

## Tratamento da nefrolitíase: onde está a evidência dos ensaios clínicos?

Therapy of nephrolithiasis: where is the evidence from clinical trials?

### Autores

Maria Aparecida Pachaly<sup>1</sup>  
Cristina Pellegrino Baena<sup>2</sup>  
Maurício de Carvalho<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Paraná.

<sup>2</sup> Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

### RESUMO

A prevalência da nefrolitíase está aumentando em todo o mundo e resulta em ônus significativo para o sistema de saúde. Novos estudos revelam que a formação de cálculos urinários está associada a várias morbidades graves. No entanto, poucos estudos observacionais ou ensaios clínicos randomizados de qualidade demonstraram que intervenções clínicas específicas diminuem a recorrência da nefrolitíase. Portanto, nesta revisão são analisadas as evidências disponíveis da terapia médica expulsiva para cálculos ureterais; avaliam-se os dados da terapêutica não farmacológica, incluindo modificações dietéticas e terapia à base de sucos cítricos; e discute-se a eficácia dos diuréticos tiazídicos no tratamento da hipercalciúria associada à nefrolitíase recorrente.

**Palavras-chave:** citrato de potássio; cálculos renais; hipercalciúria; nefrolitíase; ácido cítrico.

### ABSTRACT

The prevalence of kidney stone disease is increasing worldwide with significant health and economic burden. Newer research is finding that stones are associated with several serious morbidities. Yet, few randomized clinical trials or high quality observational studies have assessed whether clinical interventions decrease the recurrence of kidney stones. Therefore, in this review we analyze the available evidence on medical expulsive therapy for ureteral stones; describe the evidence about non-pharmacological stone therapy including dietary modifications and citrus juice-based therapy; and discuss the efficacy of thiazide diuretics for the treatment of hypercalciuria in recurrent nephrolithiasis.

**Keywords:** citric acid; hypercalciuria; kidney calculi; nephrolithiasis; potassium citrate.

### INTRODUÇÃO

A ocorrência de urolitíase é elevada e continua a crescer em todo o mundo. O risco vitalício de desenvolver cálculos renais sintomáticos é de aproximadamente 13% em homens e 7% em mulheres.<sup>1</sup> Além disso, o risco de recorrência é também elevado. Uma vez diagnosticados, 50% dos pacientes adultos sofrem recidivas em 5-10 anos e 75% em 20 anos.<sup>2</sup>

A maioria dos pacientes com nefrolitíase apresentam sintomas, normalmente na forma de dor abdominal ou no flanco. Outras possíveis manifestações incluem hematúria maciça, disúria, náusea/vômitos e eliminação espontânea. Cerca de um terço dos pacientes são assintomáticos, diagnosticados

principalmente durante a produção de imagens abdominais por outros motivos.<sup>3</sup> A análise de fatores de risco para nefrolitíase pela urina de 24 horas é essencial para evitar a recorrência do cálculo renal. Hipercalciúria, a anomalia metabólica mais comum em formadores de cálculos renais, apesar de familiar e idiopática, é principalmente influenciada pela dieta.<sup>4</sup> A hipercalciúria eleva a supersaturação da urina e promove a formação e crescimento de cristais. O citrato urinário também desempenha um importante papel na redução da formação e recorrência dos cálculos renais por se ligar ao cálcio, inibindo a nucleação espontânea e agregação de cristais de oxalato e interagindo com a proteína de Tamm-Horsfall para inibir a cristalização do oxalato de cálcio.<sup>5,6</sup>

Os tratamentos atualmente disponíveis para a prevenção do cálculo renal

Data de submissão: 29/07/2015.

Data de aprovação: 27/10/2015.

### Correspondência para:

Maurício de Carvalho.  
Universidade Federal do Paraná e  
Pontifícia Universidade Católica do  
Paraná.  
Rua General Carneiro, nº 181,  
Curitiba, PR, Brasil. CEP: 80060-900.  
E-mail: carvalho@mais.sul.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20160015

recorrente são relativamente antigos. Apenas um punhado de medicamentos é utilizado com maior frequência, todos com 30 anos ou mais de existência.<sup>7</sup> Por outro lado, há várias novas opções conservadoras para o manejo inicial de pequenos cálculos ureterais além da terapia expulsiva clínica (TEC). A presente breve revisão narrativa pretende: 1) apresentar as evidências disponíveis sobre a TEC; 2) descrever algumas das evidências relativas a terapias não-farmacológicas de cálculo renal, incluindo modificações alimentares e demais tratamentos baseados em limonadas e sucos de outras frutas cítricas; e 3) discutir os efeitos dos diuréticos de tiazida no tratamento da hipercaleiúria na nefrolitíase recorrente. Por conta de limitações de espaço, a presente revisão não pretende esgotar o assunto, mas sim oferecer uma análise baseada em evidências e orientada ao paciente sobre a questão. Ensaios clínicos prospectivos randomizados controlados e meta-análises serão enfatizados, enquanto estudos sem grupo de controle e retrospectivos serão mencionados.

