

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

M Adelaide Serra, Fernando Domingos

Obra Candidata ao Prémio Bial de Medicina Clínica 2004

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Objectivos

- Estudo dos factores que contribuem para a litíase cálcica idiopática recorrente (LCIR) na população portuguesa

Doentes

- Estudo de 186 doentes consecutivos (85 homens e 101 mulheres) com LCIR enviados à Consulta de Nefrolitíase durante um período de 7 anos (Dez 96 a Dez 03)
- Grupo controlo de 50 doentes (25 homens e 25 mulheres), residentes na área de Lisboa, com idade, distribuição por sexo e índices antropométricos semelhantes aos da população com LCIR, com função renal normal e sem antecedentes pessoais ou familiares de nefrolitíase

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Métodos

➤ Caracterização da litíase cálcica

- Sais de cálcio na análise dos cálculos renais (espectrofotometria de IV/ análise química)
- Cálculos radio-opácos no Rx simples do abdómen com tomografia das locas renais, UIV ou TAC + cristais de oxalato ou fosfato de cálcio na urina fresca + parâmetros urinários compatíveis com litíase cálcica

➤ Critérios de Inclusão

- ≥ 2 episódios sintomáticos de litíase (carácter recorrente)
- Ausência de causas secundárias: litíase infecciosa, nefrocalcinose, rim esponjoso medular, doença entérica, neoplasias, hiperparatiroidismo primário, sarcoidose, acidose tubular renal, medicamentos indutores de litíase, alterações da função tiroideia

