

ELIANE CUNHA MENDONÇA DE OLIVEIRA

**NEFROLITÍASE IDIOPÁTICA: FATORES DIETÉTICOS
DE RISCO E ESTUDO COMPARATIVO ENTRE ADULTOS
LITIÁSICOS E NORMAIS**

Tese apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Nutrição
da Universidade Federal de
Pernambuco para obtenção do
Grau de Doutor em Nutrição.

RECIFE
2004



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
DOUTORADO EM NUTRIÇÃO

ELIANE CUNHA MENDONÇA DE OLIVEIRA

NEFROLITÍASE IDIOPÁTICA – FATORES DIETÉTICOS DE RISCO
E ESTUDO COMPARATIVO ENTRE ADULTOS
LITIÁSICOS E NORMAIS

Tese Defendida em 18/02/2004

Banca Examinadora:

Profª. Ilma Kruze Grande de Arruda

**Profª. Arnelé de Fátima
Dornelas de Andrade**

Profª. Florisbela de A C e Siqueira Campos

Prof. Frederico Brandt

Prof. Maria do Carmo Medeiros

R E C I F E

2 0 0 4

ORIENTADORA

Professora Doutora Marta Regueira Teodósio, Professor-Titular de Clínica Médica e Professor Participante do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, pela Sua infinita bondade em me conceder força suficiente para vencer mais esta batalha.

À **Profa. Dra. Marta Regueira Teodósio**, pela orientação deste trabalho compartilhando sua experiência e profundo conhecimento do assunto estudado.

Ao **Prof. Amaury de Medeiros**, Titular de Urologia, pela atenciosa acolhida no Hospital Universitário Oswaldo Cruz, tornando possível a coleta dos dados necessários à elaboração deste trabalho.

À **Profa. Sylvia Romani**, exemplo de solidariedade e cooperação, cujas sugestões contribuíram para a valorização do nosso trabalho.

Aos amigos **Profa. Clara Freitas** e **Dirceu Freitas** pela imensa ajuda na tabulação dos dados, tornando possível a realização desta pesquisa.

Aos colegas **Prof. José Eulálio Cabral** e **Lúcia Pires**, pela grande contribuição a este trabalho na elaboração do tratamento estatístico.

Às amigas e colegas deste Departamento, **Profas. Maria do Carmo Medeiros, Florisbela de Siqueira Campos** e **Leopoldina Sequeira**, pela ajuda e incentivo recebidos na realização desta pesquisa.

À minha família, pela tolerância e paciência durante os 4 anos deste estudo e pelo apoio às dificuldades surgidas, colaborando na digitação do manuscrito sempre que necessário.

Às minhas colegas e amigas de Nutrição Clínica, **Profas. Tânia Amado, Ilma Kruze, Ana Maria Melo e Ana Karla da Rocha**, pelo apoio, dedicação e amizade demonstrados, dando suporte às minhas atividades docentes, permitindo a conclusão deste trabalho.

À amiga **Ana Cristina Oliveira** pela colaboração na digitação do texto e correção das referências bibliográficas.

À bibliotecária e amiga **Maria Mercedes Soares Araújo** pela ajuda no levantamento bibliográfico utilizado neste trabalho.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À **Doutora Naíde Regueira Teodósio**, grande amiga e mestra, exemplo de dedicação ao trabalho, disciplina e rigor científico, com quem, através dos seus ensinamentos e críticas, iniciei minha formação acadêmica.

“Lembrai-vos de que as grandes proezas da História foram conquistas do que parecia impossível... que os nossos esforços desafiem as impossibilidades...”

(Charles Chaplin)

2.1. RESUMO

Esta tese foi realizada segundo recomendação adotada recentemente pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição sendo composta pela revisão da literatura acerca da doença – LITÍASE RENAL – e a elaboração de 03 (três) artigos para publicação: o primeiro, intitulado *Nutrientes, Líquidos e Fibras na Formação de Cálculos Renais*, já publicado na Revista Brasileira de Nutrição Clínica, vol. 18, nº 3, Julho-Setembro 2003, onde foram apresentados todos os fatores dietéticos considerados de risco e suas ações na origem dos cálculos renais. O segundo, *Hiper calciúria Idiopática – Relato de Caso*, já enviado à Revista Nutrição Brasil para publicação, onde se discutiu um caso clínico com diagnóstico confirmado de Hiper calciúria Renal e Hiperuricosúria pelo Serviço Médico do Projeto Multicêntrico de Litíase – MULTILIT, enfoca os procedimentos médicos e nutricionais nas alterações metabólicas, como também, o seguimento e resultados da intervenção utilizada. E finalmente, o terceiro, de caráter experimental, intitulado *Fatores Dietéticos de Risco Presentes na Dieta de Indivíduos Litiásicos e Normais*, cujo objetivo foi analisar os teores de nutrientes consumidos por pacientes e indivíduos saudáveis e identificar possíveis desvios capazes de contribuir para as alterações metabólicas que favorecem a litogênese. Constitui um estudo comparativo entre indivíduos doentes (litiásicos) e normais, para identificar o papel dos fatores nutricionais, especialmente da proteína de origem animal, purina, cálcio e carboidratos refinados diretamente associados à formação de cálculos e presentes no consumo alimentar dos dois grupos.

2.2. ABSTRACT

This thesis was made according to recommendations recently adopted by the Post-Graduation Program in Nutrition, being composed by the literature review on the disease (nephrolithiasis) and the elaboration of 3 (three) articles for publishing. The first of these was entitled Nutrients, Liquids and Fibers in the Formation of Renal Stones, already published in Revista Brasileira de Nutrição, volume 18, number 3, July-September 2003, where all the dietary components considered to be risk factors and their actions in the origin of renal stones were presented. The second article, Idiopathic Hypercalciuria – Case Report, has been already sent to Revista Nutrição Brasil for publishing and addresses a case of renal hypercalciuria and hyperuricosuria diagnosed by the medical service of Projeto Multicêntrico de Litíase – MULTILIT. It focuses the medical and nutritional procedures in metabolic disturbances as well as the follow-up and results from the intervention used. Finally, the third article, of experimental nature, is entitled Dietary Risk Factors Present in the Diet of Normal and Lithiasic Individuals and had the goals of analyzing the amount of nutrients consumed by patients and healthy individuals and identifying possible impairments capable of contributing to metabolic alterations which favor lithogenesis. It constitutes a comparative study between sick (lithiasic) and normal individuals to identify the role of nutritional factors, specially of animal protein, purines, calcium and refined carbohydrates directly related to the formation of stones and present in the diet of both groups.

1. Apresentação

A litíase renal ou nefrolitíase é uma enfermidade multifatorial relacionada com fatores ambientais e dietéticos, com alta incidência familiar e morbidade por infecção e obstrução do trato urinário, além de poder progredir para insuficiência renal. Ao mesmo tempo, o conhecimento dos pesquisadores sobre a fisiopatologia desta enfermidade é ainda limitado e a recorrência de cálculos continua a ser um significativo problema clínico. É uma enfermidade caracterizada pela presença de cálculos em qualquer seguimento do trato urinário (rins, bacinete, ureter e bexiga), podendo afetar quase todas as fases da vida. A nefrolitíase de cálcio é, em parte, geneticamente definida e associada com hipercalciúria idiopática.⁽¹⁾

Vários são os fatores epidemiológicos classificados como os principais responsáveis pela litogênese: sexo, idade, raça, clima, ocupação, herança familiar ⁽²⁾ e principalmente a dieta, com ingestão excessiva de proteínas, carboidratos, sódio, oxalato e cálcio, contribuindo para a supersaturação com formação de cálculos.⁽³⁾ Na América do Norte, afeta cerca de 12 a 20% dos homens e 5 a 10% das mulheres, ⁽⁴⁾ e sua incidência vem aumentando nos últimos 30 anos, ⁽⁵⁾ sendo os padrões dietéticos, em países industrializados, contribuintes dessa alta incidência e prevalência da litíase no trato urinário superior. ⁽⁶⁾

A nefrolitíase acomete os indivíduos jovens e economicamente ativos, caracterizando-se pelo alto grau de recorrências e complicações, que vão desde a infecção do trato urinário até a perda total do rim. ⁽⁷⁾

As pesquisas têm mostrado o efeito agudo da ingestão de diversos nutrientes na excreção urinária de cálcio, ácido úrico, oxalato e citrato. Porém, mais estudos são necessários para entender o mecanismo pelo qual as modificações metabólicas são induzidas para melhor definir a

ação deletéria dos nutrientes na nefrolitíase idiopática, como também, a associação entre a nefrolitíase idiopática e os fatores dietéticos de risco.

O risco para formação de cálculo no trato urinário superior vem crescendo, afetando de 1 a 20% da população mundial, de 2 a 5% na Ásia, 8 a 15% na América do Norte e Europa, 20% na Arábia Saudita. Hoje, sabe-se que as modificações dietéticas, desde a Segunda Guerra Mundial, são tidas como responsáveis pelo aumento da incidência e prevalência dos cálculos urinários observados em países desenvolvidos ⁽⁶⁾. Na Itália, por exemplo, entre 1993 e 1994, o número de pacientes afetados pela nefrolitíase foi de 974.000, com incidência e prevalência de 1,68% e 17,2%, respectivamente. Comparando os dados de 1993 com 1983, quando o número de pacientes foi de 675.000, observa-se um aumento médio de 30.000 casos por ano.⁽⁸⁾

Em Belo Horizonte, MENESES DA SILVA (1995),⁽⁹⁾ encontrou uma incidência na população em torno de 5 a 12%, na faixa etária de 20-50 anos de idade.

No Recife, TEODÓSIO et al (1998),⁽¹⁰⁾ investigaram 66 pacientes com idade média de 38 anos, com calculose renal idiopática e diagnosticaram distúrbios metabólicos em 98% dos casos, sendo hipercalciúria e hiperexcreção de ácido úrico as alterações mais freqüentes. O inquérito nutricional revelou que a hiperuricosúria era de origem dietética devido a uma ingestão excessiva de proteína de origem animal e outros alimentos ricos em purinas.

Ao lado dos fatores litogênicos, já mencionados, devem ser citados: alterações do pH da urina, redução do volume urinário, deficiência dos inibidores da cristalização, tais como citrato, magnésio, pirofosfato, nefrocalcina, uropontin, Tamm-Horsfall, glicosaminoglicanos e estados de hipersecreção: hipercalciúria, hiperexcreção de ácido úrico e, mais raramente, hiperossalúria e cistinúria.⁽³⁾

Assim, pacientes com nefrolitíase podem ser portadores de distúrbios metabólicos que propiciam a formação de cálculos e fatores dietéticos (nutrientes e água) interferem na excreção de cristais e inibidores/promotores da cristalização. Por este motivo, os portadores de litíase renal devem ser investigados, uma vez que, o diagnóstico do distúrbio metabólico, responsável pelo estado de hiperexcreção urinária, possibilita o tratamento individualizado, bem como a prevenção contra a recorrência da litíase. ^(3, 11)

Pelo exposto, o diagnóstico metabólico associado à investigação de hábitos alimentares, são imprescindíveis para identificação dos fatores de risco da doença.

Entre os nutrientes que participam da litogênese, capazes de alterar o equilíbrio urinário de cristalização/solubilização, os mais estudados têm sido carboidratos, proteínas, purinas, cálcio oxalato, sódio e a ingestão de líquidos e de fibras. ⁽¹²⁾

Por este motivo, o primeiro trabalho aqui apresentado busca um melhor conhecimento da importância dos nutrientes, envolvidos na origem das alterações metabólicas apresentadas por pacientes portadores de nefrolitíase idiopática.

O segundo trabalho trata do envolvimento dos fatores dietéticos na formação de cálculos renais e sua associação com a nefrolitíase idiopática com vistas a uma ação multidisciplinar de prevenção e tratamento desta enfermidade.

O terceiro trabalho é um estudo comparativo entre litiásicos e normais, objetivando estabelecer as diferenças no consumo destes pacientes que contribuam para litogênese.

2. Resumos

2.1. RESUMO

Esta tese foi realizada segundo recomendação adotada recentemente pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição sendo composta pela revisão da literatura acerca da doença – LITÍASE RENAL – e a elaboração de 03 (três) artigos para publicação: o primeiro, intitulado *Nutrientes, Líquidos e Fibras na Formação de Cálculos Renais*, já publicado na Revista Brasileira de Nutrição Clínica, vol. 18, nº 3, Julho-Setembro 2003, onde foram apresentados todos os fatores dietéticos considerados de risco e suas ações na origem dos cálculos renais. O segundo, *Hipercalciúria Idiopática – Relato de Caso*, já enviado à Revista Nutrição Brasil para publicação, onde se discutiu um caso clínico com diagnóstico confirmado de Hipercalciúria Renal e Hiperuricosúria pelo Serviço Médico do Projeto Multicêntrico de Litíase – MULTILIT, enfoca os procedimentos médicos e nutricionais nas alterações metabólicas, como também, o seguimento e resultados da intervenção utilizada. E finalmente, o terceiro, de caráter experimental, intitulado *Fatores Dietéticos de Risco Presentes na Dieta de Indivíduos Litiásicos e Normais*, cujo objetivo foi analisar os teores de nutrientes consumidos por pacientes e indivíduos saudáveis e identificar possíveis desvios capazes de contribuir para as alterações metabólicas que favorecem a litogênese. Constitui um estudo comparativo entre indivíduos doentes (litiásicos) e normais, para identificar o papel dos fatores nutricionais, especialmente da proteína de origem animal, purina, cálcio e carboidratos refinados diretamente associados à formação de cálculos e presentes no consumo alimentar dos dois grupos.

2.2. ABSTRACT

This thesis was made according to recommendations recently adopted by the Post-Graduation Program in Nutrition, being composed by the literature review on the disease (nephrolithiasis) and the elaboration of 3 (three) articles for publishing. The first of these was entitled Nutrients, Liquids and Fibers in the Formation of Renal Stones, already published in *Revista Brasileira de Nutrição*, volume 18, number 3, July-September 2003, where all the dietary components considered to be risk factors and their actions in the origin of renal stones were presented. The second article, Idiopathic Hypercalciuria – Case Report, has been already sent to *Revista Nutrição Brasil* for publishing and addresses a case of renal hypercalciuria and hyperuricosuria diagnosed by the medical service of Projeto Multicêntrico de Litíase – MULTILIT. It focuses the medical and nutritional procedures in metabolic disturbances as well as the follow-up and results from the intervention used. Finally, the third article, of experimental nature, is entitled Dietary Risk Factors Present in the Diet of Normal and Lithiasic Individuals and had the goals of analyzing the amount of nutrients consumed by patients and healthy individuals and identifying possible impairments capable of contributing to metabolic alterations which favor lithogenesis. It constitutes a comparative study between sick (lithiasic) and normal individuals to identify the role of nutritional factors, specially of animal protein, purines, calcium and refined carbohydrates directly related to the formation of stones and present in the diet of both groups.

3. Litíase Renal - Revisão

3.1. CÁLCULOS RENAIIS

3.1.1. Composição Mineral

A urina normal é saturada em oxalato de cálcio excedendo o limite da metastabilidade o que explica porque cristais de oxalato de cálcio são encontrados na urina de indivíduos saudáveis.

O processo da cristalização da urina inclui três etapas: nucleação, crescimento e agregação dos cristais. Uma outra etapa é a retenção das partículas nas células renais, e proteínas inibidoras da cristalização podem inibir uma ou mais dessas etapas. A cristalogênese é controlada de forma que os cristais são conservados em pequenos tamanhos, suficientes para serem eliminados pelo fluxo urinário, e perturbações neste mecanismo de controle pode resultar em agregados de cristais, bem menores, de adesão às células tubulares tornando possível, subsequente formação de cálculos.⁽¹³⁾

Assim, a urina humana é conhecida por inibir o crescimento, agregação, nucleação e adesão às células renais, dos cristais de monohidrato de oxalato de cálcio,⁽¹⁴⁾ pois fortemente modula e cineticamente retarda os processos necessários à formação de cálculos de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio.

Os cálculos urinários resultam da supersaturação de solutos no interior dos túbulos renais e sistema coletor, por alteração no equilíbrio cristalização/solubilização.

Segundo ASPLIN et al (1998),⁽¹⁵⁾ sais de cálcio, ácido úrico, cistina e estruvita são à base de praticamente todos os cálculos renais formados. Cálculos de oxalato e fosfato de cálcio, constituem 75 a 85% do

total existente, podendo estar misturados no mesmo cálculo. Os fosfatos de cálcio são geralmente a hidroxiapatita ou mais raramente a bruchita.

No Sudão, em um estudo da composição mineral de cálculos renais em 80 pacientes (68 adultos e 12 crianças) BALLA et al (1998),⁽¹⁶⁾ encontraram uma prevalência de 68,7% de cálculos de oxalato de cálcio em adultos e de 43,7% em crianças. Os cálculos de ácido úrico foram mais freqüentes (13,2%) nos adultos do que nas crianças (4,1%), em contraposição aos de urato de amônia que estavam presentes especialmente em crianças (32,9%), sendo tipicamente característico de países em desenvolvimento.

3.1.2. Matriz Orgânica e Inibidores/Promotores

Independente do seu conteúdo mineral todos os cálculos urinários contêm uma rede de material orgânico, algumas vezes referida como *matriz orgânica*, sendo distribuída através do cálculo em fibras concêntricas e estrias radiais, representando de 2% a 3% do peso seco do cálculo. O componente predominante da *matriz orgânica* é a proteína, o que levou vários estudiosos a pesquisarem a presença destas proteínas nos cálculos renais.^(17, 18)

Um importante aspecto na formação dos cálculos é a retenção de partículas dentro dos túbulos renais, e um estudo de KOK considerando o efeito da aglomeração dos cristais, sugeriu que durante o tempo de trânsito normal da urina, partículas podem se tornar grandes o suficiente para serem retidas no nefrón. Assim, a presença de material orgânico no cristal pode aumentar seu diâmetro o suficiente para ocluir os túbulos urinários.⁽¹⁹⁾ Entretanto tem sido demonstrado que algumas macromoléculas inibem a adição dos cristais de monohidrato de oxalato de cálcio nas células do epitélio renal.⁽²⁰⁾

Estas moléculas de alto peso molecular, os inibidores urinários, são descritos como capazes de alterar o processo de formação de cálculos como defesa natural contra a nefrocalcinose, ⁽²¹⁾ por inibição da nucleação, do crescimento e agregação do cristal e por inibição da interação do cristal com as células tubulares. Esta inibição é feita pelas moléculas não dializáveis, particularmente glicoproteínas ácidas e glicosaminoglicanos.⁽²²⁾ Na verdade, várias proteínas têm sido extraídas de cálculos renais. Algumas moléculas inibidoras têm sido identificadas incluindo Nefrocalcina, ⁽²³⁾ a proteína Tamm Horsfall, ^(24, 23) Uropontin, ^(25, 26) Calgranulin, ⁽²⁷⁾ Bikunin ^(28, 29) e Protrombina fragmento 1.⁽³⁰⁾ Essas proteínas, eficientemente, previnem não só a formação de cálculo, como também sua retenção no trato urinário.⁽³¹⁾

Em 1998, vários pesquisadores, SIDDIQUI et al, ⁽³²⁾ estudaram proteínas presentes no cálculo e na urina de formadores de cálculos com o objetivo de entender o mecanismo da litíase. Essas proteínas foram isoladas da matriz do cálculo e caracterizadas pela forte tendência em se agregarem sob condições de redução e desnaturação. Um antissoro aplicado contra a proteína da matriz mostrou uma reação cruzada entre as proteínas isoladas de diferentes cálculos, independente de sua origem ou composição mineral. Entretanto, proteínas urinárias de formadores de cálculo também reagem com essas proteínas da matriz e não havia reação com proteínas urinárias dos não formadores de cálculo. Os autores concluíram que aquelas proteínas são prevalentes em urinas de formadores de cálculo e que são seletivamente incorporadas aos cálculos renais de toda etiologia, sugerindo que elas, provavelmente, têm um papel na nucleação e, portanto na origem do cálculo.

Em trabalho mais recente, CERINI et al (1999), ⁽¹³⁾ investigaram se promotores da nucleação dos cristais poderiam também participar no controle do mecanismo da cristalogênese, diminuindo o tamanho dos cristais formados, facilitando sua eliminação. Isto é conseguido, em parte, por inibidores específicos do crescimento do cristal.

Os autores investigaram se os promotores da nucleação dos cristais poderiam também participar neste controle, usando a albumina purificada de fontes comerciais e da urina de indivíduos saudáveis e de litiásicos, adicionando-a em solução metastável de oxalato de cálcio. A cinética da cristalização do oxalato de cálcio foi determinada. A natureza e eficiência da nucleação foram medidas examinando-se o tipo e número de cristais neoformados.

Os autores relataram que albumina, uma das mais abundantes proteínas na urina, foi um poderoso nucleador dos cristais de oxalato de cálcio, "in vitro", com o polímero sendo mais ativo que o monômero, desta forma, a nucleação pela albumina aparentemente conduz, exclusivamente, para a formação de cristais de dihidrato de oxalato de cálcio, enquanto os cristais de monohidrato de oxalato de cálcio foram formados na ausência da albumina.

Uma análise dos cristais na urina mostrou que a forma de dihidrato estava presente em indivíduos saudáveis e enfermos, enquanto o monohidrato, o qual é termodinamicamente muito estável e constitui o coração de vários cálculos de oxalato de cálcio estava presente em litiásicos, somente.

Finalmente, a albumina da urina dos indivíduos saudáveis continham mais polímeros, e foi um forte promotor da nucleação que a albumina dos litiásicos. Os autores concluíram que a promoção da cristalização do oxalato de cálcio, pela albumina, com formação específica do dihidrato, deve ser protetora, pois, com uma rápida nucleação de pequenos cristais, os níveis de saturação caem, então a formação de novos cristais e agregação dos mesmos, com subsequente formação de cálculo pode ser prevenida. Os autores acreditam que a albumina pode ser um importante fator da estabilidade urinária. ⁽¹⁴⁾

ATMANI et al (1998), ⁽³³⁾ identificaram proteínas extraídas dos cristais de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio. Nos cristais de oxalato de cálcio eles encontraram duas grandes faixas de peso molecular cerca de

31 e 67 kilodalton, correspondendo à protrombina fragmento 1 e osteopontin-albumina, respectivamente. Nos cristais de fosfato de cálcio foram detectados, pelo menos, três grupos de 31, 67 e 95 kD correspondendo à protrombina fragmento 1, osteopontim-albumina e a glicoproteína Tamm Horsfall (THP), respectivamente. Foram ainda detectadas, em ambos os cristais, pequenas quantidades de proteínas como a alfa-inibidor e a alfa-microglobulina.

Os mesmos autores, em trabalhos bem mais recentes, em 2002, ⁽³⁴⁾ induziram a cristalização de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio adicionando à urina de indivíduos saudáveis e enfermos, uma solução de oxalato de cálcio e outra de fosfato de cálcio, respectivamente. Os cristais formados foram examinados através de raios-X e confirmados ser de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio. Não houve diferença significativa entre normais e litiásicos na quantidade de cristais de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio formada como também de proteínas encontradas na matriz. Seis proteínas foram identificadas e quantificadas na matriz dos cristais de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio. A proteína predominante na *matriz orgânica* dos cristais de oxalato de cálcio, induzidos na urina de indivíduos saudáveis foi a protrombina seguida pela albumina e osteopontin. No entanto, na urina dos litiásicos a proteína predominante foi a albumina, seguida pela protrombina.