### TERAPIA EXPULSIVA CLÍNICA (TEC)

Os dois fatores preditivos mais importantes para a passagem de cálculos ureterais são o tamanho dos cálculos e sua localização.<sup>4</sup> Cálculos ureterais distais de 5mm ou menores tem cerca de 50-70% de probabilidade de serem eliminados espontaneamente. A chance de eliminação espontânea de cálculos de 5-10 mm é inferior a 50%.<sup>8</sup> Os bloqueadores do canal de cálcio e os bloqueadores  $\alpha$ -1 são os mais promissores agentes para a TEC. Os bloqueadores do canal de cálcio (tais como a nifedipina) inibem as contrações musculares e reduzem o espasmo ureteral, enquanto os bloqueadores do receptor  $\alpha$ -1D adrenérgico (ex.: tansulosina) reduzem o tônus da musculatura lisa ureteral, a frequência e a força do peristaltismo.<sup>9</sup>

Vários ensaios randomizados não-mascarados foram realizados com pequenos grupos de pacientes. Em 2006, uma grande meta-análise publicada por Hollingsworth *et al.*<sup>10</sup> estudou 693 pacientes com cálculos ureterais (tamanho médio dos cálculos: 3,9 a 7,8 mm) randomizados para receber bloqueadores do canal de cálcio, bloqueadores  $\alpha$ -1, ou nenhum tratamento por de uma a seis semanas, com seguimento de 15 a 48 dias. Em três estudos os pacientes receberam corticosteroides e nifedipina, enquanto outros sete tanto os pacientes tratados como os do grupo de controle receberam agentes anti-inflamatórios não-esteroides. Os indivíduos tratados com alfa-bloqueadores tiveram probabilidade

65% maior de eliminar os cálculos espontaneamente e uma razão de risco combinada de 1,54 (intervalo de confiança [IC] 1,29-1,85) em comparação ao grupo de controle ( $p < 0,0001$ ). O efeito colateral mais comum foi hipotensão transitória, relatado por 3,3% a 4,2% dos participantes.<sup>10</sup> Contudo, os autores enfatizam que seus resultados foram provavelmente limitados por viés de publicação, que pode ter levado a uma superestimação do efeito do tratamento, e clamam pela realização de um ensaio clínico randomizado (Tabela 1).

Um ensaio clínico de grande porte, com grupo de controle, multicêntrico, randomizado, com poder estatístico adequado foi recentemente publicado.<sup>11</sup> No estudo SUSPEND (Spontaneous Urinary Stone Passage Enabled by Drugs), realizado em hospitais do *National Health Service* do Reino Unido, 1.136 pacientes com um único cálculo ureteral  $< 10$  mm (localizado em qualquer ponto do ureter) foram randomizados em um estudo de quatro semanas com tansulosina, nifedipina ou placebo. O desfecho primário foi passagem espontânea do cálculo em quatro semanas, definida como ausência de necessidade de intervenções adicionais para possibilitar a eliminação do cálculo.<sup>11</sup> Durante o tratamento, cerca de 80% dos pacientes de cada grupo não exigiram intervenções adicionais para conseguir expelir o cálculo. Um percentual semelhante de participantes dos grupos de tansulosina, nifedipina e placebo tiveram intervenções marcadas após 12 semanas (7%, 6% e 8%). Foi observada uma tendência de significância estatística para a TEC, especificamente com tansulosina em mulheres com pedras  $> 5$  mm e para cálculos localizados no ureter baixo. Desfechos secundários como dor e tempo para a passagem do cálculo não foram significativamente diferentes entre os grupos. O estudo teve duas limitações: um alto percentual de pacientes não aderiu aos medicamentos e foram utilizados questionários em vez de provas radiográficas ou endoscópicas para registrar a expulsão do cálculo (Tabela 2).