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Métodos

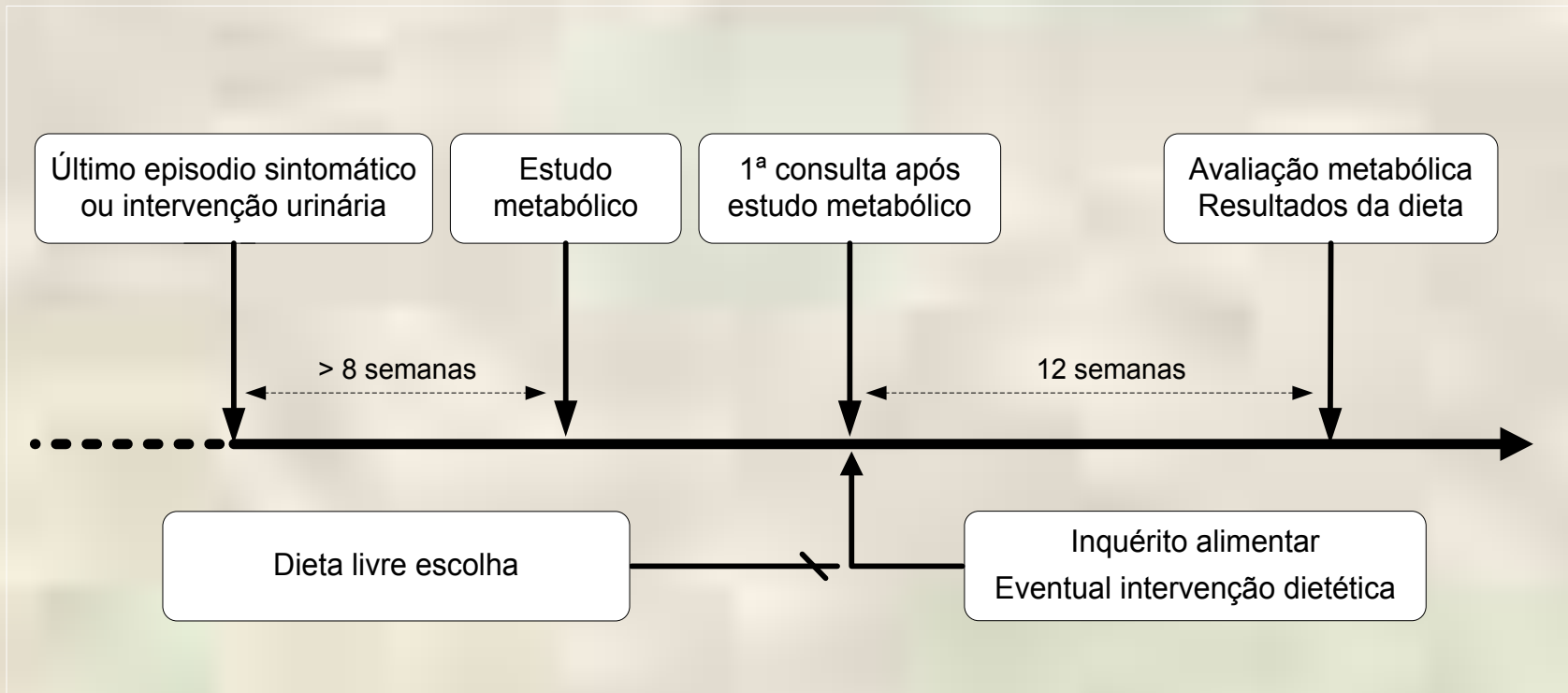
➤ **Parâmetros Clínicos Avaliados**

- Idade à data da consulta
- Idade de início da doença
- Sexo
- Peso
- Altura
- Forma de apresentação da doença
- Número de episódios de cólica renal
- História familiar de nefrolitíase
- Doenças associadas
- Medicação habitual
- Terapêutica previamente instituída para tratamento da litíase renal
- Avaliação da TA em todas as consultas

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Métodos

✦ Parâmetros laboratoriais



Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Métodos

➤ **Parâmetros laboratoriais**

- **Sangue e Urina:** Creatinina, Cálcio, Fósforo, Ácido úrico, Sódio, Potássio, Cloro
- **Sangue:** PTHi, Fosfatase alcalina total
- **Urina:** Ureia, Sulfato, Amónia, Magnésio, Oxalato, Citrato, pH, Volume nas 24h, Pesquisa de Cistina, Pesquisa de cristais na urina fresca, Urinocultura
- **Parâmetros calculados:** Clearance da creatinina, Produto de actividade de Oxalato de Cálcio [AP(OxCa)], Absorção gastro-intestinal de alcalinos (GI-Alkali), Análise cálculo urinário (*quando disponível*)

Análises efectuadas em 3 dias sucessivos, com dieta de livre escolha, ≥ 8 semanas após o último episódio de litíase ou intervenção urológica

Consideradas válidas as amostras com \neq clearance medido e clearance calculado pela fórmula de Cockcroft & Gault $< 20\%$

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Métodos

✦ Estudo das alterações ósseas

- ✦ Densitometria óssea
 - ✦ Coluna lombar (osso trabecular)
 - ✦ Colo do fémur (osso cortical)

Critérios da OMS para a classificação da Osteoporose

T-Score	Classificação
> -1	Normal
-1 > T-Score > -2,5	Osteopenia
< -2,5	Osteoporose

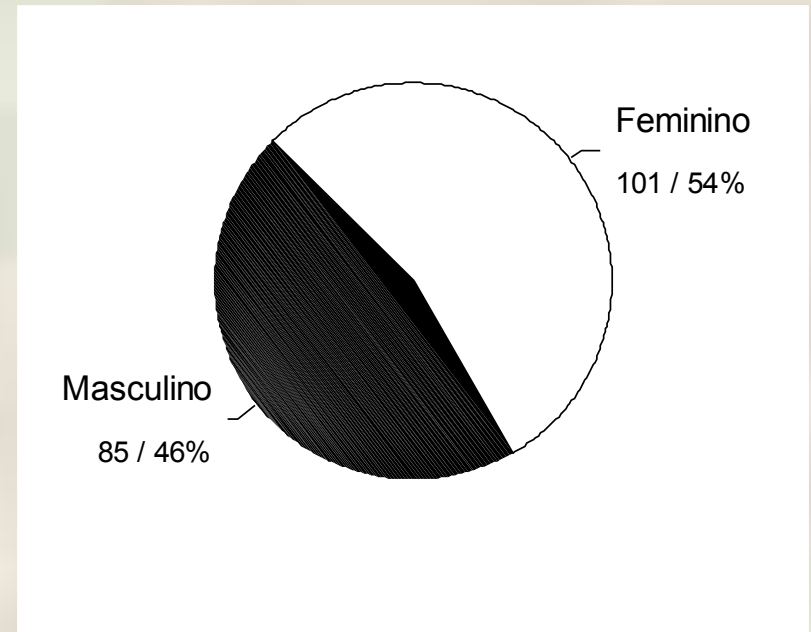
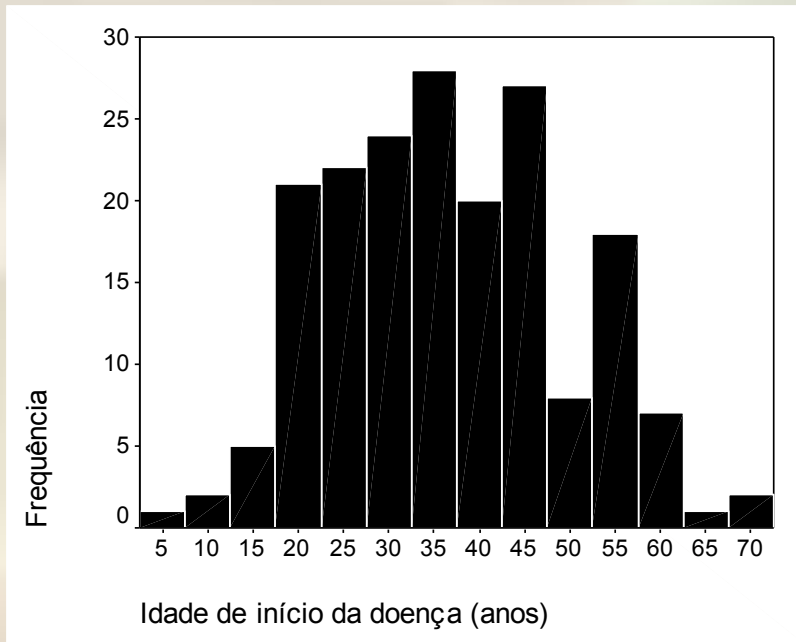
✦ Marcadores bioquímicos