Na análise dos cristais de fosfato de cálcio na urina dos normais a principal proteína encontrada na *matriz orgânica* foi a THP, seguida pela albumina, protrombina e osteopontin. No entanto, na urina dos litiásicos a albumina foi também a proteína predominante na matriz dos cristais de fosfato de cálcio. Desta forma a grande quantidade de albumina encontrada nos cristais de formadores de cálculos pode aumentar suas chances de adesão às células renais desenvolvendo um cálculo. Segundo os autores, os dados apresentados aqui claramente demonstram que muitas macromoléculas participam na formação de cálculos, e que a protrombina fragmento 1 e THP são os principais

constituíntes na *matriz orgânica* dos cristais de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio formados na urina de indivíduos normais. Entretanto, a albumina aparece como a proteína predominante na matriz orgânica dos cristais de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio gerados na urina de formadores de cálculos renais sugerindo que a albumina pode ter um papel marcante na litogênese. ⁽³⁴⁾

3.2. ALTERAÇÕES METABÓLICAS

3.2.1. Hipercalcúria

A hipercalcúria (4mg/kg de peso corporal para ambos os sexos), é a anormalidade metabólica mais comum observada em pacientes com nefrolitíase. Hipercalcúria surge com a supersaturação da urina, relacionada à fase sólida do oxalato de cálcio e fosfato de cálcio, com a probabilidade para nucleação e crescimento dos cristais dentro dos cálculos clinicamente significantes. Entretanto, já se sabe que a supersaturação, por si só, regula a formação de cálculos. ⁽³⁵⁾

Entre as alterações metabólicas a hipercalcúria está presente em 50% dos pacientes. ^(15, 35) Os primeiros relatos de hipercalcúria foram feitos por FLOCKS (1939),⁽³⁶⁾ porém só em 1953 foi definida a hipercalcúria idiopática, como sendo uma elevada excreção urinária de cálcio acompanhada de normocalcemia e às vezes de hipofosfatemia.⁽³⁷⁾ É uma doença considerada familiar.⁽³⁸⁾ Sua etiologia ainda é muito discutida, mas um mecanismo fisiopatológico que lhe é atribuído, e ligado a fatores dietéticos, é o aumento primário na absorção intestinal de cálcio (hipercalcúria absorptiva ou hiperabsorção intestinal de cálcio), levando à hipercalcemia transitória com supressão do paratormônio (PTH), reduzindo a reabsorção tubular de cálcio, que associada ao aumento da

carga filtrada deste íon, leva à hipercalciúria. Este mecanismo conduz a normalidade do cálcio sérico, pois o aumento na sua absorção intestinal é compensado pela excreção aumentada deste mineral. Quando esta elevada absorção não depende da ingestão de cálcio, denomina-se hiperabsorção intestinal tipo 1 e quando é dependente da elevada ingestão de cálcio é denominada de hiperabsorção intestinal tipo 2.⁽³⁹⁾

Um estudo metabólico realizado em indivíduos do sexo masculino com idade entre 44 e 86 anos e mulheres com idade de 65 a 79 anos foi conduzido por SCHUETTE et al (1980),⁽⁴⁰⁾ para observar o efeito do nível de ingestão protéica no cálcio urinário, em termos de absorção e balanço. Os autores também estudaram o mecanismo da proteína induzindo hipercalciúria. Um aumento na ingestão protéica de 48g para 142g, enquanto foi mantida a ingestão de cálcio (800 mg), magnésio (350 mg), fósforo (1200 mg) para homens e cálcio (700 mg), magnésio (300 mg), fósforo (1050 mg) para mulheres, causou um aumento no cálcio urinário e uma queda na retenção do cálcio. No período experimental (12 dias), o sódio foi de 4.100 mg para os homens e mulheres sofrendo redução para 2.550 mg (homens) e 2.200 mg (mulheres durante os últimos 06 dias da pesquisa). A ingestão calórica para os homens foi de 2.100 cal. e de 1.700 cal. para as mulheres, sendo ajustada quando necessário para manutenção do peso corporal. Com o aumento protéico houve uma elevação na taxa de filtração glomerular e uma queda na reabsorção tubular renal de cálcio e no pH, a excreção de amônia e sulfato se elevaram mais que o dobro, enquanto o sódio urinário reduziu-se em 38%. As modificações de cálcio urinário foram positivamente correlacionadas com o aumento na acidez tubular renal e excreção de sulfato, bem como com a redução na reabsorção tubular renal de cálcio. Desta forma, os autores sugeriram que o excesso de ingestão protéica pode causar hipercalciúria, devido ao aumento na taxa de filtração glomerular e a redução na reabsorção tubular renal do cálcio, alterações estas, provavelmente originadas são das células do túbulo renal.

Por outro lado, o efeito acidificante de uma dieta rica em proteínas, de origem animal, promove um aumento na reabsorção tubular renal de cálcio, por acidose metabólica leve, conduzindo à maior absorção de cálcio ósseo para tamponamento.⁽⁴¹⁾

Vale ressaltar que, o conteúdo de aminoácidos sulfurados como a metionina, encontrado na proteína dietética tem um efeito hipercalcêmico. Isto porque, os complexos sulfato de cálcio que desenvolvem-se dentro do túbulo renal não são facilmente reabsorvidos, sendo excretados, resultando em um aumento no nível de cálcio urinário. O aminoácido metionina é encontrado primariamente na proteína animal.^(42, 43)

OLIVEIRA et al (1995),⁽⁴⁴⁾ estudando a relação da dieta regional com as alterações metabólicas em pacientes que desenvolveram litíase renal encontraram consumo elevado de proteína de alto valor biológico e 72% de sódio, em pacientes hipercalcêmicos (83%). Destes pacientes 68% consumia feijão, 39% carne de charque, 42% vísceras, 24% queijo de coalho, 21% mortadela, e 80% caldo de carne. A sobrecarga proteica foi de 77% nos pacientes com sobrepeso (37%), e de 100% nos obesos (12,5%), sugerindo que o consumo de alimentos regionais, como os anteriormente citados, provavelmente exercem influência na patogênese de nefrolitíase em nosso meio.

A literatura tem sugerido que uma dieta rica em proteína animal está relacionada com a formação de cálculos renais, tanto pelo seu efeito em elevar os promotores da cristalização, a exemplo do cálcio e do ácido úrico, como pela redução na excreção de inibidores como citrato,^(35, 45) além de promover um aumento na excreção ácida. Tal dieta reduz o pH urinário favorecendo a dissolução do urato sódico.

TRINCHIERI et al (1991),⁽⁴⁶⁾ avaliaram a relação entre ingestão dietética de nutrientes (proteínas e purinas) e fatores de risco para nefrolitíase, estudando 103 formadores (65 homens e 38 mulheres) de cálculo de cálcio idiopático e 146 controles (68 homens e 78

mulheres), avaliando a dieta em consumo protéico e a urina de 24h dentro do mesmo período. Após uniformização por sexo, idade e estrato social, um total de 128 casos (64 formadores de cálculo e 64 controles) passaram para uma análise estatística final. O significativo aumento na consumação protéica, animal, vegetal e de purinas, foi o que identificou os nutrientes como fatores que diferenciaram os formadores de cálculo dos controles. Como os autores esperavam, a excreção urinária diurna de cálcio e oxalato foi elevada e a excreção urinária de citrato foi mais baixa nos formadores que nos controles. Nenhuma diferença na excreção de ácido úrico foi registrada. A excreção urinária diurna de cálcio foi correlacionada com a ingestão protéica dietética, enquanto o oxalato correlacionou-se com os teores de vitamina C da dieta. Os autores concluíram que a maior predisposição para litogênese nos formadores de cálculos, poderia estar relacionada com o tipo da dieta. Além disso uma relação entre o conteúdo de proteína da dieta e cálcio urinário foi confirmada, entretanto a proteína animal tem um efeito mínimo na excreção do oxalato.

KERSTETTER et al (1997),⁽⁴⁷⁾ examinaram em 160 mulheres saudáveis com média de idade de $26 \pm 1,3$ anos, o efeito sobre o metabolismo mineral e o paratormônio (PTH), de 3 dietas, com teores protéicos diferentes: baixo (0,7g/kg/dia), médio (1,0g/kg/dia) e alto (2,1g/kg/dia). Durante 2 semanas de dietas com quantidades moderadas de proteínas, sódio, cálcio e cafeína foi aplicada as dietas baixo, médio e alto teores protéicos. Após 4 dias, da dieta experimental, o cálcio urinário decresceu significativamente com a dieta baixa em proteína, aumentando significativamente com a dieta alta em proteína quando comparadas com a dieta com teor médio em proteínas, usada como controle. Também, por 04 dias houve uma surpreendente elevação no soro do PTH e calcitriol em consumidores da dieta pobre em proteínas. Isto foi acompanhado por um aumento, por 14 dias, do AMPc, um sensível e específico indicador da bioatividade do PTH. Em

comparação houve modificações relativamente menores no hormônio calcitrópico com as dietas média e alta em proteína. Pelos seus dados, os autores indicaram ser a proteína dietética um poderoso regulador do metabolismo do cálcio. Por outro lado sugeriram que mais estudos são necessários para melhor definir a quantidade de proteína dietética que irá favorecer a saúde do esqueleto em mulheres jovens.

Tem sido mostrado que indivíduos sadios os quais consomem uma dieta regular, excretam mais cálcio que aqueles em uma dieta vegetariana.⁽⁴⁸⁾

Outros estudos têm observado um aumento na excreção de cálcio em indivíduos que progridem de uma dieta vegetariana ou de uma dieta baixa em proteína animal para uma alta ingestão de proteína animal.^(49, 43) Por outro lado, um aumento na ingestão de proteína vegetal pode contribuir para um aumento no oxalato urinário.^(42, 48)

Assim uma restrição de carnes tem reduzido a incidência de hipercalciúria e hiperuricosúria e pacientes portadores dessas alterações metabólicas devem ser cautelosos no uso de alimentos ricos em proteína de origem animal e purinas.⁽⁵⁰⁾

Alguns indivíduos são mais sensíveis aos efeitos hipercalciúricos e hiperuricosúricos da dieta hiperprotéica e esta característica os condicionaria a um maior risco de formação de cálculos. Esta mesma hipersensibilidade poderia também explicar os efeitos hipercalciúricos em resposta a dietas ricas em carboidratos, sódio, cálcio e oxalato.^(51, 52)

Para ALVIOLI (1971)⁽⁵²⁾ a dieta hiperglicídica eleva absorção do cálcio permitindo a formação de um complexo açúcar-cálcio facilmente absorvível pela mucosa intestinal.

Outros autores⁽¹²⁾ demonstraram que o consumo de carboidratos, como a glicose, poderia elevar a excreção urinária de cálcio. Os mecanismos envolvidos levam à indução de hipofosfatemia por diminuição na reabsorção de fosfato e/ou através da indução do

hiperinsulinismo que aumentaria a reabsorção tubular renal de sódio e reduziria a de cálcio.

Na transição da pobreza para a afluência ocorre uma mudança no hábito alimentar, caracterizada pelo aumento no consumo de carboidratos refinados, proteína animal e gordura. Ao mesmo tempo, há uma depressão do consumo de fibra crua.⁽⁵³⁾

A ingestão de açúcar em tabletes tem mostrado ser a causa de modificações agudas na excreção do cálcio urinário e magnésio as quais são mais marcantes nos formadores de cálculos idiopáticos.⁽⁵⁴⁾

THOM et al, (1978)⁽⁵⁵⁾ estudaram a influência de diferentes quantidades de carboidratos refinados (açúcar e produtos do açúcar) em 18 pacientes com dieta padronizada, e encontraram na análise da urina de 24 horas uma profunda variação diurna na excreção eletrolítica urinária e, em particular, na excreção do cálcio urinário. A análise de amostras das excretas individuais mostrou em alguns indivíduos normais uma elevação espontânea do cálcio urinário, através do dia, precisamente naquelas com baixo conteúdo de carboidratos refinados na dieta. Quando elevou-se o conteúdo de carboidratos refinados da dieta padrão houve um significativo aumento na concentração urinária de cálcio. Deste modo, o carboidrato refinado, que é um constituinte da dieta, pode, certamente, influenciar a excreção eletrolítica urinária e contribuir para um aumento no risco de supersaturação de cálcio.

Além disso, alguns pesquisadores mostraram que manobras que aumentam a ingestão de sódio, também aumentam a excreção urinária de cálcio. Esta relação sugere um distúrbio no manuseio renal de sódio como causa de hipercalcúria. Portanto, o sódio dietético também pode ser um fator de risco de nefrolitíase. Isto porque existe uma estreita associação entre a excreção urinária de sódio e cálcio por causa dos vários sítios comuns de reabsorção ao longo do túbulo renal. Pequenas modificações na ingestão de sódio dietético tem sido encontrado resultar em mudanças significantes na excreção de 24h do

cálcio urinário. Indivíduos com cálculos cuja ingestão de cálcio foi restringida para 700mg /dia e a ingestão de sódio foi aumentada de 80 para 200mmol /dia excretaram, diariamente, uma quantidade extra de 97mg de cálcio para cada aumento de 100mmol/d no sódio urinário. Restrição média de sódio com suspensão do uso do sal à mesa e redução na ingestão de alimentos ricos em sódio é especialmente recomendados para pacientes hipercalciuricos.⁽⁴¹⁾

Tem sido sugerido que pessoas com cálculo de cálcio são mais sensíveis que o resto da população para os efeitos do sódio na calciúria.

SILVER et al (1983), ⁽⁵⁶⁾ encontraram supersaturação urinária de cálcio após ingestão de 500 a 600 mmol/d de sódio dietético, a qual foi anulada após restrição na ingestão do sódio.

Em 1998, AGUS et al, ⁽⁵⁷⁾ estudaram o efeito hipercalciúrico do sódio dietético. Encontraram que a aguda expansão do volume, pela ingestão aumentada de sódio, produz calciúria concomitante, assim como, natriurese. Esta resposta, provavelmente, envolve alguma inibição de reabsorção de cálcio e sódio no túbulo proximal e ao longo da alça de Henle, assim como uma provável inibição do transporte de cálcio e sódio na medula interna. Segundo os autores o ramo espesso ascendente da Alça de Henle é um dos prováveis locais do transporte reduzido de cálcio durante alta ingestão de sódio dietético.

GOL ABEK (2000) ⁽⁵⁸⁾ estudando o consumo de sódio em 20 crianças com nefrolitíase idiopática encontrou nas crianças que eram normocalciúricas um valor significativamente mais baixo na excreção de sódio urinário quando comparadas com as crianças com hipercalciúria persistente. O autor sugere que o principal fator responsável pela hipercalciúria parece ser a excreção do sódio urinário, e como a excreção do sódio urinário reflete sua ingestão, a redução do sal dietético, em vez do cálcio, pode ser útil no manejo de crianças com hipercalciúria e nefrolitíase.

A literatura ^(59, 60) tem demonstrado que o efeito hipercalcêmico, quando se eleva a ingestão de cálcio/dia para 1.000 mg/dia é mais acentuado nos indivíduos com hiperabsorção intestinal de cálcio que nos normais.

Tem sido demonstrado um aumento de cálcio de 400mg para 1.000mg/dia leva ao aumento no cálcio urinário tanto em indivíduos normais quanto em pacientes com hiperabsorção tipo 2, sendo que nestes últimos o aumento é mais acentuado que nos normais.⁽⁶¹⁾

A absorção e excreção de cálcio estão relacionadas à ingestão de forma não linear, ou seja, envolve fatores relacionados com a absorção. Alguns estudiosos têm demonstrado que quando a ingestão de alimentos ricos em cálcio se dá em forma fracionada, aumenta sua absorção, indicando que esta é influenciada pela presença de outros elementos como proteínas e fibras.^(59, 60)

A restrição dietética de cálcio tem sido o eixo principal da terapia para a prevenção de nefrolitíase recorrente. Entretanto, em um estudo experimental em indivíduos normais e pacientes com nefrolitíase recorrente e hipercalcemia, a restrição severa de cálcio dietético (< 400 mg/dia) resultou, marcadamente, em um balanço negativo de cálcio em muitos pacientes: o cálcio urinário reduziu levemente, mas a perda gastrointestinal persistiu. O balanço negativo de cálcio pode ser atribuído à elevação dos níveis da vitamina 1,25 dihidroxi-vitamina D₃, tipicamente encontrados em pacientes com hipercalcemia idiopática.⁽⁴⁵⁾

A administração de vitamina D₃ em voluntários com ingestão baixa de cálcio produziu um balanço negativo de cálcio, a reabsorção óssea foi estimulada e a calciúria persistiu apesar da baixa ingestão.⁽⁶²⁾

O balanço negativo de cálcio pode ser exagerado em pacientes ingerindo uma dieta baixa em cálcio particularmente se a dieta for alta em proteína. Assim, a perda de cálcio ósseo, se muito grande, pode produzir doença óssea, osteopenizante, particularmente em pacientes idosos e do sexo feminino.⁽⁶³⁾

CURHAN et al (1997),⁽⁶⁴⁾ em coorte de 12 anos estudou 91.731 enfermeiras, entre 34 e 59 anos de idade e que não tinham história de cálculo. Um questionário de frequência foi usado para avaliar a dieta consumida em 1980, 1984, 1986 e 1990. A principal consequência medida foi a incidência sintomática de cálculos renais através da associação entre ingestão dietética e suplementação de cálcio e o risco para cálculos renais, em mulheres. Durante o seguimento, 864 casos de cálculos renais foram diagnosticados e 73 mulheres foram excluídas por serem portadoras de hiperteroidismo (3,4%), hiperparatireoidismo (2,4%), doença inflamatória da bexiga (3,0%) e infecção do trato urinário (13,4%). Os autores encontraram que a ingestão de suplemento de cálcio após ajuste por idade, foi associada com um aumento no risco para a formação de cálculos, em contraste com a ingestão de cálcio dietético. Também foi relatado que o risco relativo entre mulheres que consumiam de 1 a 100 mg de suplemento de cálcio, foi de 1,26 (Intervalo de Confiança 0,79-2,00) quando comparadas com mulheres que não recebiam cálcio, aumentando esse risco entre aquelas que consumiam mais de 100 mg de cálcio. Concluindo, os autores relatam que alta ingestão de cálcio dietético parece reduzir o risco para cálculos renais sintomáticos, enquanto a ingestão de suplemento de cálcio pode aumentar o risco. Isto ocorre porque o cálcio dietético reduz a absorção do oxalato prevenindo a formação de cálculos de oxalato de cálcio. O efeito aparentemente diferente causado pelo tipo de cálcio pode ser associado com a duração da ingestão do cálcio relacionada à quantidade de oxalato consumido. Nos produtos lácteos por excelência, fontes de cálcio dietético, outros fatores presentes poderiam ser responsáveis pela redução do risco encontrado com o uso do cálcio dietético.⁽⁶⁴⁾

3.2.2. Hiperoxalúria

Em princípio, o oxalato urinário poderia ser o mais importante determinante da supersaturação do oxalato de cálcio, muito mais que o cálcio, porque pequenos aumentos na excreção do oxalato elevam marcadamente o produto-atividade dos íons na urina.⁽⁶⁵⁾ O oxalato é o produto final do metabolismo da glicina (40 a 50% da síntese hepática), e 40% resultante do metabolismo do ácido ascórbico.⁽⁶⁶⁾ A quantidade normal de oxalato excretado na urina é menor que 40 a 50 mg/dia ⁽⁶⁷⁾ e tem um significativo papel na formação de cálculos, embora se acredite que o oxalato dietético contribua com uma fração $\leq 20\%$ do oxalato urinário. Porém para HOLMES et al (2001), ⁽⁶⁸⁾ esta observação deve ser questionada, assim, usando dietas com conteúdo de oxalato conhecido (10, 50 e 250 mg) e 2500 cal, encontrou que a excreção de oxalato urinário diminuiu quando restringiu a ingestão de oxalato. Os valores encontrados variaram de 15,5%, no consumo de 10 mg de oxalato, para 91% na dieta de 250 mg, demonstrando que o oxalato dietético oferece uma contribuição muito maior para a excreção urinária e, que forma com o cálcio o oxalato de cálcio, considerado o maior componente dos cálculos renais. Sua concentração urinária desempenha um importante papel na formação de cálculos, pois um pequeno aumento no oxalato urinário tem um significativo impacto na saturação do oxalato de cálcio, levando à hiperoxalúria primária. Embora a hiperoxalúria seja relativamente incomum, pacientes com cálculo de oxalato de cálcio apresentam algum grau de hiperoxalúria.⁽⁶⁹⁾

Para se entender as causas básicas da hiperoxalúria deve ser esclarecido o processo de síntese e excreção do oxalato, com especial referência aos precursores metabólicos, incluindo o ácido ascórbico, o glioxalato e glicolato. ⁽⁶⁹⁾ Segundo LARSSON e TISELIUS (1987), ⁽⁶⁵⁾ sob circunstâncias normais, os caminhos para o metabolismo do ascorbato a oxalato estão saturados, e um aumento da ingestão nem

sempre leva a um aumento na excreção do oxalato. Em indivíduos susceptíveis, entretanto, a excreção urinária de oxalato aumenta acentuadamente quando da ingestão de 1 a 2g de ascorbato, sendo excretado na urina entre 24 a 36 horas. Por outro lado, a quantidade de oxalato excretada por pacientes portadores de nefrolitíase tem sido mais alta que a de pessoas normais, em todos os níveis de ingestão do oxalato. Isto sugere que o grupo de pacientes absorve mais oxalato, consomem mais substâncias produtoras de oxalato (tais como o ascorbato) ou metabolizam mais precursores do oxalato. Uma ingestão acima de 180 mg/dia parece ter um pequeno efeito na excreção urinária de oxalato. ^(66, 70)

A vitamina B6, como fosfato piridoxal, também desempenha um papel importante no metabolismo do oxalato como co-fator da interconversão da glicina à glioxalato e quando há carência desta vitamina, há formação aumentada de oxalato. A administração de piridoxina tem sido proposta, porém não tem sido efetiva em reduzir a excreção de oxalato. ⁽⁶⁵⁾

O papel da absorção intestinal na formação de cálculos foi citado por Jaeger (1985) ⁽⁷¹⁾ mostrando ser uma baixa ingestão de cálcio um significativo fator de risco para doença litiásica, pois o cálcio complexa o oxalato limitando sua disponibilidade para absorção a nível intestinal.