Recentemente, Furyk *et al.*<sup>12</sup> avaliaram a eficácia e a segurança da tansulosina como TEC em comparação a placebo em pacientes com cálculos ureterais distais com diâmetro igual ou menor que 10 mm. Este ensaio multicêntrico randomizado duplo-cego controlado por placebo foi realizado em cinco unidades de pronto-socorro (PS) em um estado australiano. Em 316 pacientes com cálculos sintomáticos e seguimento de 28 dias com tomografia computadorizada, a taxa de passagem de cálculos (desfecho primário) foi

**TABELA 1** TRATAMENTO CLÍNICO PARA FACILITAR A PASSAGEM DE CÁLCULOS URINÁRIOS

Título	Exposição	Desfechos	Conclusão
Tratamento clínico para facilitar a passagem de litíases urinárias: meta-análise <sup>10</sup>	Os autores identificaram e resumiram todos os ensaios clínicos controlados randomizados em que bloqueadores do canal de cálcio ou alfa-bloqueadores foram utilizados. Apenas nove (n = 693) de mais de 400 estudos satisfizeram os critérios de inclusão.	O principal desfecho foi a proporção de pacientes que passaram cálculos < = 6 ou > = 6 mm	Os achados sugerem que a TEC é uma opção para a facilitação da eliminação urinária de cálculos (RRA = 0,31, IC 95% -0,25-0,38). Estudo clínico de alta qualidade é necessário para confirmar sua eficácia.
CRITÉRIOS PARA REVISÃO DE META-ANÁLISES			
Pergunta	Resposta	Pergunta	Resposta
1. A questão clínica era sensata e podia ser respondida?	Sim	6. Os desfechos eram clinicamente relevantes?	Sim
2. Os estudos foram selecionados e os dados extraídos por duas ou mais pessoas?	Sim	7. Houve uma baixa heterogeneidade estatística para o desfecho primário?	Sim, 28%; não significativo
3. A busca por estudos foi detalhada e exaustiva?	Não, os autores não descreveram como os artigos da revisão foram selecionados	8. O efeito do tratamento foi grande o suficiente e preciso o suficiente para ser clinicamente significativo?	Sim
4. Os estudos primários tinham elevada qualidade metodológica?	Não, oito dos mesmos não eram cegados, e seis dos mesmos não descreviam o procedimento de randomização	9. Havia conflito de interesses?	Não
5. As avaliações dos estudos eram reprodutíveis?	Sim	10. Comentários gerais	As amostras eram pequenas e as metodologias variaram

semelhante entre tansulosina e placebo. Contudo, a análise de um subgrupo (apesar de pré-especificado pelos investigadores) de 103 pacientes com cálculos de 5 a 10 mm revelou maior frequência de eliminação de cálculos com tansulosina. São várias as limitações desse ensaio. Foi identificada baixa aderência ao regime terapêutico sob condições de ensaio clínico. Além disso, a possibilidade de viés de seleção não pode ser excluída, uma vez que o recrutamento foi realizado por profissionais de PS em regime de trabalho intenso sujeito a prioridades concorrentes (Tabela 2).<sup>12</sup>

### TRATAMENTO NÃO-FARMACOLÓGICO PARA UROLITÍASE

A dieta típica em países industrializados - rica em sódio, proteína animal e bebidas adoçadas com açúcar e frutose - resulta em elevada excreção de cálcio, ácido úrico, oxalato e fósforo e em redução do citrato urinário e do pH, favorecendo, assim, a formação de cálculos renais.<sup>13,14</sup>

A dieta pode promover ou inibir a formação de cálculos de oxalato de cálcio. O planejamento nutricional desempenha um papel fundamental na

prevenção da nefrolitíase. As recomendações giram em torno da manutenção de níveis adequados de cálcio, do aumento da ingestão de líquidos, frutas e verduras, e da redução do consumo de sódio e proteína animal.<sup>15</sup> As recomendações nutricionais preventivas devem ser adaptadas aos resultados dos testes de composição dos cálculos ou dos fatores de risco urinários.

### LÍQUIDOS

Uma das mais simples e importantes recomendações para a prevenção da nefrolitíase é a ingestão de líquidos em volumes suficientes para produzir um volume urinário diário superior a dois litros por dia.<sup>15</sup> Baixo volume urinário é o maior fator de risco para nefrolitíase, mesmo na ausência de outros fatores predisponentes séricos ou urinários, para uma fatia considerável dos formadores de cálculos.<sup>16</sup>

A ingestão de no mínimo 2,5 litros de líquidos por dia - pelo menos 50% água - está associada a redução do risco relativo de desenvolver cálculo renal.<sup>17,18</sup> O aumento do consumo de água mineral tem trazido preocupações quanto à quantidade de eletrólitos