- ✦ De formação óssea (FA óssea, osteocalcina)
- ✦ De reabsorção óssea (desoxipiridolina)

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Resultados

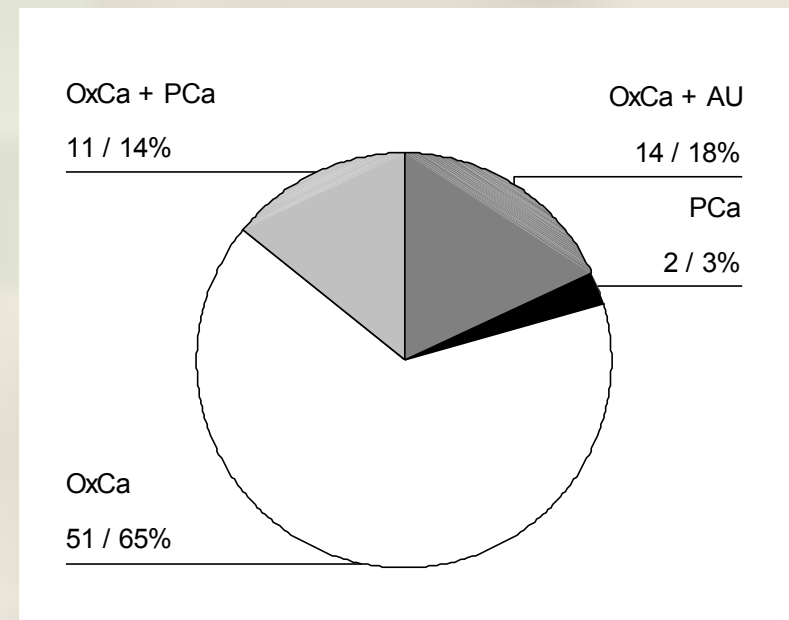
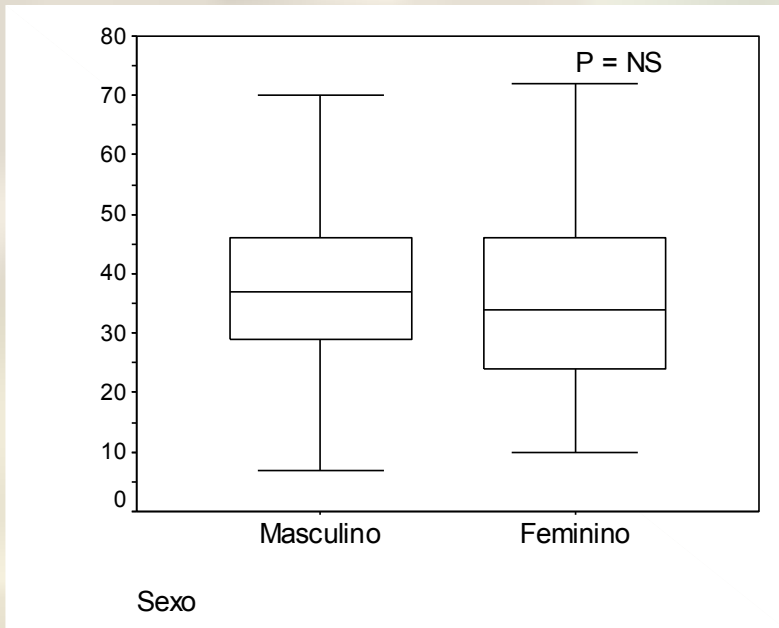
➤ Características Gerais



Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Resultados

➤ Características Gerais



Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Resultados

➤ Características Gerais

Terapêutica e medidas preventivas efectuadas antes da primeira observação na consulta de nefrolitíase