Quando os níveis de oxalato urinário são ≥ 40 mg/dia, temos a hiperoxalúria que pode ser genética ou adquirida. A forma genética é rara, mas a adquirida é conseqüência de um aumento na absorção intestinal do oxalato sendo encontrada em pacientes com má absorção intestinal. Pacientes com problemas de absorção intestinal são mais vulneráveis à hiperoxalúria, particularmente aqueles com esteatorréia, pois o cálcio se combina com os ácidos graxos livres formando sabões, deixando o oxalato livre para ser absorvido. Além disso, os ácidos graxos e os sais biliares aumentam a permeabilidade para o oxalato resultando em uma maior

absorção e subsequente excreção urinária. Nestes pacientes, suplemento de cálcio é necessário para reduzir a absorção do oxalato.⁽⁷²⁾

A nefrolitíase por oxalato de cálcio é uma doença das sociedades afluentes e industrializadas, com incidência crescente na população nas últimas décadas. Entre os múltiplos fatores de risco, que podem predispor indivíduos a formar cálculos de oxalato de cálcio, a hipercalciúria é a mais comum. Embora a dieta contribua em uma percentagem pequena na produção do oxalato, um aumento no oxalato excretado acima de 500% é observado após a ingestão de alimentos muito ricos em oxalato (feijões, côco ralado, espinafre, beterraba, batata doce, chocolate) que devem ser excluídos na dieta dos portadores de cálculos.⁽⁷³⁾

Por outro lado, o consumo de oxalato varia de 70 a 900 mg, e hiperoxalúria por ingestão excessiva é muito rara, pois os alimentos mais ricos em oxalato (couve de bruxelas, espinafre, ruibarbo) são pouco consumidos em nosso meio.⁽⁷³⁾

Os cálculos de oxalato de cálcio são os mais freqüentes em humanos e a quantidade de oxalato excretado na urina constitui um dado importante, contribuindo na supersaturação de oxalato de cálcio, sendo um fator de risco na formação destes cálculos. Acredita-se que o oxalato dietético contribui muito pouco para excreção urinária, entretanto, pesquisa recente usando dietas com 10, 50 e 250 mg de oxalato em 2.500 calorias e fórmulas contendo de 0 a 180 mg de oxalato encontrou uma excreção aumentada, sendo os níveis de oxalato de $24,4 \pm 15,5\%$ na dieta de 10 mg, para $41,5 \pm 9,1\%$ na dieta de 250 mg, valores mais altos que os pré-estabelecidos ($\leq 20\text{mg}$). Por outro lado, quando os autores também reduziram o conteúdo de cálcio da dieta contendo (250 mg de oxalato de 1.002 para 391 mg de cálcio), a excreção de oxalato aumentou, $28,2 \pm 4,8\%$, e a contribuição média da dieta foi de $52,6 \pm 8,6\%$. Estes resultados sugerem que o oxalato dietético dá uma contribuição muito maior para a excreção do oxalato, que a anteriormente

descrita, que o cálcio dietético influencia a biodisponibilidade do oxalato ingerido e que absorção do oxalato dietético pode ser um importante fator na formação de cálculos de oxalato de cálcio.^(68, 70)

3.2.3. Hiperexcreção de ácido úrico

A hiperexcreção de ácido úrico (800 mg para homens e 700 mg para mulher) é outro distúrbio metabólico presente em indivíduos litiásicos, sendo que a morbidade do cálculo de ácido úrico parece ser mais acentuada.^(3, 74)

O ácido úrico é o maior produto final do metabolismo das purinas, sendo que dos 800 mg formados 50% provem de fontes exógenas (dieta) e os outros 50% de fontes endógenas: síntese de novo e catabolismo tecidual. Do ácido úrico total formado $\frac{3}{4}$ são eliminados pela urina.^(75, 76) Comparando vegetarianos com indivíduos que consomem dietas ricas em proteína animal, a hiperexcreção de ácido úrico está associada a um pH urinário mais baixo e citratúria diminuída. Isto sugere que a proteína de origem animal é um fator de risco para a nefrolitíase, pelo seu efeito em elevar os promotores da cristalização, o ácido úrico e o cálcio, e de reduzir a excreção de inibidores como o citrato, podendo assim induzir à hipercalcúria, hiperexcreção de ácido úrico e hipocitratúria.^(77, 78)

Uma consistente relação linear entre ingestão de purinas e excreção de ácido úrico tem sido descrita em indivíduos hiperuricosúricos com formação de cálculos de oxalato de cálcio.⁽⁷⁹⁾ Um exagerado aumento na excreção do ácido úrico tem sido observado depois que a dieta de indivíduos normais foi suplementada com ácido ribonucléico. Outros trabalhos tem demonstrado que em pacientes com dieta hiperproteica rica em proteína animal a excreção de urato foi quase o dobro.⁽⁴⁹⁾

A hiperuricosúria tem sido associada com o aumento no risco de formação de cálculos de cálcio e está presente em quase 1/3 e todos os portadores de cálculos de oxalato de cálcio. Existem 3 teorias para explicar como o ácido úrico promove a formação de cálculo de oxalato de cálcio: a 1ª propõe que a hiperexcreção de ácido úrico em urina ácida (pH 5,5), aumenta a saturação do urato monossódico o qual reduz a adsorção de inibidores macromoleculares e portanto elevando a agregação do oxalato de cálcio e reduzindo o limite de metastabilidade do oxalato de cálcio.⁽⁷²⁾ A 2ª sugere que na urina supersaturada, a semelhança na estrutura do cristal promove o crescimento epitaxial do oxalato de cálcio no ácido úrico.⁽⁸⁰⁾ A 3ª teoria que o ácido glutâmico adere à superfície do cristal de ácido úrico ajudando íons de cálcio e oxalato a se agregarem e cristalizarem.⁽⁸⁰⁾

Já se sabe que uma alta ingestão protéica promove um aumento na excreção ácida.⁽⁸¹⁾ Tal dieta baixa o pH urinário e pode causar um aumento na excreção do ácido úrico como resultado da dissociação do urato sódico. Uma queda no pH pode reduzir a efetividade dos inibidores e reduzir a excreção do citrato.⁽⁴⁹⁾

A incidência da hiperexcreção de ácido úrico é variável, dependendo da região estudada. Pesquisa realizada em 1963, no Rio de Janeiro, ALBUQUERQUE et al ⁽⁸²⁾ encontraram uma incidência de cálculo de ácido úrico em torno de 17,8% atribuindo-a, direta ou indiretamente, ao nível sócio econômico e clima da região associando-os aos hábitos alimentares. Já nos Estados Unidos esta é de 25,0%;⁽⁷⁴⁾ em Israel é três vezes maior que a americana, sendo que 39,5% deste percentual apresentavam cálculos de ácido úrico (AcUr). Incidência tão elevada é atribuída ao clima seco e árido de Israel, bem como fatores genéticos e dietéticos.

Acredita-se que no Brasil a incidência desta alteração metabólica também é elevada,⁽⁸³⁾ apresentando diferenças regionais. Entretanto, os números exatos ainda não foram estabelecidos, apesar de

esforços neste sentido estarem sendo desenvolvidos pelos principais centros que estudam a doença no País, através do Estudo Multicêntrico de Litíase Renal - Multilit), iniciado em 1990 com o objetivo de avaliar as características da litíase renal através de dados epidemiológicos, tipos de distúrbios metabólicos nas regiões em que os centros participantes se localizam e se existem diferenças entre as diversas regiões do país, tentando definir o padrão da doença em nosso meio que certamente deve apresentar aspectos diferentes dos europeus e norte-americanos.⁽⁸⁴⁾

TEODÓSIO et al (1998),⁽¹⁰⁾ estudando 65 nefrolitiásicos, em Recife, encontraram uma prevalência de 18.5% de hiperexcreção de ácido úrico e em 43% desses pacientes, a hiperuricosúria estava associada a outros distúrbios metabólicos como hipercalcúria e hipocitratúria.

3.2.4. Hipocitratúria

Em 1917, AMBERG e MacCLARE,⁽⁸⁵⁾ identificaram o ácido cítrico (citrato) como um componente normal da urina humana. Sua concentração plasmática em jejum é de 1,4 a 3,0 mg/dl e resulta do metabolismo intermediário dos carboidratos, proteínas e lipídios nas células hepáticas, musculares e ósseas. O citrato não utilizado por estas células é liberado para a circulação (citrato plasmático). Sua depuração é realizada pelo rim, excretando a fração, (em média 600 mg), não utilizada no seu metabolismo celular.

Das substâncias excretadas na urina, o citrato é o mais abundante e seus níveis sofrem a influência da idade e sexo do indivíduo, de exercícios extenuantes, do estado ácido básico sistêmico e do teor protéico e de ácido cítrico da dieta. O citrato tem duas ações importantes na prevenção da nefrolitíase: solubilizador dos sais de cálcio e inibidor da cristalização destes sais, através da alcalinização celular.^(86, 87) Como solubilizador, o citrato em sua forma bivalente se combina com os íons cálcio formando o complexo citrato-cálcio, bastante solúvel e não

dissociável, reduzindo a concentração urinária de cálcio iônico. Assim, o complexo citrato-cálcio contribui para reduzir a saturação urinária de oxalato e fosfato de cálcio. Como inibidor da cristalização, o citrato tem a capacidade de se adsorver à superfície de cristais já formados de oxalato e fosfato de cálcio, impedindo o crescimento do cristal e modificando o potencial entre a fase sólida (cristais) e a fase líquida (urina), fazendo com que os cristais da mesma carga se afastem e não formem partículas maiores que poderiam obstruir segmentos mais estreitos do túbulo renal. Deste modo, o citrato atua como um importante quelante urinário do cálcio ionizável e como inibidor do crescimento de cristais de oxalato de cálcio. Sua excreção reduzida (hipocitratúria < de 300mg/24h) tem sido observada em estudos epidemiológicos e de dietas com alta ingestão protéica.⁽⁸⁸⁾

Assim, a ingestão de uma cota elevada de proteína, especialmente a de origem animal, não apenas produz alterações na excreção de citrato, mas também aumenta a de ácido úrico e, com carboidratos e o sódio, aumenta a excreção do cálcio.

3.2.5. Líquidos

Nas regiões temperadas do mundo, a maior ingestão hídrica tem sido a mais importante modificação indicada para pacientes com cálculo renal.⁽⁴⁵⁾ É também a única recomendação dietética aplicável para todas as formas de nefrolitíase, independente da causa.⁽⁷²⁾ Tem sido reconhecida como um importante fator na prevenção de cálculos renais recorrentes desde o tempo de Hipócrates, que dizia a seus pacientes para beberem mais água.⁽⁷²⁾

O risco de formação de cálculos está aumentado quando o volume urinário é menor que 1,0 litro/dia e reduzido quando o volume é maior que 2,5 litro/dia.⁽⁸⁹⁾ Uma redução da ingestão hídrica contribui para um volume urinário baixo e aumento na concentração de todos os sais

formadores de cálculos. Pelo menos 250 ml deve ser tomado em cada refeição, entre as refeições e à noite quando o paciente se levanta para urinar, de forma que durante dia e noite a urina não esteja concentrada. Metade do líquido ingerido deve ser em forma de água. É importante também que o paciente com cálculos aumente sua ingestão hídrica em climas muito quentes e após exercício intenso.^(90, 91)

Vale ressaltar ser de interesse clínico o conhecimento dos riscos e benefícios conferidos por diferentes bebidas. Estas diferem em importantes constituintes tais como: cafeína, oxalato e álcool. Portanto, elas podem influenciar a formação de cálculos, diferentemente.^(92, 93)

Vários estudos têm examinado o efeito de algumas bebidas, em particular no que se refere às mudanças da composição urinária, e sobre o efeito na formação de cálculos renais.^(64, 92)

SHUSTER et al (1985),⁽⁹⁴⁾ em um estudo retrospectivo relataram que o consumo de cerveja e café foi inversamente associado com a história de cálculos renais e o consumo de bebidas carbonatadas (soda) positivamente associadas com o risco de formação de cálculos. Uma associação não significativa foi encontrada com leite, chá e água. Entretanto o autor não controlou outros fatores de risco para formação de cálculos tais como ingestão dietética de cálcio.

Em 1997, CURHAN et al,⁽⁹²⁾ examinaram a associação entre a ingestão de 17 diferentes bebidas e o risco para cálculos renais, em mulheres de 40 a 65 anos de idade e que não tinham história de cálculos. Outros fatores de risco foram controlados, e o risco relativo para a formação de cálculos para as mulheres no mais alto quintil do total de ingestão de fluidos comparado com mulheres no mais baixo quintil foi 0,62 (95% Intervalo de Confiança 0,48-0,80 (IC). A inclusão da consumação de bebidas específicas em um modelo multivariável ajudou significativamente a predição do risco para cálculos renais ($p < 0,001$). No modelo multivariável que avaliou simultaneamente as 17 bebidas e outros possíveis fatores litogênicos, o risco para cálculos

decreceu para cada 240ml consumido diariamente: 10% para café cafeinado, 9% para café descafeinado, 8% para chá, e 59% para vinho. Em contraste, um aumento de 44% no risco foi encontrado para cada 240 ml de suco de *grapefruit* consumido diariamente. Assim, um aumento da ingestão de líquidos reduz o risco para cálculos renais, e a escolha da bebida deve ser bem selecionada.⁽⁹³⁾

CURHAN et al (1998),⁽⁹²⁾ analisaram a relação entre ingestão de 21 bebidas e o risco de cálculos renais, em um coorte de 45.289 homens, com 45–75 anos de idade que não tinham história de cálculo. O uso das bebidas e outras informações dietéticas foram registrados em um questionário respondido pelos pacientes. Durante 6 anos de seguimento, foram encontrados 753 casos de cálculos renais. Após o ajuste simultâneo por idade, ingestão dietética de cálcio, proteína animal, potássio, uso de tiazídico, região geográfica, profissão e ingestão total de fluídos, a consumação das bebidas específicas ajudaram a predizer o risco para cálculos renais ($p < 0,001$). Após o ajuste para a ingestão de outras bebidas o risco de formação de cálculos reduziu durante o seguimento, para cada 240 ml de consumação diária: café cafeinado 10%, chá 14%, cerveja 21% e vinho 39%. Para cada 240 ml /dia, de suco de maçã e *grapefruit* o risco de formação de cálculos aumentou em 35% e 37%, respectivamente. Os autores concluíram que o tipo de bebida pode ter um efeito na formação de cálculos que envolvem mais do que a ingestão adicional isolada de fluídos.

Em 1999, pesquisadores demonstraram que a quantidade e o tempo de ingestão de cálcio influenciam a recorrência de cálculos. Os autores mediram em 18 pacientes os níveis urinários de cálcio e oxalato e citrato considerados os principais fatores de risco para os cálculos de cálcio. Os pacientes foram mantidos em dieta de 800 mg de cálcio, bebendo entre as refeições, e durante uma semana, 2 litros de água potável e no final de uma outra semana a mesma quantidade de água contendo 250 mg de cálcio por litro ou água com 22 mg de cálcio por litro.

A água com 250 mg de cálcio foi associada a um aumento significativo (50%) da concentração de cálcio urinário e nenhuma modificação na excreção de oxalato e um significativo aumento no índice cálcio x citrato. Este estudo revelou que, na prevenção da nefrolitíase, a ingestão de água potável é preferível à água mineral, por estar associada a um baixo risco para a recorrência de cálculo. Ao mesmo tempo, a alta ingestão de líquidos, especialmente água, é ainda o mais poderoso e certamente econômico meio de prevenção da nefrolitíase, embora, algumas vezes, não seja utilizado pelos formadores de cálculos.^(90, 95)

3.2.6. Fibras

Foi relatado um menor consumo de fibra dietética em pacientes com cálculos renais que o encontrado em indivíduos saudáveis. Neste mesmo trabalho, o autor atribuiu um potencial efeito protetor da fibra dietética em prevenir a recorrência da formação de cálculos. Um exato declínio nos níveis de recorrência foi encontrado em pacientes que consumiram 30g de uma mistura de farelo de trigo e soja, diariamente.⁽⁹⁶⁾

Outros estudos mostraram uma frequência reduzida de recorrências entre pacientes hipercalciúricos consumindo 20g de farelo de arroz. O efeito foi mais pronunciado naqueles indivíduos em recorrência.^(97, 98)

Segundo HUGHES (1992)⁽⁴¹⁾ citando SHAH, PJR, 1980 e VIZZANI, 1989, a exata natureza da interação entre fibra dietética e cálcio é ainda desconhecida, mas algumas teorias têm sido propostas: a primeira sugere que o ácido fítico, encontrado no farelo, combina-se com o cálcio em nível intestinal e o complexo formado é eliminado nas fezes. A segunda propõe uma redução no tempo de trânsito intestinal diminuindo a absorção do cálcio dietético. A terceira teoria relata que o farelo pode simplesmente se combinar mecanicamente com o cálcio dietético e que

uma ou mais destas interações pode ocorrer independentemente do tempo.

Por outro lado, se o mecanismo do fitato for predominante, um aumento na excreção de oxalato poderia ser esperado desde que a quantidade de cálcio, no intestino, seja menor para se combinar com o oxalato.

Somente poucas pesquisas têm observado um aumento na excreção de oxalato quando da suplementação de fibras.⁽⁹⁸⁾

Em 1986, EBISUNO S et al,⁽⁹⁷⁾ estudando pacientes nos quais as dietas foram suplementadas com 20 g de uma mistura de farelo de arroz diariamente, encontraram um ligeiro aumento na excreção do oxalato. Também foi observado este aumento em pacientes suplementados com 24 g de farelo de trigo, mas este efeito reduziu-se com o tempo. Segundo os autores, o conteúdo de oxalato do farelo por si só pode ser responsável pelo aumento na excreção do oxalato.⁽⁹⁸⁾

Em seguimento, de 17 pacientes com dieta baixa em cálcio e oxalato, com e sem adição de 30 g de fibra de farelo não processado (o farelo continha 164 mg de oxalato), não se observou nenhum aumento na excreção do oxalato entre os pacientes que receberam fibra. No entanto, a redução na taxa de excreção não foi tão grande quanto nos indivíduos que não receberam a suplementação. Isto foi atribuído ao conteúdo de oxalato do farelo. Vale ressaltar que as 30g de fibra usadas neste estudo foram equivalentes a 78,2g do farelo não processado, quantidade muito superior àquelas usadas nos estudos anteriores.⁽⁷⁰⁾

Pelo exposto, o impacto da dieta sobre a formação de cálculos renais tem sido reconhecido por muitos anos, ainda que a terapêutica farmacológica continue a ser prestigiada na prevenção da formação de cálculos.

Entretanto, os estudos sobre a litíase renal estão baseados em achados metabólicos e bioquímicos sobre alguns nutrientes como

carboidratos, proteína animal, cálcio, oxalato, sódio, fibras e os líquidos, considerados como fatores de risco para a formação de cálculos renais.

Embora já estejamos na era de procedimentos médicos menos invasivos que as cirurgias convencionais para retirada de cálculos, como a litotripsia extracorpórea e percutânea, a litíase renal ainda representa um dos maiores fatores de morbidade em humanos. Isto porque, o conhecimento dos pesquisadores sobre a fisiopatologia desta enfermidade é ainda limitado e a recorrência de cálculos continua a ser um significativo problema clínico.

3.3. Referências Bibliográficas

1. Baggio B. Genetic and dietary factors in idiopathic calcium nephrolithiasis. What do we have, what do we need. *J Nephrol* 1999; 12(6):371-74.
2. Watts RWE. Urinary stone disease (Nephrolithiasis). In: *Oxford Textbook of Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1996. p. 3251-57.
3. Schor N, Heilberg IP. Fisiopatologia dos inibidores e agregadores da litogênese. In: Schor N, Heilberg IP, editors. *Calculose renal: fisiopatologia, diagnóstico, tratamento*. São Paulo: Sarvier, 1995, p.14-16.
4. Burtis WJ et al. Dietary hypercalcuria in patients with calcium oxalate kidney stones. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:424-29.
5. Robertson WG, Peacock M. The pattern of stone disease in Leeds and United Kingdom in relation to animal protein intake during the period 1960-1980. *Urol Int* 1982; 17:194-99.
6. Al Zahroni H, Norman RW, Thompson C, Wcerasinghe. The dietary habits of idiopathic calcium stone – formers and normal control subjects. *BJU Int* 2000; 85:616-20.
7. Pinheiro ME, Assis ML, Chagas D, Schor N. Experiência brasileira de litíase renal – Alagoas. In: Schor N, Heilberg, IP, editors. *Cálculose renal: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Sarvier; 1995. p. 300-06.

8. Serio A, Fraioli A. Epidemiology of nephrolithiasis. *Nephron* 1999; 81 suppl 1:26-30.
9. Menezes da Silva JA. In: Shor N, Heilberg IP, editors. *Calculose renal: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Sarvier; 1995. p. 307-16.
10. Teodósio MR, Oliveira ECM, Freitas, CLC. Perfil epidemiológico e estudo metabólico da calculose renal: aspectos regionais. *J Bras Urol* 1998; 24(3):161-66.
11. Teodósio MR, Oliveira ECM, Antunes MT, Freitas CLC, Arruda SMB. Experiência brasileira em litíase: Pernambuco. In: Shor N, Heilberg IP, editors. *Calculose renal: fisiopatologia, diagnóstico, tratamento*. São Paulo: Sarvier; 1995. p. 318-22.
12. Ulmann AJ. Effects of weight and glucose ingestion on urinary calcium and phosphate excretion: implications for calcium urolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:1063-68.
13. Cerini C, Geider S, Hennequin C, Daudon M, Veessler S, Nitsche S, et al. Nucleation of calcium oxalate crystals by albumin: involvement in the prevention of stone formation. *Kidney Int* 1999; 55(5):776-86.
14. Asplin JR, Parks JH, Chen MS, Lieske JC, Toback G, Piley SN, et al. Reduced crystallization inhibition by urine from men with nephrolithiasis. *Kidney Int* 1999; 56: 1505-16.

15. Asplin JR, Coe FL, Murray JF. Nefrolitíase. In: Harrison – Medicina Interna. Madrid: McGraw Hill; 1998. p. 1672-77.
16. Balla AA, Salah AM. Mineral composition of renal stones from the Sudan. *Urol Int* 1998; 61(3):154-56.
17. Morse RM, Resnick MI. Urinary stone matrix. *J Urol* 1988; 139:602-06.
18. Boyce Y, King JS Jr. Crystal matrix interrelation in calculi. *J Urol* 1959; 81:351-58.
19. Kok DJ. Crystallization and stone formation inside the nephron. *Scanning Microsc* 1996; 10:471.
20. Lieske JC, Leonard R, Toback FG. Adhesion of calcium oxalate monohydrate crystals to renal epithelial cells is inhibited by specific anions. *Am J Physiol* 1995; 268:604-12.
21. Worcester EM. Urinary calcium oxalate crystal growth inhibitor. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5(suppl):46-53.
22. Boeve ER, Cao LC, Verkoelen CF, Romijn JC, De Bruijn WC, Schröder FH. Glycosaminoglycans and other sulphated polysaccharides in calculogenesis of urinary stones. *World J Urol* 1994; 12:43-8.
23. Coe FL, Parks JH. New insights into the pathophysiology and treatment of nephrolithiasis new research venues. *J Bone Miner Res* 1997; 12:522-33.

24. Fleisch H. Inhibitors and promoters of stone formation. *Kidney Int* 1978; 13:361-71.
25. Honey JR. Uropontin in urinary calcium stone formation. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20:385-92.
26. Asplin JR, Arsenault D, Parks JH, Coe FL, Hoyer JR. Contribution of human uropontin to inhibition of calcium oxalate crystallization. *Kidney Int* 1998; 53:194-99.
27. Pillay S, Asplin JR, Coe FL. Evidence that calgranulin is produced by kidney cells and is inhibitor of calcium oxalate crystallization. *Am J Physiol* 1998; 275:255-61.
28. Atmani F, Lacour B, Strecker G, Parvy P, Druëke T, Daudon M. Molecular character of uronic-acid-rich protein, a strong inhibitor of calcium oxalate crystallization in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 191:1158-65.
29. Atmani F, Khan SR. Characterization of uronic acid-rich inhibitor of calcium oxalate crystallization isolated from rat urine. *Urol Res* 1995; 23:95-101.
30. Stapelton AMF, Ryall RL. Blood coagulation proteins and urolithiasis are linked: crystal matrix protein is the F1 activation peptide of human prothrombin. *Br J Urol* 1995; 75:712-19.
31. Dussol B, Berland Y. Urinary kidney stone inhibitors. What is the news? *Urol Int* 1998; 60:69-73.