**TABELA 2** TERAPIA EXPULSIVA CLÍNICA EM ADULTOS COM CÓLICA URETERAL ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Título	Tratamento clínico expulsivo em adultos com cólica uretérica: ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado por placebo <sup>11</sup>	Litíases uretéricas distais e Tamsulosin: ensaio clínico duplo-cego, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo <sup>12</sup>
Exposições	Tansulosina 0,4 mg, nifedipina 30 mg, ou placebo; conduta expectante para único cálculo ureteral identificado por TC em 24 hospitais do Reino Unido	0,4 mg de tansulosina ou placebo diariamente por 28 dias identificados por TC em 5 PS na Austrália
Desfechos	Proporção de participantes que não precisou de mais intervenções para o cálculo quatro semanas após a randomização	Expulsão do cálculo por TC com 28 dias e tempo até eliminação do cálculo
Conclusão	Tansulosina 0,4 mg e nifedipina 30 mg não são eficazes	A taxa de passagem de cálculos (desfecho primário) foi semelhante entre tansulosina e placebo. No subgrupo com cálculos de 5-10 mm, tansulosina aumentou a eliminação.
Randomização	Sim	Sim
Ocultação da distribuição por grupos	Sim	Não
Cegamento dos participantes	Sim	Sim
Cegamento do avaliador dos desfechos	Sim	Sim
Perdas durante seguimento	Irrelevante para os resultados	17%; Análises de sensibilidade foram conduzidas e não alteraram os resultados de forma substancial
Relato seletivo	Não	Não
Intenção de tratar	Sim	Sim
Outros vieses	Não	Não

ingeridos. Há grande variação no teor de minerais das águas minerais disponíveis no mercado, fato este que deve ser levado em consideração. Contudo, o impacto clínico da dureza da água (concentração combinada de cálcio e magnésio) sobre a nefrolitíase ainda é incerto, uma vez que a maioria dos estudos relata uma correlação fraca entre o índice de dureza e a excreção urinária de cálcio, magnésio e citrato.<sup>18</sup>

Modificações alimentares que incluam líquidos ricos em citrato podem surgir como alternativa ao uso de agentes farmacológicos. Recentemente publicamos uma revisão sistemática e uma meta-análise sobre os efeitos das intervenções não-farmacológicas sobre o citrato urinário e a nefrolitíase.<sup>19</sup> Treze estudos com 358 participantes (idade média 43 ± 11,0 anos) foram incluídos. As seguintes intervenções foram realizadas: sucos de fruta comerciais, refrigerantes, água mineral rica em cálcio/magnésio, dieta rica em fibras, dieta com baixo teor de proteína animal e extrato vegetal. Quase metade dos estudos relataram efeitos em não-formadores de cálculo. As intervenções com sucos de fruta comerciais levaram a um aumento nos níveis de citratúria de 167,2 mg/24 h (IC 95% 65,4 a 269), porém

com elevado índice de heterogeneidade ( $I^2$  88,1%,  $p = 0,000$ ). Outras intervenções tiveram amostras menores e não exibiram heterogeneidade. Entretanto, as estimativas agregadas não explicitaram diferenças significativas. Nossa revisão sugere a necessidade de melhorias metodológicas nessa área. As evidências disponíveis indicam que ensaios clínicos de larga escala são necessários para concluir se as intervenções não-farmacológicas podem elevar os níveis urinários de citrato e atuar na prevenção do cálculo renal.<sup>19</sup>

### FRUTOSE E SACAROSE

O aumento do uso de sacarose e frutose refinada visto nas últimas décadas, especialmente em refrigerantes e outros alimentos, relaciona-se à litogênese através da indução da obesidade e dos efeitos renais da frutose, produzindo resistência a insulina, redução do pH urinário e elevação da excreção urinária de cálcio, oxalato e ácido úrico.<sup>20</sup> O teor de frutose nas frutas varia, mas em tal contexto a frutose está ligada a fibras e outras substâncias que reduzem sua absorção pelo organismo (diferentemente do que ocorre na frutose presente em produtos industrializados).

## TERAPIA FARMACOLÓGICA DA HIPERCALCIÚRIA COM TIAZÍDICOS

Foi demonstrado que os tiazídicos reduzem a hipercalciúria através da depleção do sódio (ainda que modesta), evento associado a queda na excreção urinária de cálcio; este efeito pode ser evitado com a administração de cloreto de sódio.<sup>21</sup> Além disso, pode haver um componente de aprimoramento direto da absorção de cálcio no néfron distal, devido à regulação para cima do canal de cálcio do túbulo distal (TRPV5) e ao aumento da expressão de calbindina.<sup>22</sup>

