.1016/j.juro.2017.01.057.
34. Hattori CM, Tiselius HG, Heilberg IP. Whey protein and albumin effects upon urinary risk factors for stone formation. *Urolithiasis*. 2017;45(5):421-8.
35. Tiselius H, Alken P, Buck C, Gallucci M, Knoll T, Sarica K, et al. Orientações sobre urolitíase. *Urolitíase*. 2008;40(4):247-81.
36. Gomes J, Vendeira P, Ribau U, Reis M. Urolitíase e cólica renal: Perspectiva terapêutica em urologia. *Acta Med Port*. 2002;15(5):369-80.
37. Antonelli JA, Maalouf NM, Pearle MS, Lotan Y. Use of the National Health and Nutrition Examination Survey to Calculate the Impact of Obesity and Diabetes on Cost and Prevalence of Urolithiasis in 2030. *National Institutes of Health*. 2015;14(4):384-99.
38. Prezioso D, Strazzullo P, Lotti T, Bianchi G, Borghi L, Caione P, et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. *Arch Ital di Urol e Androl*. 2015;87(2):105-20.

39. Taylor EN, Curhan GC. Diet and fluid prescription in stone disease. *Kidney International*. 2006;70(5):835-9.
40. Trinchieri A, Croppi E, Montanari E. Obesity and urolithiasis: evidence of regional influences. *Urolithiasis*. 2017;45(3):271-8.
41. Liu LH, Kang R, He J, Zhao SK, Li FT, Zhao ZG. Diabetes mellitus and the risk of urolithiasis: a meta-analysis of observational studies. *Urolithiasis*. 2015;43(4):293-301.
42. Sorensen MD, Hsi RS, Chi T, Shara N, Wactawski-Wende J, Kahn AJ, et al. Dietary intake of fiber, fruit and vegetables decreases the risk of incident kidney stones in women: A women's health initiative report. *The Journal of Urology*. 2014;192(6):1694-9.
43. Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Dietary and Lifestyle Risk Factors Associated with Incident Kidney Stones in Men and Women. *The Journal of Urology*. 2017;
44. Leone A, Fernández-Montero A, Arrillaga C, González M, Bertoli S, Battezzati A, et al. Adherence to the Mediterranean Dietary Pattern and Incidence of Nephrolithiasis in the Seguimiento Universidad de Navarra Follow-up (SUN) Cohort. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(6):778-86.
45. Padrão P, Teixeira P, Padez C, Medina J. Estabelecimento de recomendações de ingestão hídrica para Portugueses. *Prática Clínica Atual Científica*. 2015;