32. Siddiqui AA, Sultana T, et al. Proteins in renal stones and urine of stone formers. *Urol Res* 1998; 26(6):383-88.
33. Atmani F, Glenton PA, Khan SR. Identification of proteins extracted from calcium oxalate and calcium phosphate crystals induced in the urine of healthy and stone forming subjects. *Urol Res* 1998; 26:201-07.
34. Atmani F, Khan SR. Quantification of proteins extracted from calcium oxalate and calcium phosphate crystals induced in vitro in the urine of healthy control and stone-forming patients. *Urol Int* 2002; 68(1):54-9.
35. Pak CYC. Hypercalciuria calcium nephrolitíasis. In: Resnick ML, Pak CYC, editors. *Urolithiasis: a medical and surgery referece*. Philadelphia: WB Saunders; 1990. p. 35-63.
36. Flocks RH. Calcium and phosphorus excretion in the urine of patients with renal or ureteral calculis. *JAMA* 1939; 113:1466-71.
37. Albright F, Henneman P, Benedict PH, Forbes AP. Idiopathic hypercalciúria: a preliminary report. *Proc R Soc Med* 1953; 46:1077-81.
38. Coe FL, Parks JH, Moore ES. Familial idiopathic hypercalciuria. *N England J Med* 1979; 300:337-40.
39. Heilberg IP, Schor N. Hipercalciúria idiopática. In: Schor N, Heilberg IP, editors. *Calculose renal: fisiopatologia, diagnóstico, tratamento*. São Paulo: Sarvier; 1995. p. 14-16.

40. Schuette SA, Zemel MB, Linkswiler HM. Studies on the mechanism of protein induced hypercalciuria in older men and women. *J Nutr* 1980; 305-15.
41. Hughes J, Norman RW. Diet and calcium stones. *Can Med Assoc J* 1992; 146(2):137-43.
42. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CYC. Relationship of animal protein rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:140-46.
43. Fellstrom B, Danielson B, Karlstrom B, Lithell H, Ljunghali S, Vesby B, et al. Effects of high intake of dietary animal protein on mineral metabolism and urinary supersaturation of calcium oxalate in renal stone formers. *Br J Urol* 1984; 56:263-69.
44. Oliveira ECM, Freitas CLC, Teodósio MR. Litíase Renal: alterações metabólicas e orientação dietética. *J Bras Nefrol* 1995; 17:3 (suplemento).
45. Goldfarb S. The role of diet in the pathogenesis and therapy of nephrolitiasis. In: Smith LH ed. *Renal Stones-Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1990. p. 805-20.
46. Trinchieri A, Mandressi A, Luongo P, Longo G, Pisani E. The influence of diet on ordinary risk factors for stones in healthy subjects and idiopathic renal calcium stone formers. *Br J Urol* 1991; 67:230-36.

-
47. Kerstetter, JE, Caseira DM, Mitnick ME, Ellison AF, Gay LF, Liskov TAP, et al. Increased circulating concentrations of parathyroid hormone in healthy, young women consuming a protein-restricted diet. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:1188-96.
 48. Brockis JG, Levitt AJ, Chuthers SM. The effect of vegetable and animal protein diet on calcium urate and oxalate excretion. *Br J Urol* 1982; 54:590-93.
 49. Fellstrom B, Danielson BG, Karlstrom B, Lithell H, Ljunghali S, Vesby B, et al. The influence of a high dietary intake of purine, rich animal protein on urinary urate excretion and supersaturation in renal stone disease. *Clin Sci* 1983; 64:399- 405.
 50. Nguyen QV, Kalin A, Drouve U, Cassez JP, Jaeger P. Sensitivity to meet protein intake and hyperoxaluria in idiopathic calcium stone formers. *Kidney Int* 2001; 59: 2273-81.
 51. Pak CYC. Medical management of nephrolithiasis in Dallas; update 1987. *J Urol* 1988; 140:461-66.
 52. Alvioli V. Intestinal absorption of oxalate. *Arch Intern Med* 1971; 5:129-45.
 53. Blacklock NJ. The epidemiology of urolithiasis. In: Williams, DJ I, editor. *Scientific Foundations of Urology*. London 1976; 1:239-43.

-
54. Lennon EJ, Piering WF, Leman J. A possible mechanism for diminished renal tubular calcium and magnesium reabsorption after glucose ingestion. *Clinical Research National Meeting Abstracts* 1968; 16:388.
 55. Thom JA, Morris JE, Bishop A, Blacklock NJ. The Influence of refined carbohydrate on urinary excretion. *Brit J Urol* 1978; 50:459-64.
 56. Silver J, Friedlaender MM, Rubinger D, Popovtau MM. Sodium dependent idiopathic hypercalciuria in renal stone formers. *Lancet* 1983; 2(8348):484-86.
 57. Agus ZS, Goldfarb S, Wasserstein AW. Calcium transport in the nephron. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1998; 90:155-69.
 58. Gol Abek B, Sownik M, Grabowisk M. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome and nephrolitiasis. *Pol Merkuriusz Lek* 2000; 8(46):174-77.
 59. Heaney RP, et al. Meal effects on calcium absorption. *Am J Clin Nutr* 1989; 49:372-76.
 60. Martini LA, et al. Dietary habits of calcium store formers. *Bra J Med Biol Res* 1993; 26:805-12.
 61. Knapp EL. Factor influencing the urinary excretion of calcium in normal persons. *J Clin Invest* 1958; 26:182.
 62. Fuss M, Pepersack T, Van Greel J, Corvilain J, Vandewalle JC,

- Bergmann P et al. Involvement of low-calcium diet in the idiopathic urolithiasis in risk factor for osteopenia as great in primary hyperparathyroidismo. *Brit J Urol* 1990; 65:560-66.
63. Jaeger P, Portmann J. Low bone mass in idiopathic renal stone formers: magnitude and significance. *J Bone Min Res* 1994; 9:1525.
64. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997; 126:497-504.
65. Larsson L, Tiselius HG. Hyperoxaluria. *Miner Electrolyte Metab* 1987; 13:242-50.
66. Menon M, Mahle CJ. Oxalate metabolism and renal calculi. *J Urol* 1982; 127:148-51.
67. Tiselius HG, Almgard LE. The diurnal excretion of oxalate and the effect of pyridoxine and ascorbate on oxalate excretion. *Eur Urol* 1997; 3:41.
68. Holmes RP, Goodman HO, Assinos DG. Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney Int* 2001; 59:270-76.
69. Ogawa Y, Miyazato T, Hatano T. Oxalate and urinary stones. *World & Surg* 2001; 24:1154-59.
70. Holmes RP, Kennedy M. Estimation of the oxalate content of foods

- an daily oxalate intake. *Kidney Int* 2000; 57:1662-67.
71. Jaeger P, Portmann J, Jacquet AF, Burckhardt P. Influence of the calcium content of diet on the incidence of mild hyperoxalurian idiopathic renal stone formers. *Am J Nephrol*, 1985; 5:40-44.
 72. Goldwasser B, Weinerth JL, Carson CC III. Calcium stone diseases an overview. *J Urol* 1986; 135:1-9.
 73. Willams AW, Wilson DM. Dietary intake, absorption, metabolism, and excretion of oxalate. *Semin Nephrol* 1990; 19(1):2-8.
 74. Coe FL. Uric acid and calcium oxalate nephrolitíasis. *Kidney Int* 1983; 24:392-403.
 75. Riese RJ, Sakhage K. Uric acid nephrolitiasis pathogenesis ant treatment. *J Urol* 1992; 148:765-71.
 76. Pak CYC. Etiology and treatment of urolithiasis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18(6):624-37.
 77. Goldfarb S. Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolitíasis. *Kidney Int* 1988; 34:544-55.
 78. Robertson WG, Heyburn PJ, et al. The effect of high animal protein intake on the risk of calcium stone – formation in the urinary tract. *Clin Sci* 1979; 57:285-88.
 79. Coe FL, Moran E. The contribution of dietary purine over-

- consumption to hyperuricosuria in calcium oxalate stone formers. *J Chronic Dis* 1976; 29:793-800.
80. Sarig S. The hyperuricosuria calcium oxalate stone former. *Miner Electrolyte Met* 1987; 13:251-56.
81. Lemann J, et al. The importance of renal net acid excretion as a determinant of fasting urine calcium excretion. *Kidney Int* 1997; 29:743-49.
82. Albuquerque PE, Forster R, Zanandrea R. Etiological factors in urolithiasis. A clinical analysis of 273 cases. *J Urol* 1963; 89:325-28.
83. Pinheiro ME, Santos DR, et al. Hiperexcreção de ácido úrico em mulheres na menopausa. *J Bra Nefrol* 1986; 8(2):68-72.
84. Laranja SMR, et al. Estudo multicêntrico de litíase renal no Brasil (MUTILIT). In: Schor N, Heilberg IP, editors. *Calculose renal: fisiopatologia, diagnóstico, tratamento*. São Paulo: Sarvier; 1995. p. 295-98.
85. Amberg S, McClare WB. Occurrence of citric acid in urine. *Am J Physiol* 1917; 44:453-62.
86. Simpson D. Citrate excretion: a window on renal metabolism. *Am J Physiol* 1983; 244:223-34.
87. Wilson JW, Werness PG, Smith LH. Inhibitors of crystal growth of

- hydroxyapatite: a constant composition approach. *J Urol* 1985; 134:1255-58.
88. Rebelo MAP. Hipocitratúria. In: Schor N, Heilberg IP, editors. *Calculose renal: fisiopatologia, diagnóstico, tratamento*. São Paulo: Sarvier; 1995. p. 105-13.
89. Pak CYC. Epidemiological risk factors in calcium stone disease. *Scand J Urol Nephrol* 1980; 53(suppl):15-28.
90. Borgi L, Meschi T, Schianchi T, Briganti A, Guerra A, Allegri F, et al. Urine volume stone risk factor and preventive measure. *Nephron* 1999; 81(suppl 1):31-7.
91. Robertson WG. Epidemiological risk factors in calcium stone diseases. *Scand J Urol Nephrol* 1980; 53(suppl):15-28.
92. Curhan GC, Willet WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Beverage use and risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1998; 128:534-40.
93. Curhan GC, Willet WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Prospective study of beverage use and the risk for kidney stones in men. *Am J Epidemiol* 1997; 143(3):240-47.
94. Shuster J, Finlayson B, Scheaffer RI, Sierakowski R, Zoltek J, Dzegede S. Primary Liquid intake and urinary stone disease. *J Chronic Dis* 1985; 38:907-914.
95. Belluzi V, De Nicola L, Minutolo R, Russo D, Cianciaruso B,

- Andreucci M, et al. Effects of water hardness on urinary risk factors for kidney stones in patients with idiopathic nephrolithiasis. *Nephron* 1999; 91(suppl 1):66-70.
96. Schneider HJ. Preventing the recurrence of kidney stones with farnolith bran preparation. In: Walker VR, Sutton, RAI, Cameron ECB (eds). *Urolithiasis*. New York: Plenum Pr; 1998. p. 871-72.
97. Ebisuno S, Morimoto S, Yoshida T, Furatani T, Yasukowa S, Onkawa T. Rice-bran treatment for calcium stone formers with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol* 1986; 58:592-95.
98. Jarrar K, et al. The use of wheat bran to decrease calcium excretion and to treat calcium oxalate stone disease. In: Schwille P, Lynwood H, Robertson W, et al, editors. *Urolithiasis and related clinical Research*. New York: Plenum Pr; 1985. p. 441-43.

4. Artigo I

Nutrientes, Líquidos e Fibras na Formação de Cálculos Renais
Nutrientes, Líquidos y Fibras em la Formación de Calculos Renales
Nutrients, Fluids and Fiber in Renal Calculi Formation

- Eliane Cunha Mendonça de Oliveira
Doutoranda em Nutrição, Professor Adjunto.
- Clara Lúcia Caiaffo de Freitas
Mestre em Saúde Pública, Professor Adjunto
- Marta Regueira Teodósio, PhD
Professor Titular de Clínica Médica do Hospital das Clínicas/UFPE (aposentada)

Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Nutrição. Campus Universitário, s/nº, Cidade Universitária, CEP 50.670-901, Recife-PE
Fone: 81-3271.8470, 81-3271.8471; Fax: 81-3271.8473

Endereço do Autor:

Rua de Apipucos, 235, aptº 1301, Edifício Ilha de Sardenha - Apipucos,
CEP 52.071-000 Recife-PE, Telefone/Fax: 81- 3268.8099

E-mail: eliane@ufpe.br

Recife
2003

4.1. RESUMOS

4.1.1. Resumo

Excessos dietéticos têm um papel chave no aumento da incidência e prevalência da nefrolitíase observada em países desenvolvidos.

Vários nutrientes podem influenciar a excreção de cálcio, ácido úrico, oxalato e citrato predispondo para formação de cálculo de cálcio. Eles são decorrentes do consumo de proteína animal, cálcio, sódio e a restrição de líquidos e fibra dietética.

Por outro lado, uma alta ingestão de purinas e ácido ascórbico aumenta o ácido úrico e oxalato urinários e aumento no citrato urinário ocorre em pacientes com ingestão reduzida de proteína.

Estudos têm relatado que a formação de cálculos urinários de oxalato de cálcio por fatores dietético, tais como excessos na proteína animal e/ou sódio reduzem a habilidade da urina para inibir a agregação dos cristais de oxalato de cálcio e formação de cálculos renais.

Assim pesquisas futuras devem investigar o impacto da dieta nas alterações metabólicas da nefrolitíase.

Palavras-chaves: nefrolitíase; proteína, cálcio, sódio, oxalato, fluídos, fibras.

4.1.2. Abstract

Dietary excesses are believed to have play a key role in the increased incidence and prevalence of nephrolithiasis, observed in developed countries.

A number of nutrients may influence the excretion of calcium, uric acid, oxalate and citrate predisposing to calcium stone formation; they include increased of fluids and dietary fiber.

On the other hand a high intake of purine or ascorbic acid could increase urinary uric and urinary oxalate levels and changes in urinary citrate were reported in patients with reduced protein intake.

Studies have related the calcium oxalate urinary stone formation to dietary factors such as excesses in animal protein and or sodium consumption high decrease the ability of urine to inhibit the agglomeration of calcium oxalate crystal and renal stone formation.

This way, future studies should investigate the impact of diet on abnormalities metabolics of lithiasics.

Key words: nephrolithiasis, protein, calcium, sodium, oxalate, fluids and fiber.

4.1.3. Resumen

Excessos dietéticos tienen un papel llave en el aumento de la incidencia y prevalencia de la nefrolitiasis observada en países desarrollados. Varios nutrientes pueden influenciar en la excreción de calcio. Ellos son decurrentes del consumo de proteína animal, calcio, sodio y de la restricción de líquidos y fibra dietética. Por otro lado, una alta ingestión de purinas y ácido ascórbico aumenta el ácido úrico y oxalato urinarios; y el aumento de citrato urinario ocurre en pacientes con ingestión reducida de proteína. Estudios tienen relatado que la formación de cálculos urinarios de oxalato de calcio por factores dietéticos, tales como excessos en la proteína animal y/o sodio reducen la habilidad de la orina inhibir la agregación de los cristales de oxalato de calcio y formación de cálculos renales. Así, pesquisas futuras deben investigar el impacto de la dieta en las alteraciones metabólicas de la nefrolitiasis.

Palabras-claves: nefrolitiasis; proteína, calcio, sodio, oxalato, fluidos, fibras.

4.2. INTRODUÇÃO

Os padrões dietéticos têm sido implicados como contribuintes para alta incidência e prevalência da litíase no trato urinário superior em países afluentes ⁽¹⁾.

A nefrolitíase, com sua incidência e prevalência em ascensão, acomete os indivíduos jovens e economicamente ativos, caracterizando-se pelo alto grau de recorrências e complicações, que vão desde a infecção do trato urinário até a perda total do rim ⁽²⁾.

O risco para formação de cálculo no trato urinário superior vem crescendo, afetando de 1 a 20% da população mundial, com 2 a 5% na Ásia, 8 a 15% na América do Norte e Europa, 20% na Arábia Saudita. Hoje, sabe-se que as modificações dietéticas, desde a Segunda Guerra Mundial, são tidas como responsáveis pelo aumento da incidência e prevalência dos cálculos urinários observados em países desenvolvidos ⁽¹⁾. Na Itália, por exemplo, entre 1993 e 1994, o número de pacientes afetados pela nefrolitíase foi de 974.000, com incidência e prevalência de 1,68 e 17,2%, respectivamente. Comparando os dados de 1993 com 1983, quando o número de pacientes foi de 665.000, observa-se um aumento médio de 30.000 casos por ano ⁽³⁾.

A ligação entre fatores dietéticos e nefrolitíase foi primeiro levantada por Anderson em 1960, quando confirmou uma estreita relação entre prevalência de cálculos e afluência, então associando, nefrolitíase a fatores dietéticos, e seu achado foi corroborado por outros autores ^(4 e 5).

Estudos epidemiológicos têm referidos fatores nutricionais, ambientais e genéticos como os principais responsáveis pela litogênese ^(3, 4, 6, 7 e 8), abrindo uma nova abordagem metabólica que vem revolucionando o tratamento e a prevenção da doença ⁽⁹⁾

Entre os nutrientes que participam da litogênese, capazes de alterar o equilíbrio urinário de cristalização/solubilização, os mais estudados têm sido proteínas, purinas, cálcio, oxalato, sódio e a ingestão de líquidos e fibras ^(10, 11, 12, 13 e 14).

4.3. PROTEÍNA E PURINAS

A literatura tem sugerido que uma dieta rica em proteína animal está relacionada com a formação de cálculos renais, tanto pelo seu efeito em elevar os promotores da cristalização, a exemplo do cálcio e do ácido úrico, como pela redução na excreção de inibidores, como citrato, um componente chave do ciclo do ácido cítrico ou

Ciclo de Krebs, ^(7 e 15). Ao lado disso, foi mostrado que dietas ricas em proteína e/ou sódio diminuem a habilidade da urina para inibir a aglomeração dos cristais do oxalato de cálcio resultando em efeitos adversos para a formação de cálculos. ⁽⁶⁾ Desta forma, vários autores sugerem que o excesso de ingestão protéica pode causar hipercalcúria, devido ao aumento na taxa de filtração glomerular e a redução na reabsorção tubular renal do cálcio, alterações estas, provavelmente originadas nas células do túbulo renal ^(12, 16 e 17, 18).

Outros autores, ⁽¹⁹⁾ em 1997, examinaram em 160 mulheres saudáveis, com média de idade de $26 \pm 1,3$ anos, o efeito de 3 dietas, com teores protéicos diferentes: baixo (0,7g/kg/dia), médio (1,0g/kg/dia) e alto (2,1g/kg/dia), sobre o metabolismo mineral e o paratormônio (PTH). Após 4 dias, o cálcio urinário decresceu significativamente com a dieta baixa em proteína, aumentando significativamente com a dieta alta em proteína quando comparadas com a dieta com teor médio em proteínas, usada como controle. Também, houve uma surpreendente elevação no soro do PTH e calcitriol em consumidores da dieta pobre em proteínas. Isto foi acompanhado por um aumento, por 14 dias, do AMPc, um sensível e específico indicador da bioatividade do PTH e calcitriol do soro. Em compensação houve modificações relativamente menores no hormônio calcitrópico com as dietas média e alta em proteína. ⁽¹⁹⁾

Pelos seus dados, os autores concluíram ser a proteína dietética um poderoso regulador do metabolismo do cálcio. Por outro lado, sugeriram que mais estudos são necessários para melhor definir a quantidade de proteína dietética que irá favorecer a saúde do esqueleto em mulheres jovens. ⁽¹⁹⁾

Em 1998, com o objetivo de verificar o efeito de uma restrição protéica moderada (0,8 de proteína/kg/dia), foram estudados 18 pacientes com hipercalcúria idiopática e cálculo renal. Todos receberam 950 mg de cálcio e foram avaliados antes e após 15 dias da dieta, nos níveis de cálcio, ácido úrico, oxalato, citrato e prostaglandina E e uréia. A excreção de uréia caiu após a dieta. O cálcio urinário, o ácido úrico, o oxalato e a hidroxiprolina decresceram após a restrição protéica, enquanto os níveis de citrato se elevaram, como também o pH após a dieta hipoprotéica. A concentração de 1,25 (D₃) Dehidroxicolecalciferol caiu significativamente e o paratormônio aumentou. ^(17 e 19) Os autores também sugerem que a dieta com restrição moderada em proteína diminui a excreção urinária de cálcio, principalmente através da redução da reabsorção óssea e perda de cálcio renal, ambas provavelmente devido à queda da carga ácida endógena. Além do

mais, a restrição protéica melhora o perfil litogênico dos pacientes hipercalcêmicos idiopáticos^(17 e 19).

Estudo realizado em 2000, com o propósito de avaliar o impacto de dieta, baixa em proteína, dieta alta em fibras, nos fatores de riscos para formação de cálculos, foram acompanhados 96 pacientes ambulatoriais, com nefrolitíase idiopática, de Janeiro de 1996 a Janeiro de 1998.⁽²⁰⁾ Os pacientes foram divididos em 3 grupos: com dieta pobre em proteína animal (< 10%), com dieta alta em fibras (> 25 g por dia) e um grupo controle ingerindo a dieta habitual. Foi recomendado a todos pacientes um aumento na ingestão hídrica e suas composições urinárias foram avaliadas no início e após 4 meses de intervenção. Um inquérito de frequência dos alimentos foi aplicado e a proteína total e de alto valor biológico foram analisadas pela excreção de uréia e sulfato nas 24 horas, comprovando a adesão à recomendação dietética. A composição da urina não foi diferente no início da pesquisa entre os 3 grupos.⁽²⁰⁾ Após quatro meses, com dietas diferentes, a excreção de 24 horas de cálcio e oxalato não diferiram significativamente intra e inter grupos. Entretanto, 12 pacientes formadores de cálculo com dieta hipoproteica apresentaram uma redução na excreção urinária de uréia (± 50 mmol/dia) e também uma significativa redução no cálcio urinário (cerca de 1,8 mmol/dia). Uma significativa correlação entre uma excreção de uréia e de cálcio foi observada somente entre os pacientes portadores de hipercalcemia. Os autores concluíram que somente estes pacientes podem se beneficiar com a redução protéica na dieta.⁽²⁰⁾

A alta ingestão de proteína animal é também fonte de purina e, conseqüentemente, do ácido úrico. Este é um metabolito da purina e seu nível urinário pode sofrer alteração decorrente da dieta ingerida.

Uma consistente relação linear entre ingestão de purinas e excreção de ácido úrico tem sido descrita em indivíduos hiperuricêmicos com formação de cálculos de oxalato de cálcio⁽²¹⁾. Um exagerado aumento na excreção do ácido úrico tem sido observado depois que a dieta de indivíduos normais foi suplementada com ácido ribonucléico. Outros trabalhos tem demonstrado que em pacientes com dieta hiperproteica rica em proteína animal a excreção de urato foi quase o dobro⁽²²⁾.