Vários estudos demonstram os efeitos benéficos dos tiazídicos na prevenção da nefrolitíase recorrente. Há pelo menos dez ensaios clínicos randomizados sobre o assunto, sete dos quais com relatos de redução na taxa de recorrência nos pacientes tratados.<sup>23</sup> Apesar da maioria dos pacientes nesses ensaios ter produzido cálculos de oxalato de cálcio, vários indivíduos formaram pedras de fosfato de cálcio. Desses ensaios, apenas quatro estudos (295 pacientes adultos) relataram dados de formadores de cálculo com hipercalciúria documentada.<sup>24-27</sup> Escribano *et al.*,<sup>28</sup> em uma revisão Cochrane sobre intervenções farmacológicas na hipercalciúria idiopática, identificou uma redução significativa no número de novas recorrências de cálculo em indivíduos tratados com tiazídicos (RR 1,61, IC 95% 1,33 a 1,96). A taxa de formação de cálculos também apresentou uma redução estatisticamente significativa (RM - 0,18, IC 95% -0,30 a -0,06). O período de seguimento dos estudos em questão variou de cinco meses a três anos. A Tabela 3 resume as principais características dos estudos incluídos. Diretrizes recentes recomendam monoterapia farmacológica com diurético tiazídico para prevenir a nefrolitíase recorrente em pacientes com doença ativa em quem a elevação da ingestão de líquidos não conseguiu reduzir a formação de cálculos (grau: recomendação fraca, evidência de qualidade moderada).<sup>29,30</sup>

A análise crítica desses estudos revela a existência de questões não abordadas. Como mostra a Tabela 3, grande parte das recomendações atuais para o manejo da hipercalciúria com tiazídicos são fundamentadas em trabalhos das décadas de 1980 e 1990. Talvez por esse motivo a sua maioria não relate medições de vitamina D e seus metabólitos. Isso é relevante, uma vez que estudos epidemiológicos relatam associações entre excreção urinária de cálcio e níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e 1,25-dihidroxivitamina D.<sup>31</sup> Além disso, nesses estudos o seguimento ou diagnóstico dos cálculos não foi feito por métodos

radiológicos atuais, mais sensíveis e específicos, como a tomografia computadorizada (TC) sem contraste. Quando disponível, a TC é hoje considerada o exame de escolha para a detecção e localização dos cálculos renais.<sup>32</sup>

Os pesquisadores desses estudos empregaram vários agentes tiazídicos em diferentes dosagens. Contudo, talvez por conta do padrão prático de se utilizar doses mais baixas de hidroclorotiazida para o tratamento da hipertensão e/ou pela falta de conhecimento dos ensaios clínicos sobre os diuréticos tiazídicos e seu efeito sobre a recorrência da nefrolitíase, Vigen *et al.* Identificaram que apenas 35% dos pacientes tratados com hidroclorotiazida receberam 50 mg/dia, dose anteriormente associada a redução da recorrência dos cálculos.<sup>33</sup> Hiperglicemia, hiperlipidemia, hiperuricemia, hipocalemia e hipomagnesemia são todos efeitos colaterais metabólicos, dose-dependentes, induzidos pelos diuréticos tiazídicos. Portanto, limitar a dose administrada para reduzir a calciúria parece ser uma medida razoável. Contudo, um pequeno estudo com seis indivíduos não-formadores de cálculos não foi capaz de demonstrar uma redução estatisticamente significativa no cálcio urinário com 12,5 mg/dia de hidroclorotiazida; com 25 mg/dia o estudo relatou resposta parcial; e com 50 mg/dia foi demonstrada a redução mais significativa no cálcio urinário.<sup>34</sup> Além disso, o tratamento com tiazídicos pode induzir hipocitraturia devido a hipocalemia, resultando em acidose intracelular.<sup>2</sup> Portanto, o tratamento concomitante com citrato de potássio deve ser considerado em pacientes normocitraturicos formadores de cálculos em terapia com tiazídicos para hipercalciúria.

Como dito acima, todos os estudos apresentados na Tabela 3 tiveram seguimento curto. Na população média dos indivíduos com urolitíase recorrente, a frequência anual de formação de cálculos é inferior a 0,15-0,20. Por esse motivo, é difícil tirar conclusões sobre tratamentos com períodos inferiores a 5-7 anos.<sup>35</sup> É também preocupante que alguns (pequenos) estudos tenham relatado eficácia de longo prazo limitada dos tiazídicos. Na chamada hipercalciúria absorptiva tipo 1, a hidroclorotiazida foi eficaz na redução da excreção urinária de cálcio apenas durante os primeiros dois anos de tratamento.<sup>36</sup> Assim, a duração ideal do tratamento da hipercalciúria para pacientes com nefrolitíase ainda é desconhecida.