A hiperuricosúria tem sido associada com o aumento no risco de formação de cálculos de cálcio e está presente em quase 1/3 de todos os portadores de cálculos de oxalato de cálcio. Existem 3 teorias para explicar como o ácido úrico promove a formação de cálculo de cálcio:

A 1ª propõe que o ácido úrico absorve inibidores do oxalato de cálcio e então interfere com sua ação, criando a oportunidade para formação de cálculo⁽²³⁾.

A 2ª sugere que na urina supersaturada, a semelhança na estrutura do cristal promove o crescimento epitaxial do oxalato de cálcio no ácido úrico⁽²⁴⁾.

A 3ª teoria que o ácido glutâmico adere à superfície do cristal de ácido úrico ajudando íons de cálcio e oxalato a se agregarem e cristalizarem⁽²⁴⁾.

Já se sabe que uma alta ingestão protéica promove um aumento na excreção ácida. Tal dieta baixa o pH urinário e pode causar um aumento na excreção do ácido úrico como resultado da dissociação do urato sódico. Uma queda no pH pode reduzir a efetividade dos inibidores e reduzir a excreção do citrato que tem dois efeitos importantes na prevenção da nefrolitíase de cálcio: solubilizador dos sais de cálcio e inibidor da cristalização destes sais através da alcalinização celular. (22)

O conteúdo de aminoácidos sulfurados como a metionina, encontrado na proteína dietética tem um efeito hipercalcúrico. Isto porque os complexos sulfato de cálcio que desenvolvem-se dentro do túbulo renal não são facilmente reabsorvidos, sendo excretados, resultando em um aumento no nível de cálcio urinário. O aminoácido metionina é encontrado primariamente na proteína animal^(25 e 26).

Tem sido mostrado que indivíduos sadios que consomem uma dieta regular, excretam mais cálcio que aqueles em uma dieta vegetariana. Por outro lado, um aumento na ingestão de proteína vegetal pode contribuir para um aumento no oxalato urinário⁽²⁷⁾.

Assim uma restrição de carnes tem reduzido a incidência de hipercalcúria e hiperuricosúria e pacientes portadores dessas alterações metabólicas devem ser cautelosos no uso de alimentos ricos em proteína de origem animal e purinas⁽²⁸⁾.

4.4. CÁLCIO E OXALATO

A restrição dietética de cálcio tem sido o esteio principal da terapia para a prevenção de nefrolitíase recorrente. Entretanto, em um estudo experimental em indivíduos normais e pacientes com nefrolitíase recorrente e hipercalcúria, a restrição severa de cálcio dietético (< 400 mg/dia) resultou, marcadamente, em um balanço negativo de cálcio em muitos pacientes: o cálcio urinário reduziu levemente, mas a perda gastrointestinal persistiu. O balanço negativo de cálcio pode ser atribuído à elevação dos níveis da vitamina D₃, tipicamente encontrados em pacientes com hipercalcúria idiopática^(15 e 29).

A administração de vitamina D₃ em voluntários com ingestão baixa de cálcio produz um balanço negativo de cálcio, a reabsorção óssea é estimulada e a calciúria persiste apesar da baixa ingestão. Assim, a perda de cálcio ósseo, se muito grande, pode produzir doença óssea, osteopenisante, particularmente em pacientes idosos e do sexo feminino, ^(30 e 31).

Por outro lado, pesquisadores em 2001, concluíram que a potencial carga ácida dietética tem um papel importante na patogênese dos cálculos renais, pela condição de acidose criada e que é capaz de afetar a excreção de cálcio, e de citrato, na urina de litíasicos, em virtude da produção endógena de ácidos originados, principalmente, da oxidação de sulfurados e da oxidação incompleta de ácidos orgânicos, conduzindo-os à hipercalciúria. Ainda recomendam que, em pacientes com dietas de potencial ácido, nenhuma restrição de cálcio deve ser aplicada podendo elevar a reabsorção óssea, levando a uma progressiva perda óssea e que estes pacientes devem receber a mesma quantidade de cálcio (20 a 25 mmol de cálcio/dia) recomendada para indivíduos normais. ⁽³²⁾

Em uma coorte de 12 anos, foram estudadas 91.731 enfermeiras, entre 34 e 59 anos de idade e que não tinham história de cálculo. Um questionário de frequência foi usado para avaliar a dieta consumida em 1980, 1984, 1986 e 1990. A principal consequência medida foi a incidência sintomática de cálculos renais através da associação entre ingestão dietética e suplementação de cálcio e o risco para cálculos renais, em mulheres. Durante o seguimento, 864 casos de cálculos renais foram diagnosticados e 73 mulheres foram excluídas por serem portadoras de hipertireoidismo (3,4%), hiperparatireoidismo (2,4%), doença inflamatória da bexiga (3,0%) e infecção do trato urinário (13,4%). ⁽³³⁾ Os autores encontraram que a ingestão de suplemento de cálcio, após ajuste por idade, foi associada com um aumento no risco para a formação de cálculos, em contraste com a ingestão de cálcio dietético. Também foi relatado que o risco relativo entre mulheres que consumiam de 1 a 100 mg de suplemento de cálcio, foi de 1,26 (Intervalo de Confiança 0,79-2,00) quando comparadas com mulheres que não recebiam cálcio, aumentando esse risco entre aquelas que consumiam mais de 100 mg de cálcio. Concluindo, os autores relatam que alta ingestão de cálcio dietético parece reduzir o risco para cálculos renais sintomáticos, enquanto a ingestão de suplemento de cálcio pode aumentar o risco. Isto ocorre porque o cálcio dietético reduz a absorção do oxalato prevenindo a formação de cálculos de oxalato de cálcio. O efeito aparentemente diferente causado pelo tipo de cálcio pode ser associado com a duração da ingestão do cálcio relacionada à quantidade de oxalato consumido. Nos

produtos lácteos, por excelência, fontes de cálcio dietético, outros fatores presentes poderiam ser responsáveis pela redução do risco encontrado com o uso do cálcio dietético. (33)

Em princípio, o oxalato urinário poderia ser o mais importante determinante da supersaturação do oxalato de cálcio, muito mais que o cálcio, porque pequenos aumentos na excreção do oxalato elevam marcadamente o produto atividade dos íons na urina. O oxalato é o produto final do metabolismo da glicina, (40 a 50% da síntese hepática) e 40% resultante do metabolismo do ácido ascórbico. A quantidade normal de oxalato excretado na urina é menor que 40 a 50 mg/dia e o oxalato dietético contribui com uma fração $\leq 20\%$ do oxalato urinário (34, 35 e 36).

Em circunstâncias normais, os caminhos para o metabolismo do ascorbato a oxalato estão saturados, e um aumento da ingestão nem sempre leva a um aumento na excreção do oxalato. Em indivíduos susceptíveis, entretanto, a excreção urinária de oxalato aumenta acentuadamente quando da ingestão de 1 a 2g de ascorbato, sendo excretado na urina entre 24 a 36 horas. Por outro lado, a quantidade de oxalato excretada por pacientes portadores de calculose tem sido mais alta que a de pessoas normais, em todos os níveis de ingestão do oxalato. Isto sugere que o grupo de formadores absorve mais oxalato, consome mais substâncias produtoras de oxalato (tais como o ascorbato) ou metabolizam mais precursores do oxalato. Uma ingestão acima de 180 mg /dia parece ter um pequeno efeito na excreção urinária de oxalato (34, 37 e 38).

A vitamina B6, como fosfato piridoxal também desempenha um papel importante no metabolismo do oxalato como co-fator da inter-conversão da glicina à glioxalato e quando há carência desta vitamina, há formação aumentada de oxalato. A administração de piridoxina tem sido proposta, porém não tem sido efetiva em reduzir a excreção de oxalato (34, 36, 37 e 38).

Quando os níveis de oxalato urinário são ≥ 40 mg/dia, temos a hiperoxilúria que pode ser genética ou adquirida. A forma genética é rara, mas a adquirida é conseqüência de um aumento na absorção intestinal do oxalato sendo encontrada em pacientes com má absorção intestinal (5). Pacientes com problemas de absorção intestinal são vulneráveis à hiperoxalúria, particularmente aqueles com esteatorréia, pois o cálcio se combina com os ácidos graxos livres formando sabões, deixando oxalato livre para ser absorvido. Além disso, os ácidos graxos e os sais biliares aumentam a permeabilidade para o oxalato,

resultando em uma maior absorção e subsequente excreção urinária. Nestes pacientes, suplemento de cálcio é necessário para reduzir a absorção do oxalato ^(23, 37 e 38).

Por outro lado, o consumo de oxalato varia de 70 a 900 mg, e hiperoxalúria por ingestão excessiva é muito rara, pois os alimentos fontes de oxalato (beterraba, couve de bruxelas, espinafre, ruibarbo) são pouco consumidos em nosso meio ⁽³⁸⁾.

Os cálculos de oxalato de cálcio são os mais freqüentes em humanos e a quantidade de oxalato excretado na urina constitui um dado importante, contribuindo na supersaturação de oxalato de cálcio, sendo um fator de risco na formação destes cálculos. O oxalato dietético é acreditado contribuir com muito pouco para excreção urinária, entretanto, pesquisa recente usando dietas com 10, 50 e 250 mg de oxalato em 2.500 calorias e fórmulas contendo de 0 a 180 mg de oxalato encontrou uma excreção aumentada sendo os níveis de oxalato de $24.4 \pm 15.5\%$ na dieta de 10 mg, para $41.5 \pm 9.1\%$ na dieta de 250 mg, valores mais altos que os pré-estabelecidos ($\leq 20\text{mg}$). Por outro lado, quando os autores também reduziram o conteúdo de cálcio da dieta contendo (250 mg de oxalato de 1.002 para 391 mg de cálcio), a excreção de oxalato aumentou $28.2 \pm 4.8\%$ e a contribuição média da dieta foi de $52.6 \pm 8.6\%$.

Estes resultados sugerem que o oxalato dietético dá uma contribuição muito maior para a excreção do oxalato, que a anteriormente descrita, que o cálcio dietético influencia a biodisponibilidade do oxalato ingerido e que absorção do oxalato dietético pode ser um importante fator na formação de cálculos de oxalato de cálcio. ⁽³⁶⁾

O papel da absorção intestinal na formação de cálculos foi citado por Jaeger em 1985, mostrando ser uma baixa ingestão de cálcio um significativo fator de risco para doença litíásica, pois o cálcio complexa o oxalato limitando sua disponibilidade para absorção a nível intestinal. ⁽³¹⁾

4.5. SÓDIO

Existe uma estreita associação entre a excreção urinária de sódio e cálcio por causa dos vários sítios comuns de reabsorção ao longo do túbulo renal. Pequenas modificações na ingestão de sódio dietético têm resultado em mudanças significantes na excreção de 24h do cálcio urinário. Indivíduos com cálculos, cuja ingestão de cálcio foi restringida para 700mg /dia e a ingestão de sódio foi aumentada de 80 para 200mmol /dia excretaram, diariamente, uma quantidade extra de 97mg de cálcio para cada aumento de 100mmol/d no sódio urinário. Restrição média de sódio com suspensão do uso do sal a

mesa e redução na ingestão de alimentos ricos em sódio são especialmente recomendadas para pacientes hipercalcêmicos.⁽³⁹⁾

Tem sido sugerido que pessoas com cálculo de cálcio são mais sensíveis que o resto da população para os efeitos do sódio na calciúria.

Vários autores, estudando o efeito hipercalcêmico do sódio dietético, encontraram que a aguda expansão do volume, pela ingestão aumentada de sódio, produz calciúria concomitante, assim como, natriurese. Esta resposta, provavelmente, envolve alguma inibição de reabsorção de cálcio e sódio no túbulo proximal e ao longo da alça de Henle, assim como uma provável inibição do transporte de cálcio e sódio na medula interna. Segundo os autores, o ramo espesso ascendente da Alça de Henle é um dos prováveis locais do transporte reduzido de cálcio durante alta ingestão de sódio dietético.^(39 e 40)

Em estudo do consumo de sódio em 20 crianças, com calculose idiopática, foi encontrado nas crianças que eram normo-calciúricas um valor significativamente mais baixo na excreção de sódio urinário, quando comparadas com as crianças com hipercalcemia persistente.⁽⁴¹⁾ O autor sugeriu que o principal fator responsável pela hipercalcemia parece ser a excreção do sódio urinário, e como a excreção do sódio urinário reflete sua ingestão, a redução do sal dietético, em vez do cálcio, pode ser útil no manejo de crianças com hipercalcemia e nefrocalcinose.⁽⁴¹⁾

4.6. LÍQUIDOS

O risco de formação de cálculos está aumentado quando o volume urinário é menor que 1 litro/dia e reduzido quando o volume é maior que 2,5 litros/dia. Uma redução da ingestão hídrica contribui para um volume urinário baixo e aumento na concentração de todos os sais formadores de cálculos.⁽⁴²⁾

Pelo menos 250 ml deve ser tomado em cada refeição, entre as refeições e à noite quando o paciente se levanta para urinar, de forma que durante dia e noite a urina não esteja concentrada. Metade do líquido ingerido deve ser em forma de água. É importante também que o paciente com cálculos aumente sua ingestão hídrica em climas muito quentes e após exercício intenso.⁽⁴³⁾

Vale ressaltar, ser de interesse clínico, o conhecimento dos riscos e benefícios conferidos por diferentes bebidas. Estas diferem em importantes constituintes tais como: cafeína, oxalato e álcool. Portanto, elas podem influenciar a formação de cálculos,

diferentemente ⁽³³⁾. Vários estudos têm examinado o efeito de algumas bebidas, em particular no que se refere às mudanças da composição urinária, e sobre o efeito na formação de cálculos renais. ^(43, 44, 45, 46, 47)

Vários autores examinaram a associação entre a ingestão de 17 diferentes bebidas e o risco para cálculos renais, em mulheres de 40 a 65 anos de idade e que não tinham história de cálculos. Outros fatores de risco foram controlados, e o risco relativo para a formação de cálculos para as mulheres no mais alto quintil do total de ingestão de fluidos, comparado com mulheres no mais baixo quintil, foi 0,62 (95% Intervalo de Confiança 0,48-0,80). A inclusão da consumação de bebidas específicas em um modelo multivariável ajudou significativamente a predição do risco para cálculos renais ($p < 0,001$). No modelo multivariável que avaliou simultaneamente as 17 bebidas e outros possíveis fatores litogênicos, o risco para cálculos decresceu para cada 240ml consumido diariamente: 10% para café cafeinado, 9% para café descafeinado, 8% para chá, e 59% para vinho. Em contraste, um aumento de 44% no risco foi encontrado para cada 240 ml de suco de *grapefruit* consumido diariamente. Assim, um aumento da ingestão de líquidos reduz o risco para cálculos renais, e a escolha da bebida deve ser bem selecionada. ⁽⁴³⁾

Ao lado disto, um estudo retrospectivo relatou que o consumo de cerveja e café foi inversamente associado com a história de cálculos renais e o consumo de bebidas carbonatadas (soda) positivamente associadas com o risco de formação de cálculos. Uma associação não significativa foi encontrada com leite, chá e água. Entretanto o autor não controlou outros fatores de risco para formação de cálculos, tais como ingestão dietética de cálcio. ⁽⁴⁴⁾

Em outra pesquisa foi analisada a relação entre ingestão de 21 bebidas e o risco de cálculos renais, em uma coorte de 45.289 homens, com 45 – 75 anos de idade que não tinham história de cálculo. O uso das bebidas e outras informações dietéticas foram registrados em um questionário respondido pelos pacientes. Durante 6 anos de seguimento, foram encontrados 753 casos de cálculos renais. Após o ajuste simultâneo por idade, ingestão dietética de cálcio, proteína animal, potássio, uso de tiazídico, região geográfica, profissão e ingestão total de fluídos, a consumação das bebidas específicas ajudaram a predizer o risco para cálculos renais ($p < 0,001$). Após o ajuste para a ingestão de outras bebidas, o risco de formação de cálculos reduziu durante o seguimento, para cada 240 ml de consumação diária: café cafeinado 10%, chá 14%, cerveja 21% e vinho 39%. Para cada 240 ml /dia, de suco de maçã e *grapefruit* o risco de formação de cálculos aumentou em 35% e 37% ,

respectivamente. Os autores ⁽⁴⁵⁾ concluíram que o tipo de bebida pode ter um efeito na formação de cálculos que envolve mais do que a ingestão adicional isolada de fluídos.

Em 1999, pesquisadores demonstraram que a quantidade e o tempo de ingestão de cálcio influenciam a recorrência de cálculos. Os autores mediram em 18 pacientes os níveis urinários de cálcio e oxalato e citrato considerados os principais fatores de risco para os cálculos de cálcio. Os pacientes foram mantidos em dieta de 800 mg de cálcio, bebendo entre as refeições, e durante uma semana, 2 litros de água potável e no final de uma outra semana a mesma quantidade de água contendo 250 mg de cálcio por litro ou água com 22 mg de cálcio por litro. A água com 250 mg de cálcio foi associada a um aumento significativo (50%) da concentração de cálcio urinário e nenhuma modificação na excreção de oxalato e um significativo aumento no índice cálcio x citrato. ⁽⁴⁶⁾

Este estudo ⁽⁴⁶⁾ revelou que, na prevenção da nefrolitíase, a ingestão de água potável é preferível à água mineral, por estar associada a um baixo risco para a recorrência de cálculo. Ao mesmo tempo, a alta ingestão de líquidos, especialmente água, é ainda o mais poderoso e certamente econômico meio de prevenção da nefrolitíase, embora, algumas vezes, não seja utilizado pelos formadores de cálculos. ⁽⁴⁷⁾

4.7. FIBRA

Foi relatado um menor consumo de fibra dietética em pacientes com cálculos renais que o encontrado em indivíduos saudáveis. ⁽⁴⁸⁾

A exata natureza da interação entre fibra dietética e cálcio é ainda desconhecida, mas algumas teorias têm sido propostas. ⁽²⁰⁾

A primeira sugere que o ácido fítico, encontrado no farelo, combina-se com o cálcio em nível intestinal e o complexo formado é eliminado nas fezes. A segunda propõe uma redução no tempo de trânsito intestinal diminuindo a absorção do cálcio dietético. A terceira teoria relata que o farelo pode simplesmente se combinar mecanicamente com o cálcio dietético e que uma ou mais destas interações pode ocorrer independentemente do tempo. ⁽²⁰⁾

Por outro lado, se o mecanismo do fitato for predominante, um aumento na excreção de oxalato poderia ser esperado desde que a quantidade de cálcio, no intestino, seria menor para se combinar com o oxalato. ⁽²⁰⁾

Somente poucas pesquisas têm observado um aumento na excreção de oxalato quando da suplementação de fibras. ^(48,49)

Em 1986, um estudo com pacientes nos quais as dietas foram suplementadas com 20 g de uma mistura de farelo de arroz, diariamente, foi encontrado um ligeiro aumento na excreção do oxalato. Também foi observado este aumento em pacientes suplementados com 24 g de farelo de trigo, mas este efeito reduziu-se com o tempo. Segundo os autores, o conteúdo de oxalato do farelo por si só pode ser responsável pelo aumento na excreção do oxalato. ⁽⁴⁹⁾

4.8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O impacto da dieta sobre a formação de cálculos renais tem sido reconhecido por muitos anos, ainda que a terapêutica farmacológica continue a ser prestigiada na prevenção da formação de cálculos.

Entretanto, achados metabólicos e bioquímicos apontam nutrientes como fatores de risco para a formação de cálculos renais.

Os estudos mostraram a ação hipercalcêmica, hiperuricosêmica e hipocitraturica da proteína, o efeito hipercalcêmico do sódio, o papel do ácido úrico e oxalato na formação de cálculos e a importância das fibras na calciúria e dos fluidos na supersaturação urinária.

Por este motivo, acreditamos que mais pesquisas são necessárias para melhor definir a ação deletéria dos nutrientes e para entender o mecanismo pelo qual as alterações metabólicas são induzidas na nefrolitíase idiopática.

4.9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al Zahroni H, Norman RW, Thompson C, Wcerasinghe. The dietary habits of idiopathic calcium stone – formers and normal control subjects. *BJU Int*, 2000; 85:616-20.
2. Pinheiro ME, Assis ML, Chagas D, Schor N. Experiência brasileira de litíase renal – Alagoas. In: Schor N, Heilberg, IP, eds. *Cálculose renal fisiopatologia, diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Sarvier 1995; p.300-306.
3. Serio A, Fraioli A. Epidemiology of nephrolithiasis. *Nephron* 1999; 81 suppl 1:26-30.
4. Robertson WG. Epidemiological risk factors in calcium stone diseases. *Scand J. Urol. Nephrol.* 1980; 53 suppl:15-28.
5. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327(16): 1111-1122.
6. Kok DJ, Iestra JA, Doorembos CJ, Papapoulos SE. The effects of dietary excesses in animal protein and in sodium on the composition and the crystallisation bineto of calcium oxalate monohydrate in urines of healthy men. *J Clin Endocrinol Met* 1990; 71(4): 861-67
7. Pak CYC. Hypercalciuria calcium nephrolitíasis. In: Resnick ML, Pak CYC (eds). *Urolithiasis: A Medical and Surgery Referece*. Philadelphia: WB Saunders; 1990. p.35-63.
8. Hughes J, Norman RW. Diet and Calcium Stones. *Can Med Assoc J* 1992; 146(2):137-143.
9. Bataille P, Achard JM, Fourniera A, Boudailiez B, Westreel PF, Esper NE et al. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuria calculi stone formers. *Kidney Int* 1991; 39:1193-205.
10. Baggio B. Genetic and dietary factors in idiopathic calcium nephrolithiasis. What do we have, what do we need. *J Nephrol* 1999; 12(6):371-4.
11. Curhan GC. Epidemiologic evidence for the role of oxalate in idiopathic nephrolithiasis. *J Endocrinol* 1999; 13(9):629-31.
12. Liatsikos EN, Barbalias GA. The influence of a low protein diet in idiopathic hypercalciuria. *Int Urol Nephrol* 1999; 31(3):271-8.
13. Ogawa Y, Miyazato T, Hatano T. Oxalate and urinary stones. *World & Surg* 2000; 24: 1154-59.
14. Holmes RP, Kennedy M. Estimation of the oxalate content of foods an daily oxalate intake. *Kidney Int* 2000; 57:1662-67.

15. Goldfarb S. The role of diet in the pathogenesis and therapy of nephrolithiasis. In: Smith LH ed. *Renal Stones-Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders Company 1990; p.805-20.
16. Schuette SA, Zemel MB, Linkswiler HM. Studies on the mechanism of protein induced hypercalciuria in older men and women. *J. Nutr.* 1980; 305-315.
17. Giannini S, Nobile M, Sartori L, Dalle Carbonare L, Ciuffreda M, Corro P, et al. Acute effects of moderate dietary protein restriction in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:267-71.
18. Trinchieri A, Mandressi A, Luongo P, Longo G, Pisani E. The Influence of diet on orinary risk factors for stones in healthy subjects and idiopathic renal calcium stone formers. *Br J Urol.* 1991; 67:230-236.
19. Kerstetter, JE, Caseira DM, Mitnick ME, Ellison AF, Gay LF, Liskov TAP et al. Increased circulating concentrations of parathyroid hormone in healthy, young women consuming a protein-restricted diet. *Am. J. Clin Nutr.* 1997; 66:1188-1196.
20. Rottily M, Leonetti F, Jovanna C, Kerthezene P, Dupriy P, Vazi A et al. Effects of low animal protein or high-fiber diets on urine composition in calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000; 57:1115-118.
21. Coe FL, Moran E. The contribution of dietary purine over-consumption to hyperuricosuria in calcium oxalate stone formers. *J. Chronic. Dis.* 1976; 29:793-800.
22. Fellstrom B, Danielson BG, Karlstrom B, Lithell H, Ljunghali S, Vesby B, et al. The influence of a high dietary intake of purine, rich animal protein on urinary urate excretein and supersaturation in renal stone disease, *Clin Sci* 1983; 64:399- 405.
23. Goldwasser B, Weinerth JL, Carson CC III. Calcium stone diseases an overview. *J. Urol.* 1986; 135-147.
24. Sarig S. The hyperuricosuria calcium scalate stone former. *Miner Electrolyte Met* 1987; 13: 251-256.
25. Fellstrom B, Danielson B, Karlstrom B, Lithell H, Ljunghali S, Vesby B, et al. Effects of high intake of dietary animal protein on mineral metabolism and urinary supersaturation of calcium oxalate in renal stone formers. *Br J Urol* 1984; 56:263-269.
26. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CYC. Relationship of animal protein rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:140-146
27. Brockis J G, Levitt AJ, Chuthers SM. The effect of vegetable and animal protein diet on calcion urate and oxalate excretion. *Br J Urol* 1982; 54:590-593.

28. Nguyen QV, Kalin A, Drouve U, Cassez JP, Jaeger P. Sensitivity to meet protein intake and hyperoxaluria in idiopathic calcium stone formers. *Kidney Int* 2001; 59: 2273-81.
29. Trinchiere A, Nespoli R, Ostini F, Rovera F, Zanetti G, Pisani E. A study of dietary calcium and other nutrients in idiopathic renal calcium stone formers with low bone mineral content. *J Urol* 1998; 159: 654-657.
30. Fuss M, Peppersack T, Van Greel J, Corvilain J, Vandewalle JC, Bergmann P et al. Involvement of low-calcium diet in the idiopathic urolithiasis in risk factor for osteopenia as great in primary hyperparathyroidismo. *Brit J Urol* 1990; 65:560-66.
31. Jaeger P, Portmann J, Jacquet AF, Burckhardt P. Influence of the calcium content of diet on the incidence of mild hyperoxalurian idiopathic renal stone formers. *Am J Nephrol* 1985; 5:40-44.
32. Trinchiere A, Zanetti G, Curro A, Lizzano R. Effect of potential renal acid load of foods on calcium metabolism of renal calcium stone formers. *Eur Urol* 2001; 39 suppl 2:33-37.
33. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997; 126:497-504.
34. Tiselius HG, Almgard LE. The diurnal excretion of oxalate and the effect of pyridoxine and ascorbate on oxalate excretion. *Eur Urol* 1997; 3:41.
35. Borsatti A. Calcium oxalate nephrolithiasis: defective oxalate transport. *Kidney Int* 1991; 39:1283-98.
36. Holmes RP, Goodman HO, Assinos DG. Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney Int* 2001; 59: 270-276.
37. Larsson L, Tiselius HG. Hyperoxaluria. *Miner Electrolyte Metab* 1987; 13 :242-250.
38. Willams AW, Wilson DM. Dietary intake, absorption, metabolism, and excretion of oxalate. *Semin Nephrol* 1990; 19(1): 2-8.
39. Silver J, Friedlaender MM, Rubinger D, Popovtau MM. Sodium dependent idiopathic hypercalciuria in renal stone formers. *Lancet* 1983; 2 (8348):484-486.
40. Agus ZS, Goldfarb S, Wasserstein AW. Calcium transport in the nephron. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1998; 90:155-169.
41. Gol Abek B, Sownik M, Grabowisk M. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome and nephrolithiasis. *Pol Merkuriusz Lek* 2000; 8 (46):174-177.
42. Pak CYC, Sakraee K, Crowther C, Brinkly L. Evidence justifying a high fluid intake in treatment of nephrolithiasis. *Ann Intern Med* 1980; 93: 36-39.

-
43. Curhan GC, Willet WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Beverage use and risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1998; 128:534-540.
 44. Shuster J, Finlayson B, Scheaffer RI, Sierakowski R, Zoltek J, Dzegede S. Primary Liquid intake and urinary stone disease. *J Chronic Dis* 1985; 38: 907-914.
 45. Curhan GC, Willet WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Prospective study of beverage use and the risk for kidney stones. *Am J Epidemiol* 1997; 143(3): 240-247.
 46. Belluzi V, De Nicola L, Minutolo R, Russo D, Cianciaruso B, Andreucci M, et al. Effects of water hardness on urinary risk factors for kidney stones in patients with idiopathic nephrolithiasis. *Nephron* 1999; 91(suppl 1): 66-70.
 47. Borgi L, Meschi T, Schianchi T, Briganti A, Guerra A, Allegri F, et al. Urine volume stone risk factor and preventive measure. *Nephron* 1999; 81 (suppl 1):31-7.
 48. Schneider HJ. Preventing the recurrence of kidney stones with farnolith bran preparation. In: Walker VR, Sutton, RAI, Cameron ECB (eds). *New York, Urolithiasis Plenum Pr.* 1998; p.871-872.
 49. Ebisuno S, Morimoto S, Yoshida T, Furatani T, Yasukowa S, Onkawa T. Rice-bran treatment for calcium stone formers with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol* 1986;58: 592-595.

5. Artigo II

RELATO DE CASO

HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA IDIOPATHIC HYPERCALCIURIA HIPERCALCIURA IDIOPÁTICA

Eliane Cunha Mendonça de Oliveira
Doutoranda em Nutrição, Professor Adjunto

Marta Regueira Teodósio PhD
Professor Titular de Clínica Médica
Professor Participante do Curso de Pós-Graduação em Nutrição, Orientadora.

Clara Lúcia Caiaffo de Freitas
Mestre, Professor Adjunto

Alice C. Pimentel de Albuquerque
Acadêmica de Medicina. FCM/UPE.
Bolsista de Iniciação Científica. PIBIC / FACEPE.

Instituições:

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Nutrição - Unidade de Pesquisa em Nefrourologia e Nutrição

Universidade de Pernambuco (UPE)
Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC)
Departamento de Cirurgia
Projeto Multilit – Ambulatório de Nefrourologia

Endereço do autor: Rua Apipucos, 235 – Apt^o 1.301
Apipucos – Recife – PE.
CEP: 52.071-000
E-mail: eliane@ufpe.br

Recife – 2003.

5.1. RESUMOS

5.1.1. Resumo

A hipercalcúria idiopática é o distúrbio metabólico mais freqüentemente diagnosticado na nefrolitíase. Pode-se originar do aumento primário na absorção intestinal de cálcio, da redução na reabsorção tubular renal de cálcio, da perda primária de fosfato, do aumento primário na reabsorção óssea de cálcio ou de distúrbios tubulares renais combinados. Pode ocorrer associada a outros fatores litogênicos, como a hiperexcreção de ácido úrico e a hipocitraturia. Neste relato de caso de hipercalcúria idiopática, é descrita a evolução, seguimento e tratamento clínico de um paciente que apresentou hipercalcúria renal e hiperexcreção de ácido úrico. Comenta-se também a ligação existente entre obesidade e nefrolitíase e ainda os principais mecanismos envolvidos na formação de cálculos renais, com enfoque especial para os nutrientes (proteína de alto valor biológico, purinas, sódio e cálcio) considerados fatores de risco para litíase no trato urinário superior.

Palavras-chave: nefrolitíase, hipercalcúria idiopática, dieta.

5.1.2. Abstract

Idiopathic hypercalciuria is the most frequently diagnosed metabolic disruption in nephrolithiasis. It may originate from a primary increase in the intestinal absorption of calcium, a reduction in the renal reabsorption of calcium, a primary loss of phosphate, an increase in the reabsorption of calcium in the bones or combined tubular renal disruptions. It may be associated to other lithogenic factors, like uric acid hiperexcretion and idiopathic hypocitraturia. In this report of a case of idiopathic hypercalciuria, we describe the evolution, follow-up and medical treatment of a patient with renal hypercalciuria and uric acid hiperexcretion. We also address the relation among obesity and nephrolithiasis and the main mechanisms involved in the formation of renal stones, emphasizing nutrients (high biological value protein, purines, sodium and calcium) considered to be risk factors for upper urinary tract lithiasis.

Keywords: nephrolithiasis, idiopathic hypercalciuria, diet.

5.1.3. Resumen

La hipercalciuria idiopática es el trastorno metabólico más frecuentemente diagnosticado en la nefrolitiasis. Lo se puede originar del aumento primario en la absorción intestinal del calcio, de la reducción en la reabsorción tubular renal del calcio, de la pérdida primaria de fosfato, del aumento primario en la reabsorción ósea de calcio o de trastornos tubulares renales combinados. Puede ocurrir asociada a otros factores litogénicos, como la hiperexcreción de ácido úrico y la hipocitraturia. En este relato de caso de hipercalciuria idiopática, es descrita la evolución, seguimiento y tratamiento clínico de un paciente que presentó hipercalciuria renal y hiperexcreción de ácido úrico. Lo se comenta también la ligación existente entre obesidad y nefrolitiasis y aún los principales mecanismos involucrados en la formación de cálculos renales, con enfoque especial para los nutrientes (proteína de alto valor biológico, purinas, sodio y calcio), considerados factores de riesgo para litiasis en el tracto urinario superior.

Palabras-chaves: nefrolitiasis, hipercalciuria idiopática, dieta.

5.2. INTRODUÇÃO

A nefrolitíase surge em conseqüência da ruptura do equilíbrio de forças que se dirigem para a cristalização ou para a solubilização das substâncias contidas na urina. Estas duas forças opostas devem ser equilibradas durante a adaptação à dieta, clima e atividade do indivíduo. Quando a urina se torna supersaturada com materiais insolúveis, em conseqüência de excreções excessivas e/ou de conservação extrema de água, verifica-se a formação de cristais que podem crescer e agregar-se aos outros cristais formando o cálculo.⁽¹⁾

A formação de cálculos urinários está freqüentemente associada a distúrbios metabólicos primários ⁽¹⁾ tais como: hipercalcúria ⁽²⁾, hiperexcreção de ácido úrico, hipocitraturia ^(3,4), hiperoxalúria e hipomagnesiúria ⁽⁵⁾.

No presente relato, é descrito o caso de um paciente com nefrolitíase radiopaca com hipercalcúria normocalcêmica, importante índice da perda renal excessiva de cálcio e inquérito nutricional demonstrando exposição a fatores de risco para a nefrolitogênese como ingestão excessiva de proteína de alto valor biológico (AVB) e de purinas.

São também discutidos outros fatores envolvidos com a nefrolitíase como a obesidade⁽⁶⁾, a hiperexcreção de ácido úrico e hipocitraturia^(7,8).

5.3. RELATO DO CASO

Identificação: M.P.F., masculino, 38 anos, funcionário público, natural e procedente de Recife – PE, admitido em nosso ambulatório em 20 de outubro de 1999.

História: Aos 13 anos de idade, primeiro episódio de cólica nefrética. Desde então, eliminou vários cálculos (>10). Em 1974, foi submetido a procedimento cirúrgico no ureter D e em 1984 no rim E., para retirada de cálculos. A partir de 1991: submeteu-se a várias sessões de litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO). Encaminhado da Urologia, em outubro de 1999, ao ambulatório da Unidade de Pesquisa – Projeto MULTILIT (Multicêntrico de Litíase) no Hospital Universitário Oswaldo Cruz, para investigação metabólica e tratamento clínico.

Antecedentes: Hipertensão arterial sistêmica (HAS) diagnosticada recentemente.

Antecedentes familiares: Pais hipertensos e pai diabético.

Exame físico: Peso 93 Kg; altura 174,5 cm; Índice de Massa Corporal (IMC)⁽⁹⁾ 30,5 Kg/m² – Obesidade; PA 130 x 102 mm Hg; FC 84 bpm. Restante do exame: sem alterações.

Exames laboratoriais:

	Exames para Diagnóstico Metabólico		Seguimento
Data:	25/10/1999	30/10/1999	07/02/2002
Urina/24 hs (dieta habitual)			
Volume (ml)	3.910	3.710	2.890
Creatinina (mg)	1.504	1.389	2.205
Ácido úrico (mg)	821	840	754
Sódio (mEq/l)	273	297	
AMPc (nmol/100mlFG)	1,7		
Cálcio (mg)	532	498	199
Fósforo (mg)	1.603	1.431	974
Citrato (mg)	680	644	457
Cistina (qualitativo)	Negativo	Negativo	Negativo
Cistina (mg)	76	82	
Oxalato (mg)	9,5	10	
Magnésio (mg)	136	129	
Clearence de creatinina (ml/min/1.73 m ²)	112		

Sangue (25/10/1999): Cálcio 9,6 mg/dl; Potássio 4,8 mEq/l; Fósforo 2,6 mg/dl; Creatinina 0,8 mg/dl; Ácido úrico 5,2 mg/dl; PTH (Intacta) 1,0 pg/ml.

Prova de Sobrecarga Oral Aguda de Cálcio:

Urina:	Cálcio/Creatinina	0,41
	Jejum:	
	Cálcio/Creatinina	0,33
	Sobrecarga	
	Sobrecarga/Jejum	0,80
Urocultura: Negativa (22/10/1999 e 08/02/2000)		

Sumário de Urina:

Amarelo citrino; ligeiramente turvo; depósito leve; pH 5,0; densidade 1018; raras células descamativas; leucócitos 2/c; hemácias 4/c.

pH da segunda urina do dia em jejum = 5,5.

Urografia Excretora:

22/11/1984 – Cálculos opacos no grupo calicial inferior de ambos os rins. Rins de topografia normal, eliminando o contraste com retardo e mostrando dilatação e deformidade de ambos os sistemas pielo-caliciais.

07/10/1997 – Concreções radiopacas no pólo superior esquerdo e inferior, bilateralmente. Rins eliminando regularmente e sob boa densidade o meio de contraste, notando-se modificação estrutural dos sistemas excretores às custas de dilatação difusa e uniforme dos cálices.

28/09/1999 – Calcificações grosseiras nas projeções renais, sendo nos pólos superior e inferior à esquerda e superior à direita. Ambos os rins eliminam o meio de contraste normalmente, observando-se sombras renais de volumes normais com dilatações dos sistemas pielocaliciais bilateralmente, verificando-se as litíases supracitadas no interior de cálices. Ureteres pérvios observando-se dilatação no terço distal do ureter E.

Ultra-sonografia do aparelho urinário:

21/12/1999 – Rins de topografia, forma e volume normais. Padrão eco-estrutural do parênquima sem anormalidades. Duas imagens de cálculos em rim D (1,0 e 0,7 cm) e três em rim E (1,7; 1,0 e 1,1 cm). Dilatação do sistema pielocalicial do rim D.

07/02/2000 – Ultra-sonografia: litíase renal bilateral + dilatação hidronefrótica.

5.4. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL (24/11/1999)**5.4.1. Análise do Inquérito Recordatório de 24 horas:**

VCT – 5.648 Kcal (necessidades 2.289); hipoglicídica = 45% (normal 50 a 60 %); hiperproteica = 22% (normal 10 a 15%); AVB(Alto Valor Biológico) = 68% (recomendado 30 a 35%); 3,5g/Kg/dia (recomendado 0,8g/Kg/dia); hiperlipídica = 33 % (normal 20 a 30%); cálcio = 2.600 mg (recomendado 800 a 1.000 mg/dia); fósforo = 3.523 mg (relação Ca/P = 0,74 , recomendado = 1); sódio 13,8 g (recomendado 6 a 8 g/dia); purinas = 769 mg (recomendado até 150 mg/dia).

5.4.2. Terapia Nutricional:

Encaminhado ao Ambulatório de Nutrição em 24/11/1999 e após avaliação antropométrica (93,5 Kg de peso corporal; 174,5 cm de altura e IMC = 30,5), iniciou-se

dieta com 2.700 mL de líquidos, hipocalórica para redução do peso corporal com cálcio normal (800 mg nas 24 horas) e restrição de proteína animal, purinas e do sódio com a redução do NaCl adicional (sal de cozinha), sendo recomendado voltar para controle do peso corporal após dois meses, o que não foi observado. Em 20/10/2001, o paciente compareceu ao ambulatório estando ainda com 89,5 Kg e IMC de 29,4 Kg/m², sobrepeso, sendo orientado a seguir a dieta recomendada após ajustes necessários. Em 07/02/2002, o paciente atingiu IMC normal com peso de 73,4 Kg. Também foram normais a calciúria e uricosúria.

5.4.3. Tratamento Clínico:

Orientação dietética, administração de citrato de potássio (10 mEq, 3 vpd, após as principais refeições) e hidroclorotiazida (25 mg/dia, durante 30 dias).

5.5. EVOLUÇÃO

Após cinco meses de seguimento, apresentava peso 73,4 Kg (IMC = 24 - Peso normal); PA 130x85 mmHg. Avaliação metabólica: calciúria 199 mg/24h (anterior 532 mg/24h); uricosúria: 754 mg/24h (anterior 840 mg/24 h). Urina: pH = 6,5 (segunda urina do dia em jejum; pH anterior = 5,5). Densitometria óssea: normal.

5.6. DISCUSSÃO

Paciente do sexo masculino, na fase produtiva da vida (38 anos), com história de cólica nefrética desde os 13 anos de idade e nefrolitíase radiopaca confirmada por imagem. Foi submetido a procedimento cirúrgico no ureter D e em 1984 no rim E, para retirada de cálculo. A partir de 1991, submeteu-se a várias sessões de LECO. Em 1999 foi encaminhado ao nosso ambulatório de Nefrourologia no HUOC (Projeto Multicêntrico de Litíase). Na investigação metabólica encontrou-se uma importante excreção de cálcio urinário definindo a hipercalciúria (>4mg/Kg/24h) nas avaliações laboratoriais de 25 e 30/10/1999. A calcemia, uricemia, dosagem do paratormônio (PTH) e de seu mediador o AMP cíclico urinário foram normais, bem como a pesquisa de cistina na urina foi negativa, indicando a forma idiopática da nefrolitíase. A prova de sobrecarga oral de cálcio revelou a relação Ca/Cr em jejum > de

0,11 (0,41), confirmando a hipercaleiúria idiopática ou normocalcêmica com componente renal (hipercaliúria renal), atribuído à redução na reabsorção tubular renal de cálcio. A excreção de ácido úrico na urina foi elevada (821 mg e 840 mg) caracterizando outro distúrbio metabólico freqüentemente associado à hipercaleiúria, a hiperexcreção de ácido úrico (800mg/24 h), em ambas as amostras sendo a uricemia normal (5,2 mg/dl). O sódio urinário foi elevado em ambas análises (293 a 297 mEq) excedendo a normalidade que é de 150 mEq/24h, confirmando o consumo elevado de NaCl pelo paciente (13,8 g).

O volume urinário estava adequado (2890ml/24 horas), indicando uma ingestão de líquidos recomendada para profilaxia de litíase renal (30 ml/kg/peso corporal acrescido de aproximadamente 500 ml pelas perdas insensíveis), no sentido de manter diurese mínima de 2000ml/dia. Recomenda-se diurese em torno de 2500 ml para evitar diluição de substâncias inibidoras da cristalização como citrato e magnésio.

Na avaliação antropométrica o paciente foi classificado como obeso, através do IMC, proposto por QUETELET⁽⁹⁾, e classificação de GARROW⁽¹⁰⁾, o que explica seu consumo calórico elevado (5.648 Cal.) quando suas necessidades nutricionais são de 2.289 Cal. Sua ingestão protéica foi de 3,5g/Kg/24h (quando o recomendado é 0,8 g/Kg/24h) sendo 68% de alto valor biológico correspondendo a 33% das calorias consumidas, classificando-se como dieta hiperprotéica. A ingestão de purinas (769 mg) ultrapassou o recomendado para o nefrolitiásico, que é de até 150 mg; o que explica a participação da hiperuricosúria na formação do cálculo.

Vale ressaltar a associação existente entre obesidade e litíase encontrada por alguns pesquisadores. CURHAN⁽⁶⁾ et al, em estudo com mulheres, verificaram que os casos com IMC > 32 Kg/m² – obesidade, tinham risco (75%) superior às mulheres com IMC normais, o que se deduz ser importante o controle do peso corporal nestes pacientes.

A excreção urinária de cálcio, oxalato, ácido úrico e citrato é substancialmente influenciada pela ingestão excessiva de cálcio, sódio, proteínas, purinas e outros nutrientes, podendo resultar em alterações metabólicas: hipercaleiúria, hiperuricosúria, hiperoxalúria e hipocitraturia que contribuem para a litogênese^(1, 8).

Os fatores dietéticos estão envolvidos na patogênese da litíase e a formação de cálculos renais tem sido freqüentemente relacionada aos hábitos dietéticos dos pacientes e a interpretação atual dos efeitos destes fatores, reflete as idéias acerca da fisicoquímica deste processo. Como exemplo: a formação dos cálculos de oxalato de cálcio deve, obviamente, se iniciar com a supersaturação da urina, conduzindo à nucleação dos cristais de oxalato de

cálcio. Desta forma, fatores que afetam a supersaturação (no caso apresentado a hiper calciúria e a hiperuricosúria) ou a nucleação (acidez do pH urinário; associada a hiperuricosúria) refletem o aumento no risco para formar cálculo.

O efeito de uma alta ingestão protéica é explicado pela sua ação hiper calciúrica e hiperuricosúrica, além da redução na excreção do citrato. Este é potente inibidor da cristalização do oxalato de cálcio, porque a proteína, especialmente a de alto valor biológico, constitui-se uma sobrecarga ácida para o organismo induzindo acidose intracelular, resultando no aumento do transporte do citrato (Ciclo de Krebs) através da membrana mitocondrial e, conseqüentemente, na utilização do citrato por estas células para manutenção do pH normal⁽⁵⁾.

Às ações da proteína dietética, se junta o efeito hiper calciúrico do consumo excessivo do sódio, contido no cloreto de sódio dos alimentos e no adicional (sal de cozinha), condição esta observada no presente caso. A administração do diurético tiazídico (hidroclorotiazida) e a menor ingestão do sal (NaCl), promovem maior reabsorção tubular de cálcio a nível, principalmente, do néfron proximal através da contração do volume extracelular, reduzindo assim a calciúria. Tal efeito ficou evidenciado no presente caso ocorrendo redução na calciúria de 532mg/24h para 199mg/24h. Ao lado disso, o excesso dietético de sódio pode também aumentar o risco de cálculos de oxalato de cálcio, por reduzir a excreção do citrato e interferir com a inibição da cristalização do oxalato de cálcio na urina^(5,8). Vale ressaltar o papel deletério da obesidade na elevação dos níveis pressóricos, contribuindo para a HAS. Entretanto a redução do peso corporal, aliada à redução do sal de cozinha, foram medidas que controlaram a pressão arterial mesmo depois de suspensa a hidroclorotiazida.