**TABELA 3** ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DO TRATAMENTO COM TIAZÍDICOS DE FORMADORES HIPERCALCIÚRICOS DE CÁLCULOS

Título resumido	Farelo de trigo não-processado e tiazida em uso intermitente na prevenção de recidiva de urolitíase <sup>16</sup>	Tiazida para urolitíase por cálcio em pacientes com hipercalciúria <sup>17</sup>	Estudo prospectivo randomizado sobre a indapamida na prevenção de recidiva de urolitíase por cálcio <sup>18</sup>	O papel das tiazidas na profilaxia da urolitíase recorrente por cálcio <sup>19</sup>
Ano	1987	1992	1993	2006
Exposições	Grupo A: n: 18; farelo (40 g/d). Grupo B n: 14; farelo (40 g/d) + tiazida (50 mg duas vezes ao dia)	Grupo A: n: 93 sem tratamento específico Grupo B: 82 triclormetiazida (4 mg/d)	Grupo A: n:25; dieta e líquidos. Grupo B: n:25; dieta e líquido + indapamida (2,5 mg/d). Grupo C: n:25; dieta e líquidos + indapamida (2,5 mg/d) + alopurinol (300 mg/d)	Grupo A: n: 17; sem tratamento específico Grupo B: n: 21; hidroclorotiazida (50 mg/d) Grupo C: n: 14; Hidroclorotiazida (50 mg/d) + citrato de potássio (20 mL Eq/d)
Desfechos	Cálculos/ano por paciente; pacientes sem cálculos (%) excreção urinária média de fatores litogênicos	Taxa de formação de cálculos (cálculos/paciente/a) Pacientes sem cálculos (%) Redução na formação de cálculos Taxa de remissão Número total de cálculos recém-formados	Taxa de formação de cálculos (cálculos/pacientes/a); pacientes sem cálculos (%); redução de calciúria e oxalúria	Pacientes sem cálculos (%)
Conclusão	Tiazídicos + farelo superior 3/11 (27%) em comparação ao grupo de farelo 11/17 (65%).	Cálculos/paciente/ano mais baixo no grupo tiazida (0,13 x 0,31), com diferença estatisticamente significativa.	Cálcio urinário reduziu para 50% em relação aos níveis pré-tratamento; melhora na taxa de cálculos nos dois grupos de tratamento medicamentoso	Recorrência de 19% (4 casos) e 7% (1 caso) nos grupos B-C, respectivamente, comparado a 59% (10 casos) do grupo A, p = 0,003
Randomização	Sim; porém, o método não foi descrito	Sim; porém, o método não foi descrito	Sim; porém, o método não foi descrito	Sim; porém, o método não foi descrito
Ocultação da distribuição por grupos	Indefinido	Indefinido	Indefinido	Indefinido
Cegamento dos participantes	Não	Não	Não	Não
Cegamento do avaliador dos desfechos	Não	Não	Não	Não
Perdas durante seguimento	Não relatado	Sim, 35/175	Sim, 11/75	Não
Relato seletivo	Indefinido	Indefinido	Indefinido	Não
Intenção de tratar	Sim	Não	Não	Não
Outros vieses	Não	Não	Não	Não

Há uma associação linear entre ingestão de sal e excreção de cálcio. Um aumento de 6 g/dia na ingestão de cálcio pode resultar numa elevação de 80 mg/dia no cálcio urinário de formadores de cálculo,

em comparação a 40 mg/dia em não-formadores.<sup>37</sup> A restrição de sódio é também essencial para os pacientes que tomam tiazídicos para o tratamento da hipercalciúria. Caso a ingestão de sódio seja elevada

(> 100mEq/dia), o efeito hipocalciúrico dos tiazídicos pode ser atenuado.<sup>37</sup> Atualmente, a ingestão elevada de sal é muito mais prevalente do que há duas décadas, o que potencialmente inibe a ação plena dos tiazídicos. Com efeito, em nossa experiência 45,2% dos formadores de cálculo tem níveis de ingestão de sal acima dos limites recomendados. Ainda assim, a ingestão de sódio pode ter sido subestimada, já que o sal adicionado pelos pacientes não foi considerado em nosso estudo.<sup>38</sup>

Em comparação à realidade de alguns anos atrás, um grande percentual dos atuais pacientes com nefrolitíase tem IMC (sobrepeso ou obesidade), circunferência abdominal e percentual de gordura corporal elevados.<sup>39</sup> A obesidade já foi associada a distúrbios metabólicos que podem favorecer a formação de cálculos, tais como o *diabetes mellitus*. Além disso, o excesso de peso pode elevar a excreção urinária de ácido úrico e oxalato, conhecidos fatores de risco para o surgimento de pedras de oxalato de cálcio.<sup>39</sup> Vários estudos enfatizam a capacidade dos tiazídicos de exacerbar as características de síndromes metabólicas e/ou elevar o risco de desenvolvimento de diabetes. Hiperuricemia e hipocalemia induzidas pela tiazida podem responder por alguns desses efeitos negativos.<sup>40</sup> Por esses motivos, é imperativo que os efeitos colaterais de longo prazo dos tiazídicos sobre os formadores de cálculos sejam prospectivamente avaliados.<sup>9</sup>

## CONCLUSÃO

Após uma dolorosa cólica renal ou uma intervenção cirúrgica para a remoção de um cálculo, o paciente tem fortes motivos para não querer passar por um novo e desagradável episódio.<sup>30</sup> Assim, a prevenção da recorrência do cálculo renal é uma estratégia atraente. Idealmente, as recomendações terapêuticas devem ser fundamentadas nas pesquisas disponíveis mais confiáveis. Ao analisarmos pesquisas antes de recomendar o tratamento, devemos nos ancorar na medicina baseada em evidências.