Por estas razões, a investigação metabólica é imprescindível para diagnosticar o distúrbio metabólico responsável pelos estados de hiperexcreção urinária, possibilitando tratamento individualizado, bem como a prevenção da recorrência da litíase. Assim o papel da dieta buscando a normalização destas alterações é parte essencial do tratamento clínico.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Amaury de Medeiros, Professor Titular de Urologia do Departamento de Cirurgia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da UPE, pelo apoio ao Projeto MULTILIT.

Ao Prof. Francisco Cavalcante, Professor Adjunto de Urologia do Departamento de Cirurgia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da UPE, pela orientação urológica nos procedimentos do Projeto MULTILIT.

Órgão financiador: Financiadora de Estudos e Projetos - FINEPE, convênio nº 64.96.0557.00.

À Srta. Ana Cristina Oliveira pela ajuda na digitação e conferência.

5.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asplin JA, Coe LF, Faus JM. Nefrolitíase. In: *Medicina Interna*. Rio de Janeiro: MacGrow Hill, 1998. 16-74.
2. Teodósio MR, Santos NTV, Costa SL, Calado S, Oliveira ECM. Prova de sobrecarga aguda oral de cálcio para diagnóstico do tipo de hipercalcúria idiopática. *Revista das Ciências Médicas de Pernambuco* 2000; 3(1): errata 12-17.
3. Teodósio MR, Oliveira ECM, Freitas CLC, Antunes T. Experiência brasileira em litíase renal. In: Nestor Schor & Ita Hailberg. *Calculose Renal*. São Paulo: Sarvier 1995. 318-322.
4. Teodósio MR, Brant FT, Oliveira ECM, Freitas CLC. Perfil epidemiológico da calculose renal: aspectos regionais. *Jornal Brasileiro de Urologia* 1998; 23:(3) 101-106.
5. Pak CYC. Etiology and treatment of urolithiases. *Am J Kidney* 1991; 18: (6)624-637.
6. Curhan GC, Willette WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1645-1652.
7. Trinchieri A, Mandressi A, Luongo P, Longo G, Pisani E. The Influence of diet on urinary risk factors for stones in healthy subjects and idiopathic renal calcium stone formers. *Br J Urol* 1991; 67:230-236.
8. Kok DJ, Iestra JA, Doorembos CJ, Papapoulos SE. The effects of dietary excesses in animal protein and in sodium on the composition and the crystallisation bineto of calcium oxalate monohydrate in urines of healthy men. *J Clin Endocrinol Met* 1990; 71:(4) 861-867.
9. Jelliffe DB, Jelliffe ESP. Underappreciated pionners. Quetelet: man and index. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:(6) 2519-2521.
10. Garrow JS. *Treat obesity seriously: a clinical manual*. London 1981; Churchill Livingstone.

6. Artigo III

FATORES DIETÉTICOS DE RISCO PRESENTES NA DIETA DE INDIVÍDUOS LITIÁSICOS E NORMAIS

Eliane Cunha Mendonça de Oliveira
Doutoranda em Nutrição, Professor Adjunto

Marta Regueira Teodósio PhD
Professor Titular de Clínica Médica
Professor Participante do Curso de Pós-Graduação em Nutrição, Orientadora.

Clara Lúcia Caiaffo de Freitas
Mestre, Professor Adjunto

Instituições:

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Nutrição - Unidade de Pesquisa em Nefrourologia e Nutrição

Universidade de Pernambuco (UPE)
Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC)
Departamento de Cirurgia
Projeto Multilit – Ambulatório de Nefrourologia

Endereço do autor: Rua Apipucos, 235 – Apt^o 1.301
Apipucos – Recife – PE.
CEP: 52.071-000
E-mail: eliane@ufpe.br

Recife – 2003.

6.1. RESUMOS

6.1.1. Resumo

Objetivo: analisar os teores de nutrientes no consumo alimentar de indivíduos nefrolitiásicos e controles, identificar possíveis fatores dietéticos de risco para litogênese e comparar, entre os dois grupos, a adequação e composição química das dietas consumidas. **Metodologia:** estudaram-se inicialmente 100 pacientes (36 homens e 64 mulheres) e 35 controles (6 homens e 29 mulheres). Os pacientes submeteram-se a exames de imagem e laboratoriais para o diagnóstico de nefrolitíase e alterações metabólicas associadas. Pacientes e controles foram encaminhados ao Serviço de Nutrição para avaliação do estado nutricional pelo IMC, segundo a classificação da OMS e aplicação do tipo diário de 3 dias, para avaliação do consumo alimentar. **Resultados:** da amostra estudada (82 pacientes), 43% tinham hipercalciúria, 40% hiperuricosúria 17% hipocitratúria isolada. A atividade ocupacional leve foi significativamente maior ($p < 0,05$) entre os nefrolitiásicos 40%, cuja maioria tinha sobrepeso/obesidade (50% para os homens e 40% para as mulheres). O consumo de cálcio foi reduzido nos 2 grupos e o consumo protéico foi elevado. Quando se aplicou análise de variância aos nutrientes, expressos em gramas, encontramos resultados estatisticamente significantes ($p < 0,05$) somente para purinas e lipídeos, quando comparamos nefrolitiásicos e controles. Na frequência de consumo de alimentos vegetais, a beterraba, o feijão, o repolho, o suco de laranja e o tomate foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$), assim como os alimentos de origem animal, carnes, charque, embutidos, leite e queijos. **Discussão:** o distúrbio metabólico mais freqüente foi a hipercalciúria, seguida da hiperuricosúria e da hipocitratúria isolada. O consumo excessivo de alimentos ricos em proteína de origem animal, purinas e lipídeos (carnes, charque, embutidos, leite e queijos) podem aumentar o cálcio urinário, o ácido úrico e reduzir o citrato contribuindo para as alterações metabólicas encontradas. O consumo de cálcio foi reduzido, mas a ingestão de beterraba, feijão, repolho, suco de laranja e tomate, ricos em oxalato, contribuiu para possíveis níveis elevados de oxalato. O consumo de lipídeos foi significativamente maior entre os nefrolitiásicos. **Conclusão:** pelo envolvimento dos hábitos alimentares na formação de cálculos renais, torna-se necessário o conhecimento do consumo alimentar do paciente, com a finalidade de identificar os nutrientes presentes na dieta e dirigir o tratamento para as alterações metabólicas encontradas.

Palavras-chave: dieta, nefrolitíase, proteínas, purinas, lipídeos.

6.1.2. Abstract

Objective: to analyse the nutrient contents in the food consumption of nephrolithiasis individuals and control individuals, to identify possible dietetic risk factors for lithogenesis and compare the adequacy and chemical composition of diets between both study groups. **Methods:** 100 patients (36 males and 64 females) and 35 controls (6 males and 29 females) were studied. The patients were submitted to image and laboratory examination for diagnosing nephrolithiasis and associated metabolic disturbances. Patients and control individuals were addressed to the nutrition department for evaluation of their nutritional status by BMI according to World Health Organization classification, and a 3-daily food record was applied for evaluation of dietary consumption. **Results:** among observed patients (82 individuals), 43% had hypercalciuria, 40% had hyperuricosuria and 17% had isolated hypocitraturia. Light occupational activity was significantly higher ($p < 0,05$) among nephrolithiasis patients (40%), most of whom were overweight or obese (50% for men and 40% for women). Calcium consumption was reduced in the two groups and protein consumption was elevated. When variance analysis was applied to nutrients, as expressed in grams, we found statistically significant results ($p < 0,05$) only for purines and lipids, when nephrolithiasis patients and control individuals were compared. As to vegetable contents present in the diets of nephrolithiasis patients and control individuals, sugar beet, bean, cabbage, orange juice and tomato were statistically significant ($p < 0,05$), the same as to animal origin food such as meat, jerked beef, stuffed meat, milk and cheese. **Discussion:** hypercalciuria was the most frequent metabolic abnormality found, followed by hyperuricosuria and isolated hipocitraturia. The excessive consumption of food rich in animal proteins, purines and lipids (meat, jerked beef, stuffed meat, milk and cheese) can increase urinary calcium and uric acid, and reduce urinary citrate, contributing to the metabolic disturbances which were found. Calcium consumption was reduced, but ingestion of sugar beet, bean, cabbage, orange juice and tomato, which are rich in oxalate, contributed to the possible elevated levels of urinary oxalate. In addition to that, lipid consumption was significantly higher among nephrolithiasis individuals. **Conclusion:** as dietetic customs are important in the kidney stone formation, it is necessary to know dietetic consumption of your patient to identify nutrients ingested and prepare the treatment of eventual metabolic disturbances.

Keywords: diet, nephrolithiasis, proteins, purines, lipids.

6.2. INTRODUÇÃO

Os hábitos alimentares têm sido indicados como responsáveis pela alta prevalência da litíase renal em países ocidentais, afetando de 5 a 15% da população. Se acredita, também, que mudanças dietéticas têm papel importante no aumento da incidência de cálculos no trato urinário superior, observada em países desenvolvidos, desde o fim da II Guerra Mundial.¹

Estudos epidemiológicos têm referido fatores nutricionais, ambientais e genéticos como os principais responsáveis pela litogênese,^{2 e 3}, reforçando o conhecimento universal da multicausalidade da doença.

O estudo de THOM et al (1968),⁴ confirmou a influência de diferentes quantidades de carboidratos refinados na urina de 24 horas, encontrando uma extensa variação na excreção de cálcio urinário.

Ao lado dos carboidratos refinados, a ingestão elevada de proteína, fonte de purina, está relacionada à litogênese, tanto pelo seu efeito em elevar os promotores da cristalização (cálcio, oxalato e ácido úrico) induzindo, desta forma, à hipercalcúria, hiperossalúria e hiperuricosúria, como reduzindo a excreção dos inibidores da cristalização, como citrato.^{5, 6 e 7}

O papel dos fatores nutricionais, especialmente a proteína de origem animal, a purina, o cálcio e carboidratos, diretamente associados à formação de cálculos, enfatiza a necessidade de uma investigação do consumo alimentar de pacientes nefrolitiásicos.⁸

Assim, o objetivo deste trabalho é analisar os teores de nutrientes, no consumo alimentar de indivíduos saudáveis e enfermos com diferentes distúrbios metabólicos, vivendo na mesma região, pertencendo a estrato social semelhante, para identificar possíveis fatores dietéticos de risco na formação de cálculos renais e comparar a composição química das dietas quanto aos carboidratos, proteínas de alto valor biológico, lipídeos, cálcio, sódio e purinas, entre os dois grupos.

6.3. METODOLOGIA

Delineamento do estudo – ensaio clínico controlado, prospectivo.

6.3.1. Casuística

Foram estudados 100 pacientes (36 homens e 64 mulheres) e 35 controles (6 homens e 29 mulheres) atendidos no Ambulatório do Estudo Multicêntrico de Litíase Renal – MULTILIT, no Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco.

Todos os pacientes foram submetidos a exames de imagem, para confirmação da nefrolitíase e laboratoriais para diagnóstico metabólico, pela equipe médica da Unidade de Pesquisa em Nefrourologia e Nutrição que participa do Projeto Multilit.

Pacientes com condições predisponentes à formação de cálculos renais (hiperparatireoidismo, sarcoidose, acidose tubular renal, infecção urinária, doenças inflamatórias intestinais e cistinúria), bem como, aqueles com hiperuricemia e hipercalcemia, foram excluídos da pesquisa, afastando-se assim, as formas secundárias da nefrolitíase.

Para avaliação antropométrica do estado nutricional dos pacientes e controles foi determinado o índice de massa corporal (IMC) proposto por QUETELET⁹ e a classificação preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS):⁽¹⁰⁾

IMC (kg/m ²)	Classificação (OMS)
< 16,0	Magreza grau III
16,0-16,9	Magreza grau II
17,0-18,4	Magreza grau I
18,5-24,9	Eutrofia (Normal)
25,0-29,9	Pré-obeso (Sobrepeso)
30,0-34,9	Obesidade grau I
35,0-39,9	Obesidade grau II
≥ 40,0	Obesidade grau III

6.3.2. Estudo Metabólico

Todos os pacientes e controles estavam em dieta livre na época do estudo metabólico. Todos realizaram dosagens de cálcio (Gitelman), de fósforo (Bagenski) e ácido úrico (Henry) no sangue e em duas amostras de urina das 24 horas. Foram ainda dosadas em uma das duas amostras de urina: citrato (Tawsky-Schorr), oxalato (Hodgkison); AMP cíclico (RIE Beta-Triciado) e cistina (Shinowara e Padis). Para as dosagens seriadas foram considerados os valores mais alterados.

6.3.3. Outros procedimentos

Exame sumário de urina (pesquisa de elementos anormais e sedimento utilizando fita reagente Multistix) e urocultura (segundo critério da “American Society for Microbiology”).

Os critérios utilizados para o diagnóstico metabólico foram aqueles adotados pelo estudo multicêntrico de litíase no Brasil – Multilit,^{11 e 12} ou seja: **hipercalcúria** quando o cálcio na urina de 24 horas, em pelo menos 1 de 2 amostras for > 250 mg para o sexo feminino e > 300 mg para o masculino, ou quando dividido pelo peso corporal for ≥ 4 mg/Kg; **hiperexcreção de ácido úrico** quando o ácido úrico na urina de 24 horas for ≥ 800 mg no homem e ≥ 750 mg na mulher; hipocitraturia quando o citrato na urina de 24 horas for < 320 mg.

6.3.4. Critérios de inclusão

Grupo nefrolitiásico: pacientes adultos com diagnóstico confirmado de nefrolitíase idiopática.

Grupo controle: adultos sadios, de ambos os sexos, que apresentaram exames clínico e laboratorial normais, bem como ultra – sonografia do aparelho urinário sem alterações.

6.3.5. Avaliação da dieta

Pacientes e controles foram instruídos pela nutricionista no preenchimento do inquérito de consumo, método quantitativo, indireto, tipo diário de 3 dias, o qual foi checado em entrevista para minimizar dúvidas existentes relacionadas às quantidades de alimentos consumidos. Estas quantidades foram fornecidas em medidas caseiras e transformadas em gramas de alimento pela Tabela Valor Nutritivo de Alimentos Definido por Pesos Médios, Frações e Medidas Caseiras, conforme preconizado por Martins, M.H (1982)¹³ e analisadas pela Tabela de Composição Química dos Alimentos (Franco, G),¹⁴ para conhecimento dos teores dos diversos nutrientes, considerados litogênicos (carboidratos, proteína total, proteína animal, cálcio, sódio e purinas) e da energia consumida.

Para cálculo da adequação de macronutrientes, foram considerados os parâmetros normais de 50% a 60% para carboidratos, 10% a 15% para proteínas e 20% a 30% para os lipídeos. O consumo diário de referência para o cálcio e sódio foi baseado nas recomendações propostas pela RDA (1989), respectivamente 800mg e 4.000mg.

6.3.6. Processamento de dados e análise estatística

Todos os inquéritos clínicos foram processados no Programa ADLIT, versão 1.0 (1996) do Centro de Informática em Saúde da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, para o diagnóstico metabólico e os dados foram codificados no editor de texto do Programa Epi-Info, versão 5.1 (1991). As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do Programa Statgrafhius, versão 5.1 (1991) utilizando-se o teste de Kolmogorov-Sminorv para escolha de testes paramétricos e não paramétricos.

Os seguintes recursos estatísticos foram utilizados:

Teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando os critérios para o qui-quadrado não foram preenchidos, para avaliar as diferenças da prevalência do tipo de distúrbio metabólico entre os sexos, bem como da atividade física, do índice de massa corporal e das características químicas da dieta entre nefrolitiásicos e controles.

Teste *t* de Student para amostras independentes e o de Kruskal-Wallis para comparar o consumo alimentar dos nutrientes litogênicos entre nefrolitiásicos e controles.

Análise de variância (ANOVA) para comparar ingestão de nutrientes litogênicos entre os grupos.

Em todos os testes estatísticos, fixou-se o nível de significância de 0,05.

6.3.7. Considerações Éticas

O presente estudo está inserido no projeto “Estudo metabólico da litíase renal”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco. Todos nefrolitiásicos e controles que concordaram em fazer parte do estudo, assinaram termo de participação voluntária, permitindo que fossem realizados todos os procedimentos indicados pela equipe de pesquisadores da Unidade de Pesquisa em Nefrourologia e Nutrição, Grupo de Pesquisa cadastrado no CNPq/UFPE.

Todos aqueles cadastrados no ambulatório e incluídos na pesquisa foram esclarecidos sobre o propósito do estudo e como ocorreria a sua participação neste trabalho.

6.4. RESULTADOS

6.4.1. Amostragem Multifásica

Inicialmente, foram estudados 100 pacientes com nefrolitíase idiopática confirmada (36 homens e 64 mulheres), com idades que variaram de 18 a 82 anos (média de $37 \pm 13,2$ anos) e como grupo controle, 35 adultos normais (6 homens e 29 mulheres) com idades entre 17 e 64 anos (média de $36,57 \pm 11,77$ anos). Entre os 100 pacientes nefrolitiásicos, 82 responderam ao inquérito nutricional, sendo 33 homens e 49 mulheres.

A Tabela 1 mostra a faixa etária dos dois grupos: nefrolitiásico e controle, onde, observa-se que 58% dos pacientes se encontram entre as idades de 30 a 49 anos e apenas 15% nas faixas de 50 a 60 anos ou mais. Em relação aos controles, a faixa etária predominante foi também a de 30 a 49 anos.

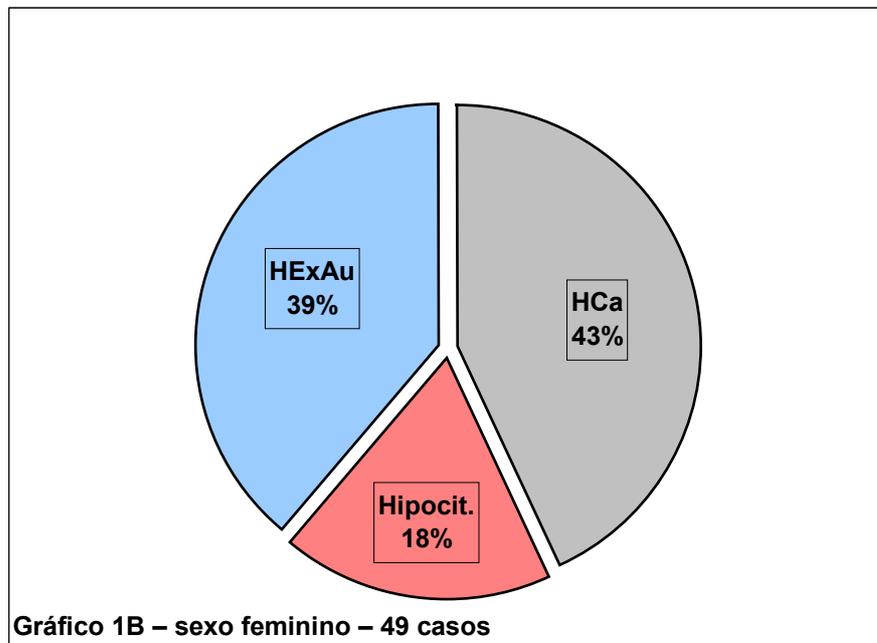
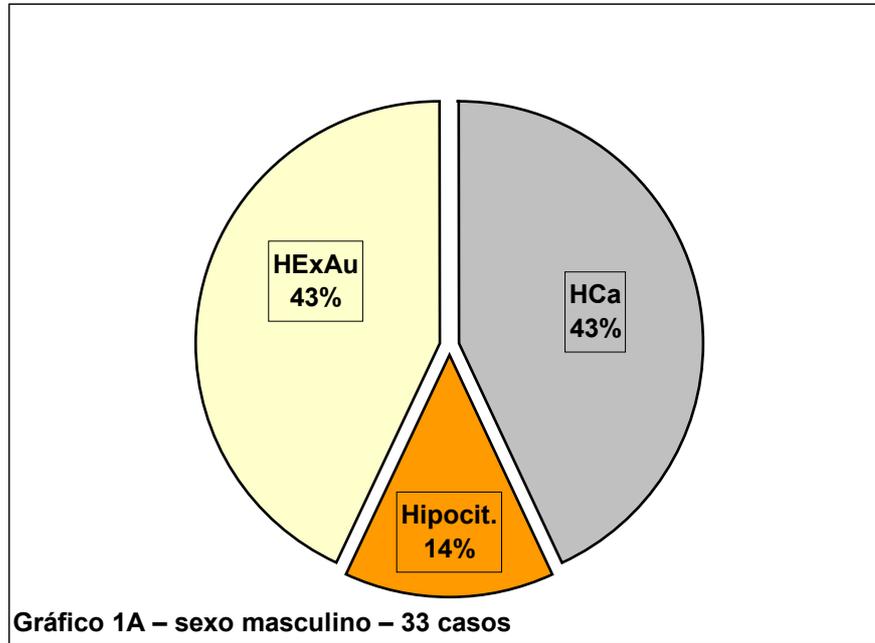
**Tabela 1 - Distribuição de nefrolitiásicos e controles segundo faixa etária
Recife, 2003**

Faixa Etária (anos)	Nefrolitiásico		Controle	
	n	%	n	%
18 – 29	27	27	9	27
30 – 39	32	32	13	40
40 – 49	26	26	7	21
50 – 59	8	8	2	6
60 e +	7	7	2	6
Total	100	100	33	100

6.4.2. Diagnóstico metabólico

Dos 82 pacientes com nefrolitíase idiopática que realizaram inquérito nutricional, 35 (43%) tinham hipercalciúria, 33 (40%) tinham hiperexcreção de ácido úrico e 14 (17%) tinham hipocitratúria isolada. O gráfico 1 mostra a prevalência de cada distúrbio metabólico entre os homens (gráfico 1A) e entre as mulheres (gráfico 1B).

Gráfico 1 – Diagnóstico metabólico de 82 pacientes com nefrolitíase idiopática: 1A (sexo M) e 1B (sexo F)



NS: Não significante entre os sexos. ($p > 0,05$ qui-quadrado)

6.4.3. Atividade Ocupacional

Em 97 dos 100 casos inicialmente estudados e 35 controles (Tabela 2), observou-se que, entre os nefrolitiásicos, a atividade ocupacional leve foi significativamente maior ($p < 0,05$) entre os nefrolitiásicos (40%) de que entre os controles (17%). Entre os controles, a atividade ocupacional moderada foi significativamente maior (83%) quando comparada aos nefrolitiásicos (60%).

Tabela 2 - Distribuição de nefrolitiásicos e controles segundo a atividade ocupacional Recife, 2003

Atividade Ocupacional	Nefrolitiásico		Controle	
	n	%	n	%
Leve	39	40*	06	17
Moderada	58	60	29	83**
Total	97	100,0	35	100,0

* Atividade ocupacional leve significativamente maior (qui-quadrado: $p < 0,05$) entre nefrolitiásicos quando comparados aos controles.

**Atividade ocupacional moderada significativamente maior entre os controles quando comparados aos nefrolitiásicos.

6.4.4. Estado Nutricional

A Tabela 3 expressa o índice de massa corporal (IMC) de 100 nefrolitiásicos e 34 controles. Não houve diferença significativa ($p = 0,35$), quanto ao IMC, quando comparados os nefrolitiásicos com os controles.