Entretanto, a medicina baseada em evidências deve tomar o paciente como ponto de partida e chegada. Sem o compartilhamento de decisões, na melhor das hipóteses as evidências serão precariamente traduzidas em prática e melhores resultados.<sup>41</sup> Podemos dizer aos nossos pacientes que os conhecimentos mais recentes indicam que a eficácia da TEC para pedras ureterais é limitada, quando muito. Apenas uma análise

de subgrupo de um ensaio clínico randomizado demonstrou que a tansulosina pode melhorar a eliminação de cálculos ureterais distais de 5-10 mm de diâmetro.<sup>12</sup> Uma revisão sistemática e uma meta-análise identificaram que mais ensaios clínicos de grande porte devem ser realizados para analisar se as intervenções não-farmacológicas são capazes de elevar os níveis de citrato urinário e atuar sobre a prevenção dos cálculos renais.<sup>19</sup> E, por fim, podemos discutir com os pacientes que evidências de qualidade moderada indicam que os tiazídicos reduzem a recorrência da nefrolitíase. Não obstante, nos ensaios das décadas de 1980 e 1990, a aderência era fraca e o seguimento curto demais.

A prevalência da nefrolitíase está em crescimento. Esse achado tem impacto significativo não apenas sobre a morbidade dos pacientes, mas também sobre o custo da atenção à saúde.<sup>1</sup> Pouquíssimos novos tratamentos potenciais foram lançados. A realização de estudos para identificar o manejo ótimo dos pacientes com formação recorrente de cálculos renais é oportuna e necessária.<sup>42</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int* 2003;63:1817-23. PMID: 12675858 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00917.x>
2. Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet* 2006;367:333-44. PMID: 16443041 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68071-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68071-9)
3. Bansal AD, Hui J, Goldfarb DS. Asymptomatic nephrolithiasis detected by ultrasound. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:680-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.05181008>
4. Worcester EM, Coe FL. Clinical practice. Calcium kidney stones. *N Engl J Med* 2010;363:954-63. PMID: 20818905 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1001011>
5. Pak CY. Citrate and renal calculi: an update. *Miner Electrolyte Metab* 1994;20:371-7.
6. Hess B, Jordi S, Zipperle L, Ettinger E, Giovanoli R. Citrate determines calcium oxalate crystallization kinetics and crystal morphology-studies in the presence of Tamm-Horsfall protein of a healthy subject and a severely recurrent calcium stone former. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:366-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/15.3.366>
7. Goldfarb DS. Potential pharmacologic treatments for cystinuria and for calcium stones associated with hyperuricosuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2093-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.00320111>
8. Bushinsky DA. Nephrolithiasis. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. Elsevier Saunders: Philadelphia; 2016. p. 811-6.
9. Moe OW, Pearle MS, Sakhaee K. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. *Kidney Int* 2011;79:385-92. PMID: 20927039 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.389>
10. Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR, Bradford TJ, Saint S, Wei JT, et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368:1171-9. PMID: 17011944 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69474-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69474-9)