Tabela 3 - Distribuição de nefrolitiásicos e controles segundo Índice de Massa Corporal (IMC) Recife, 2003

IMC	Nefrolitiásico				Controle			
	M		F		M		F	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Magreza grau I	4	11	4	6	-		1	3
Eutrofia (Normal)	14	39	29	45	1	20	16	55
Pré obeso / Obesidade	18	50	31	49	4	80	12	42
Total	36	100	64	100	5	100	29	100

NS= pré obeso e obesidade não significante entre nefrolitiásico e controle

6.4.5. Características químicas das dietas

Quando analisadas as dietas de 82 nefrolitiásicos e 34 adultos normais, não encontramos diferenças significantes quanto à adequação em carboidratos, lipídeos, proteínas totais, proteínas de AVB, purinas, sódio e cálcio (Tabela 4 e Gráfico 2).

A dieta foi normoglicídica para 54% dos nefrolitiásicos e 50% dos controles; normolipídica para 68% dos nefrolitiásicos e 50% dos controles; hiperprotéica para 81% dos nefrolitiásicos e 79% dos controles; rica em proteínas de alto valor biológico para 78% dos nefrolitiásicos e 97% dos controles; rica em purinas em 91% dos nefrolitiásicos e 85% dos controles; hipersódica em 45% dos nefrolitiásicos e 38% dos controles e pobre em cálcio em 71% dos nefrolitiásicos e 79% dos controles; hiperlipídica em 14% dos nefrolitiásicos e 9% dos controles. Não houve significância quando comparados os nefrolitiásicos com os controles ($p > 0,05$).

**Tabela 4 - Características químicas das dietas de nefrolitiásicos e adultos normais
Recife, 2003**

Características Químicas das Dietas	Nefrolitiásicos •		Controles		Significância Estatística
	n (82)	%	n (34)	%	
CARBOHIDRATOS					
Hipo	12	14	1	3	NS
Normo	44	54	17	50	
Hiper	23	32	16	47	
LÍPIDEOS					
Hipo	15	18	14	41	NS
Normo	56	68	17	50	
Hiper	11	14	3	9	
PROTEÍNAS TOTAIS					
Hipo	1	1	1	3	NS
Normo	15	18	6	18	
Hiper	66	81	27	79	
PROTEÍNAS AVB ••					
Hipo	6	7	-	-	NS
Normo	12	15	1	3	
Hiper	64	78	33	97	
PURINAS					
Hipo	2	2	2	6	NS
Normo	6	7	3	9	
Hiper	74	91	29	85	
SÓDIO					
Hipo	36	44	18	53	NS
Normo	9	11	3	9	
Hiper	37	45	13	38	
CÁLCIO					
Hipo	58	71	27	79	NS
Normo	14	17	5	15	
Hiper	10	12	2	6	

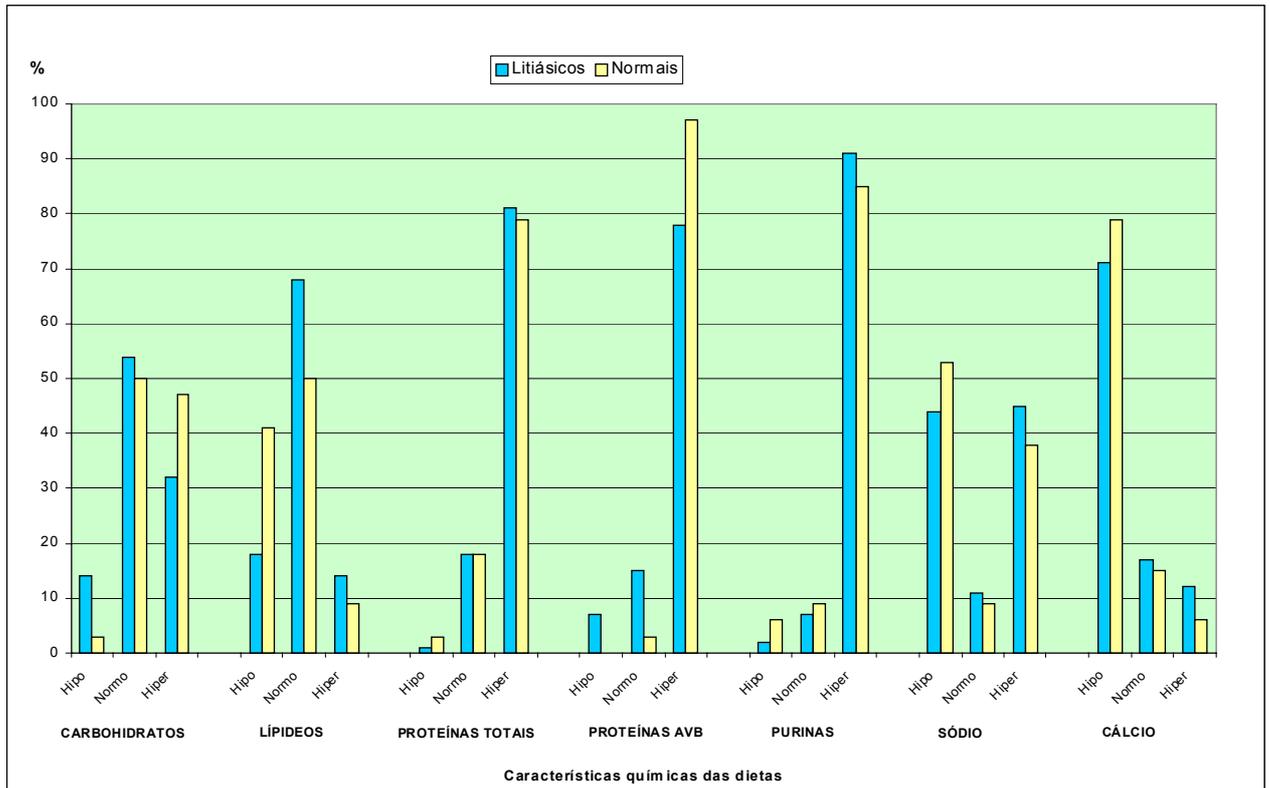
• Pacientes com nefrolitíase idiopática;

•• AVB: Proteína de alto valor biológico;

NS: não significativo quando comparados os nefrolitiásicos com os controles (teste qui-quadrado $p > 0,05$).

Gráfico 2 – Características químicas das dietas consumidas por nefrolitiásicos e controles

Recife, 2003



6.4.6. Consumo Alimentar

A Tabela 5 expressa a ξ e o DP do consumo alimentar de nutrientes litogênicos nos 2 grupos estudados (82 nefrolitiásicos e 35 adultos normais).

O consumo de cálcio foi abaixo de 800 mg nos 2 grupos ($639,3 \pm 476,7$ para nefrolitiásicos e $556,1 \pm 346,7$ para os controles); normosódica nos 2 grupos ($2.769,9 \pm 1.789,2$ para nefrolitiásicos e $2.450,2 \pm 1.536,1$ para os controles); hiperprotéica ($82,2 \pm 39,0$ para os nefrolitiásicos e $95,4 \pm 37,2$ para os controles); rica em proteína de AVB ($56,6 \pm 26,8$ para os nefrolitiásicos e $56,7 \pm 13,6$ para os controles); carboidratos ($325,3 \pm 126,7$ para os nefrolitiásicos e $337,2 \pm 119,2$ para os controles), não havendo diferenças significantes entre os 2 grupos (teste t. $p > 0,05$).

Quando aplicada a análise de variância, o consumo de purinas ($438,5 \pm 397,6$) e, de lipídeos ($68,5 \pm 29,8$) dos nefrolitiásicos, foram significativamente maior ($p < 0,05$) quando comparados aos controles ($265,1 \pm 104,2$ e $50,6 \pm 24,1$, respectivamente).

Tabela 5 - Consumo médio de nutrientes litogênicos em nefrolitiásicos e controles Recife, 2003

Nutrientes	Nefrolitiásicos $\xi \pm DP$	Controle $\xi \pm DP$
Carboidratos (g)	$325,3 \pm 126,7$	$337,2 \pm 119,2$
Proteínas Totais (g)	$82,2 \pm 39,0$	$95,4 \pm 37,2$
Proteínas AVB (g)	$56,6 \pm 26,8$	$56,7 \pm 13,6$
Purinas (mg)	$438,5 \pm 397,6^*$	$265,1 \pm 104,2$
Lipídeos (g)	$68,5 \pm 29,8^*$	$50,6 \pm 24,1$
Cálcio (mg)	$639,3 \pm 476,7$	$556,1 \pm 346,7$
Sódio (mg)	$2.769,9 \pm 1.789,2$	$2.450,2 \pm 1.536,1$

* = significativamente maior entre os nefrolitiásicos quando comparados aos normais ($p < 0,05$).

Quando analisada a frequência dos alimentos de origem vegetal de maior risco litogênico (Tabela 6), o consumo da beterraba, do feijão, do repolho, do suco de laranja e do tomate foi significativamente maior ($p < 0,05$) entre os nefrolitiásicos que entre os controles. Quanto aos demais alimentos incluídos no inquérito de frequência (batata doce, cebola, cenoura, chocolate e refrigerante), o consumo nos 2 grupos (nefrolitiásico e normal) não apresentou diferença estatisticamente significativa.

Tabela 6 - Frequência de consumo de alimentos de origem vegetal selecionados por sua influência na litogênese

Recife, 2003

Alimentos de Origem Vegetal	Frequência	
	Nefrolitásicos	Controles
Batata doce	04	03
Beterraba	19*	01
Cebola	27	06
Cenoura	32	08
Chocolate	10	08
Feijão	74*	25
Refrigerante	12	04
Repolho	13*	01
Suco de laranja	52*	01
Tomate	29*	01

- = significativamente maior entre os nefrolitiásicos quando comparados aos controles ($p < 0,05$).

O consumo de alimentos de origem animal de maior risco litogênico (Tabela 7) foi maior entre os nefrolitiásicos que entre os controles, apresentando diferença significativa ($p < 0,05$) em relação a carnes, charque, embutidos, leite e queijos. Sardinha e vísceras, não foram consumidas pelos controles.

Tabela 7 - Frequência de consumo de alimentos de origem animal selecionados por sua influência na litogênese Recife, 2003

Alimentos de Origem Animal	Frequência	
	Nefrolitásicos	Controle
Caldo de carne	16	05
Carnes	94*	29
Charque	16*	06
Embutidos	16*	03
Leite	51*	16
Queijos	39*	09
Sardinha	11	-
Vísceras	06	-

* significativamente maior entre os nefrolitiásicos quando comparados aos controles (qui-quadrado: $p < 0,05$)

6.5. DISCUSSÃO

Todos os pacientes apresentaram nefrolitíase idiopática confirmada pela normocalcemia, uricemia normal, ausência de cistinúria e de doenças da tireóide ou da paratireóide, bem como pela história negativa de uso de medicamentos litogênicos. Nesses pacientes, a excreção urinária dos vários componentes litogênicos (cálcio, oxalato, ácido úrico, sódio) e dos fatores inibidores da litogênese, como citrato e magnésio, está relacionada com os hábitos alimentares e, portanto, com o maior consumo de alimentos litogênicos.^{1 e 2}

A faixa etária mais acometida está entre os 30 e 40 anos e de acordo com a literatura, a qual refere maior prevalência e maior incidência no adulto jovem, embora possa ocorrer em qualquer idade.^{3, 15, 16}

A maior prevalência do sexo feminino em nossa casuística deve estar relacionada ao fato de oferecermos, desde 1992, atendimento ambulatorial específico para mães de escolares e adolescentes da rede pública de ensino, da região metropolitana do Grande Recife. BURTIS et al (1994)¹⁶ e AL ZAHRONI et al (2000)¹ referem uma prevalência de 12 a 20 % no sexo masculino e de 5 a 10% no feminino.

Entre os distúrbios metabólicos diagnosticados, nos homens e nas mulheres, a hipercalcúria foi o mais freqüente (43% dos casos), seguido da hiperexcreção de ácido úrico (40%) e da hipocitratúria isolada (17%). A hipercalcúria idiopática tem sido responsabilizada por cerca de 50% dos pacientes com nefrolitíase.^{5, 17, 18}

Em nossa casuística, a nefrolitíase por hiperexcreção de ácido úrico foi diagnosticada em 40% dos casos. A prevalência da hiperexcreção de ácido úrico é variável, dependendo da região estudada, sendo de 25% nos EUA a 75% em Israel.¹⁹ A hiperexcreção urinária de ácido úrico tem sido associada com o aumento no risco de formação de cálculos de cálcio e está presente em quase 1/3 de todos os portadores de cálculos de oxalato de cálcio.^{20 e 21} TEODÓSIO et al (1998),²² encontraram uma prevalência de 18,5% de hiperexcreção de ácido úrico e em 43% de 65 pacientes estudados, este distúrbio estava associado à hipercalcúria e à hipocitratúria.

A hipocitratúria isolada foi diagnosticada em 17% dos nossos pacientes. Sua prevalência na nefrolitíase idiopática varia de 8 a 29%.²³

Os fatores dietéticos são conhecidos por influenciarem o perfil eletrolítico urinário,^{24, 25} pois o consumo excessivo de alimentos ricos em proteínas, especialmente as de alto valor biológico, purinas, e lipídeos (carnes, charque, embutidos, leite e queijos) pode aumentar o cálcio urinário, o ácido úrico e reduzir o citrato^{24, 25} contribuindo para as alterações metabólicas encontradas em nefrolitiásicos.^{1, 6} Em nosso estudo, observamos que no grupo nefrolitiásico o consumo de purinas e alimentos de origem animal (carnes, charque, embutidos, leite e queijos) e vegetal (beterraba, feijão, repolho, suco de laranja e tomate) de maior risco para a litogênese foi significativamente maior entre os nefrolitiásicos quando comparados aos controles.

Quando observamos o estado nutricional e a atividade física, pudemos verificar que há uma maior prevalência de nefrolitiásicos na classificação sobrepeso/obesidade, coincidindo com o maior número de nefrolitiásicos na atividade leve. Sabe-se que a obesidade está associada a uma maior prevalência de nefrolitíase, principalmente no sexo feminino. CURHAN et al (1998),²⁶ relataram que mulheres com IMC acima de 32 kg/m² apresentaram um risco 75% superior àquelas com IMC entre 21 e 22,9 kg/m².

O consumo de cálcio foi reduzido nos dois grupos, o que pode favorecer a formação de cálculos e o mecanismo mais provável é que, na ausência do cálcio, ocorra, na luz intestinal, uma maior disponibilidade para o oxalato ser absorvido. Então, a maior absorção do oxalato levaria a níveis elevado de oxalato na urina, favorecendo a

supersaturação e a formação de cristais de oxalato de cálcio. Na presença de maiores quantidades de cálcio no intestino, o oxalato se liga a ele, sendo ambos excretados nas fezes. Além disso, o consumo reduzido de cálcio promove outras alterações: osteopenia e balanço negativo deste mineral, para manutenção da excreção renal. Por outro lado, na análise de variância, o consumo de lipídeos foi significativamente maior nos nefrolitiásicos, e estudos experimentais indicam uma relação muito próxima entre gordura dietética e a formação de cálculos.²⁷ Os ácidos graxos complexam o cálcio no intestino, formando sabões insolúveis, os quais são excretados nas fezes. Com o aumento da gordura dietética, mais cálcio é complexado com os ácidos graxos, levando a altas concentrações de oxalato livre no intestino, disponíveis para absorção e subsequente excreção urinária.^{1, 27, 28}

Como nos lipídeos, o consumo de purinas foi significativamente maior. Quando ocorre um excesso alimentar de purinas, este é capaz de levar à hiperuricosúria, induzindo a cristalização de urato, iniciando a formação de cálculos de composição mista: ácido úrico; cálcio; oxalato. Vários estudos têm demonstrado que pacientes com hiperuricosúria têm uma ingestão maior de peixes, carnes e aves, e que, com a restrição desses alimentos os níveis elevados de ácido úrico desaparecem. Desta forma, um controle na ingestão de purinas é essencial para pacientes com hiperuricosúria.^{1, 29}

6.6. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Al Zahrani H, Norman RW, Thompson C, Wcerasinghe. The dietary habits of idiopathic calcium stone – formers and normal control subjects. *BJU Int* 2000; 85:616-20.
2. Curhan GC. Epidemiologic evidence for the role of oxalate in idiopathic nephrolithiasis. *J Endocrinol* 1999; 13(9):629-31.
3. Serio A, Fraioli A. Epidemiology of nephrolithiasis. *Nephron* 1999; 81 suppl 1:26-30.
4. Thom JA, Morris JE, Bishop A, Blacklock NJ. The influence of refined carbohydrate on urinary calcium excretion. *Brit J Urol* 1978; 50:459-64.
5. Pak CYC. Hypercalciuria calcium nephrolitíasis. In: Resnick ML, Pak CYC, editors. *Urolithiasis: a medical and surgery referece*. Philadelphia: WB Saunders; 1990. p. 35-63.
6. Goldfarb S. The role of diet in the pathogenesis and therapy of nephrolitiasis. In: Smith LH editors. *Renal stones-endocrinology and metabolism clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1990. p. 805-20.
7. Kerstetter JE, Caseira DM, Mitnick ME, Ellison AF, Gay LF, Liskov TAP, et al. Increased circulating concentrations of parathyroid hormone in healthy, young women consuming a protein-restricted diet. *Am. J Clin Nutr* 1997; 66:1188-96.
8. Rotily M, Leonetti F, Jovanna C, Kerthezene P, Dupriy P, Vazi A, et al. Effects of low animal protein or high-fiber diets on urine composition in calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000; 57:1115-18.
9. Jelliffe DB, Jelliffe ESP. Underappreciated pionners. *Quetelet: man and index*. *Am J Clin Nutr* 1979; 32(6):2519-21.
10. Organização Mundial de Saúde (OMS), 1995 e 1997.
11. Heilberg IP, Schor N. Exames laboratoriais, diagnóstico em hipercalcúria. In: Schor N, Heilberg IP, editors. *Calculose renal, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento*. São Paulo: Sarvier; 1995. p. 151-55.
12. Teodósio MR, Oliveira ECM, Antunes MT, Freitas CLC, Arruda SMB. Experiência brasileira em litíase, Pernambuco. In: Schor N, Heilberg IP. *Calculose renal, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento*. São Paulo: Sarvier; 1995. p. 318-22.
13. Martins MHS. *Tabela valor nutritivo de alimentos definido por pesos médios, frações e medidas caseiras*. Recife: Universitária UFPE; 1982.

14. Franco G. Tabela de composição química dos alimentos. 9^a ed. São Paulo: Ed. Atheneu; 2002.
15. Watts RWE. Urinary stone disease (Nephrolithiasis). In: Oxford textbook of medicine. Oxford: Oxford University Press; 1996. p. 3251-57.
16. Burtis WJ, Gay L, Inzogna KL, Ellison A, Broadus AE. Dietary hypercalcuria in patients with calcium oxalate kidney stones. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 424-29.
17. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992; 327(16):1141-52.
18. Asplin JR, Coe FL, Murray JF. Nefrolitíase. In: Harrison - medicina interna. Madrid: McGraw Hill; 1998. p. 1672-77.
19. Coe FL. Uric acid and calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 1983; 24:392-403.
20. Goldwasser B, Weinerth JL, Carson CC III. Calcium stone diseases an overview. *J Urol* 1986; 135:1-9
21. Sarig S. The hyperuricosuria calcium oxalate stone former. *Miner Electrolyte Met* 1987; 13:251- 6.
22. Teodósio MR, Oliveira ECM, Freitas, CLC. Perfil epidemiológico e estudo metabólico da calculose renal: aspectos regionais. *J Bras Urol* 1998; 24(3):161-6.
23. Rebelo MAP. Hipocitraturia. In: Schor N, Heilberg IP. Calculose renal, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento. São Paulo: Sarvier; 1995. p. 105-113.
24. Goldfarb S. Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 1988; 34:544-55.
25. Robertson WG, Peacock M, Hodgkinson A. Dietary changes and the incidence of urinary calculi in the UK between 1958 and 1976. *J Chron Dis* 1979; 32:469-76.
26. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1645-52.
27. Rothwell PJN, Green R, Blacklock NJ, Kavanagh JP. Does fish oil benefit stone formers? *J Urol* 1993; 150:1391-4.
28. Yoshida O. Epidemiology of urolithiasis in Japan. *Jap J Urol* 1979; 70:975-81.
29. Bleyer A, Agus ZS. Approach to nephrolithiasis. *Kidney* 1992; 25:1-10.

7. Conclusões e Recomendações

ARTIGO I

- Os estudos têm mostrado o efeito agudo da ingestão do carboidrato refinado na excreção urinária de cálcio, a ação hipercalcúrica, hiperuricosúrica e hipocitratúrica da proteína, o efeito hipercalcúrico do sódio, o papel do ácido úrico e do oxalato na formação de cálculos, a importância das fibras na calciúria e dos fluidos na supersaturação urinária.
- São numerosas as evidências clínicas e experimentais do efeito litogênico dos nutrientes, porém existem poucos estudos que tenham contribuído para se conhecer a associação entre a nefrolitíase idiopática e os fatores dietéticos de risco.
- Mais estudos são necessários para entender o mecanismo pelo qual as modificações metabólicas são induzidas e, melhor definir a ação deletéria dos nutrientes na nefrolitíase.

ARTIGO II

- A ingestão de dietas desequilibradas por pacientes nefrolitiásicos conduz às alterações: hipercalcúria, hiperuricosúria, hiperoxalúria e hipocitratúria; que propiciam a formação de cálculos renais.
- A análise da composição química da dieta, recomendada a um paciente nefrolitiásico, permite um controle das alterações metabólicas encontradas.

ARTIGO III

- O inquérito alimentar, aplicado aos pacientes nefrolitiásicos, torna possível o conhecimento da presença, no consumo, de nutrientes considerados fatores dietéticos de risco.
- O presente estudo permite inferir que nossos pacientes nefrolitiásicos têm hábitos dietéticos de risco para a litogênese decorrentes do consumo excessivo de purinas e lipídeos fornecidos pela ingestão de carnes, charque, embutidos, leite, queijos, beterraba, feijão, repolho, suco de laranja, tomate e do reduzido teor de cálcio na alimentação abaixo da recomendação (RDA – FAO/OMS de 800 a 1200 mg/dia).
- Nosso estudo indica um possível, e muito relevante, papel da gordura dietética na formação de cálculos.
- Torna-se necessário ampliar as investigações no sentido de esclarecer quais os tipos de lipídeos envolvidos no desenvolvimento da litíase renal e posteriormente um aconselhamento na restrição habitual de gordura dietética, o que já vem sendo feito na prevenção de doenças cardiovasculares e de câncer.
- Pelo envolvimento dos hábitos alimentares com a formação de cálculos renais, faz-se necessário o estudo dos fatores dietéticos de risco mais prevalentes em nosso meio, com vistas a uma ação multidisciplinar de prevenção da nefrolitíase idiopática.

8. Anexos



Assunto: artigo Hipercalcúria

Data: Mon, 5 Jan 2004 15:01:12 -0200

De: "Jean Louis" <jeanlouis@atlanticaeditora.com.br>

Para: <eliane@ufpe.br>

Prezada Eliane Cunha Mendonça de Oliveira,

Muito obrigado por seu artigo sobre a hipercalcúria, que será publicado em breve. Entraremos em contato para confirmar a data.

Atenciosamente e feliz ano novo,

Jean-Louis Peytavin
Atlântica Editora
tel: (21) 2221 4164/8157 4345
E-mail: jeanlouis@atlanticaeditora.com.br
www.atlanticaeditora.com.br