11. Pickard R, Starr K, MacLennan G, Lam T, Thomas R, Burr J, et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:341-9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60933-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60933-3)
12. Furryk JS, Chu K, Banks C, Greenslade J, Keijzers G, Thom O, et al. Distal Ureteric Stones and Tamsulosin: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Trial. *Ann Emerg Med* 2015 Jul 13. [Epub ahead of print] PMID: 26194935
13. Taylor EN, Curhan GC. Fructose consumption and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008;73:207-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002588>
14. Massey LK, Whiting SJ. Dietary salt, urinary calcium, and kidney stone risk. *Nutr Rev* 1995;53:131-9. PMID: 7666985
15. Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, MacDonald R, Cutting A, Rutks IR, et al. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2009;56:72-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2009.03.031>
16. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med* 1995;98:50-9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80080-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80080-1)
17. Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2004;164:885-91. PMID: 15111375 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.8.885>
18. Carvalho M, Ferrari AC, Renner LO, Vieira MA, Riella MC. Quantification of the stone clinic effect in patients with nephrolithiasis. *Rev Assoc Med Bras* 2004;50:79-82. PMID: 15253032 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302004000100040>
19. Pachaly MA, Baena CP, Buiar AC, de Fraga FS, Carvalho M. Effects of non-pharmacological interventions on urinary citrate levels: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015 Aug 26. [Epub ahead of print] DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv303>
20. Nguyen NU, Dumoulin G, Henriot MT, Regnard J. Increase in urinary calcium and oxalate after fructose infusion. *Horm Metab Res* 1995;27:155-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-979929>
21. Bergsland KJ, Worcester EM, Coe FL. Role of proximal tubule in the hypocalciuric response to thiazide of patients with idiopathic hypercalciuria. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305:F592-9. PMID: 23720347 DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00116.2013>
22. Jang HR, Kim S, Heo NJ, Lee JH, Kim HS, Nielsen S, et al. Effects of thiazide on the expression of TRPV5, calbindin-D28K, and sodium transporters in hypercalciuric rats. *J Korean Med Sci* 2009;Suppl:S161-9. PMID: 19194547 DOI: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2009.24.S1.S161>
23. Xu H, Zisman AL, Coe FL, Worcester EM. Kidney stones: an update on current pharmacological management and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:435-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2013.775250>
24. Ala-Opas M, Elomaa I, Porkka L, Alfthan O. Unprocessed bran and intermittent thiazide therapy in prevention of recurrent urinary calcium stones. *Scand J Urol Nephrol* 1987;21:311-4. PMID: 2832935 DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/00365598709180789>
25. Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashima T, Orito M, Hisazumi H. Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol* 1992;571-6. PMID: 1638340 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.1992.tb15624.x>
26. Borghi L, Meschi T, Guerra A, Novarini A. Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:578-86. PMID: 7508066 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005344-199312050-00014>
27. Fernández-Rodríguez A, Arrabal-Martín M, García-Ruiz MJ, Arrabal-Polo MA, Pichardo-Pichardo S, Zuluaga-Gómez A. The role of thiazides in the prophylaxis of recurrent calcium lithiasis. *Actas Urol Esp* 2006;30:305-9.
28. Escribano J, Balaguer A, Pagone F, Feliu A, Roqué I, Figuls M. Pharmacological interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004754. PMID: 19160242
29. Qaseem A, Dallas P, Forcica MA, Starkey M, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Dietary and pharmacologic management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2014;161:659-67. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/M13-2908>
30. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR, et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol* 2014;192:316-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.006>
31. Pipili C, Oreopoulos DG. Vitamin D status in patients with recurrent kidney stones. *Nephron Clin Pract* 2012;122:134-8. PMID: 23712072 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000351377>
32. Selby MG, Vrtiska TJ, Krambeck AE, McCollough CH, Elsherbiny HE, Bergstralh EJ, et al. Quantification of asymptomatic kidney stone burden by computed tomography for predicting future symptomatic stone events. *Urology* 2015;85:45-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2014.08.031>
33. Vigen R, Weideman RA, Reilly RF. Thiazides diuretics in the treatment of nephrolithiasis: are we using them in an evidence-based fashion? *Int Urol Nephrol* 2011;43:813-9.
34. Reilly RF, Peixoto AJ, Desir GV. The evidence-based use of thiazide diuretics in hypertension and nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1893-903. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04670510>
35. Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease. *BJU Int* 2003;91:758-67. PMID: 12709088 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410X.2003.04208.x>
36. Preminger GM, Pak CY. Eventual attenuation of hypocalciuric response to hydrochlorothiazide in absorptive hypercalciuria. *J Urol* 1987;137:1104-9. PMID: 3586136
37. Ticinesi A, Nouvenne A, Maalouf NM, Borghi L, Meschi T. Salt and nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Jul 16. [Epub ahead of print] DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu243>
38. Gordiano EA, Tondin LM, Miranda RC, Baptista DR, Carvalho M. Evaluation of food intake and excretion of metabolites in nephrolithiasis. *J Bras Nefrol* 2014;36:437-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140063>
39. Oliveira LM, Hauschild DB, Leite Cde M, Baptista DR, Carvalho M. Adequate dietary intake and nutritional status in patients with nephrolithiasis: new targets and objectives. *J Ren Nutr* 2014;24:417-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2014.06.003>
40. Reungjui S, Pratipanawatr T, Johnson RJ, Nakagawa T. Do thiazides worsen metabolic syndrome and renal disease? The pivotal roles for hyperuricemia and hypokalemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:470-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0b013e328305b9a5>
41. Hoffmann TC, Montori VM, Del Mar C. The connection between evidence-based medicine and shared decision making. *JAMA* 2014;312:1295-6. PMID: 25268434 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.10186>
42. Lotan Y. Medical management strategies to prevent recurrent nephrolithiasis are stagnant and stronger evidence is needed to reduce morbidity. *Evid Based Med* 2014;19:12. PMID: 23749601 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/eb-2013-101384>