Tratamento	Medidas preventivas	n (%)
Sem terapêutica		135 (72,6%)
Com intervenções urológicas		40 (21,5%)
	<i>nenhumas</i>	19 (10,2%)
	<i>recomendações dietéticas</i>	8 (4,3%)
	<i>terapêutica farmacológica isolada</i>	5 (2,7%)
	<i>dieta e terapêutica farmacológica</i>	8 (4,3%)
Sem intervenção urológica		11 (5,9%)
	<i>recomendações dietéticas</i>	7 (3,8%)
	<i>dieta e terapêutica farmacológica</i>	4 (2,1%)
	Total	186 (100%)

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Resultados

➤ Parâmetros Urinários

	Controlos		LCIR		<i>P</i> ^{a)}
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	
Creatinina (<i>mol/24h</i>)	10,8 ± 3,7	6,8 ± 2,6	9,5 ± 2,9	7,2 ± 2,9	NS
Ureia (<i>mmol/24h</i>)	421 ± 91	333 ± 77	471 ± 115	354 ± 109	NS
Cálcio (<i>mg/24h</i>)	135 ± 40	138 ± 55	164 ± 63	162 ± 77	< 0,05
Fósforo (<i>mg/24h</i>)	926 ± 298	958 ± 245	958 ± 0,245	782 ± 211	NS
Sódio (<i>mmol/24 h</i>)	158 ± 46	126 ± 52	181 ± 53	150 ± 55	< 0,05
Potássio (<i>mmol/24h</i>)	76 ± 18	63 ± 23	77 ± 22	63 ± 22	NS
Cloro (<i>mmol/24h</i>)	206 ± 47	179 ± 69	237 ± 79	200 ± 76	< 0,05
Magnésio (<i>mg/24h</i>)	199 ± 68	240 ± 85	238 ± 78	229 ± 93	NS
Ácido úrico (<i>mg/24 h</i>)	614 ± 189	552 ± 139	646 ± 197	559 ± 152	NS
Oxalato (<i>mmol/24h</i>)	0,39 ± 0,14	0,36 ± 0,12	0,39 ± 0,14	0,36 ± 0,14	NS
Citrato (<i>mmol/24h</i>)	4,16 ± 1,35	4,76 ± 1,52	3,77 ± 1,58	3,18 ± 1,75	0,001
Sulfato (<i>mmol/24h</i>)	29,4 ± 7,3	23,9 ± 8,7	30,0 ± 9,5	22,2 ± 7,4	NS
Volume (<i>c.c./24h</i>)	1482 ± 590	1653 ± 570	1736 ± 566	1681 ± 674	NS
pH	5,95 ± 0,46	6,37 ± 0,40	5,83 ± 0,46	6,14 ± 0,49	< 0,05

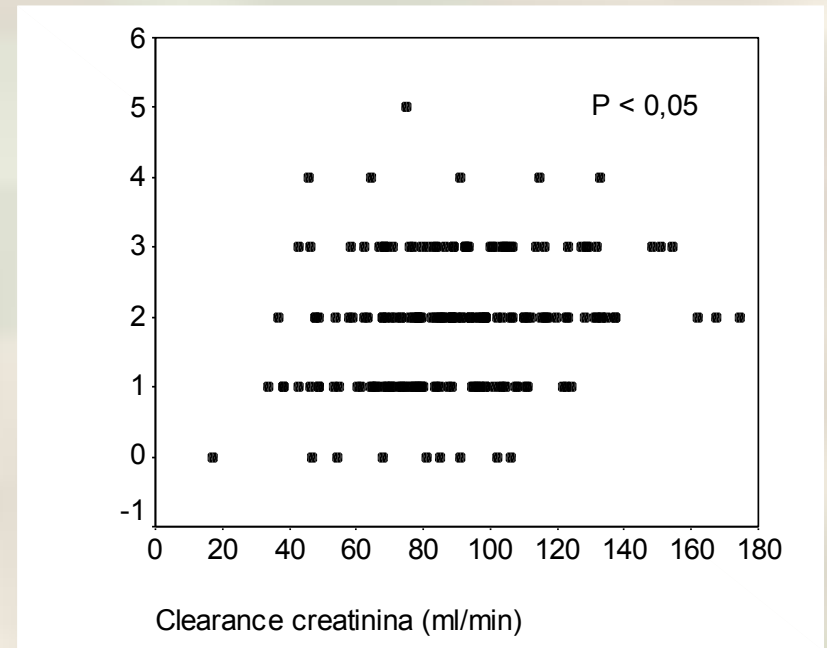
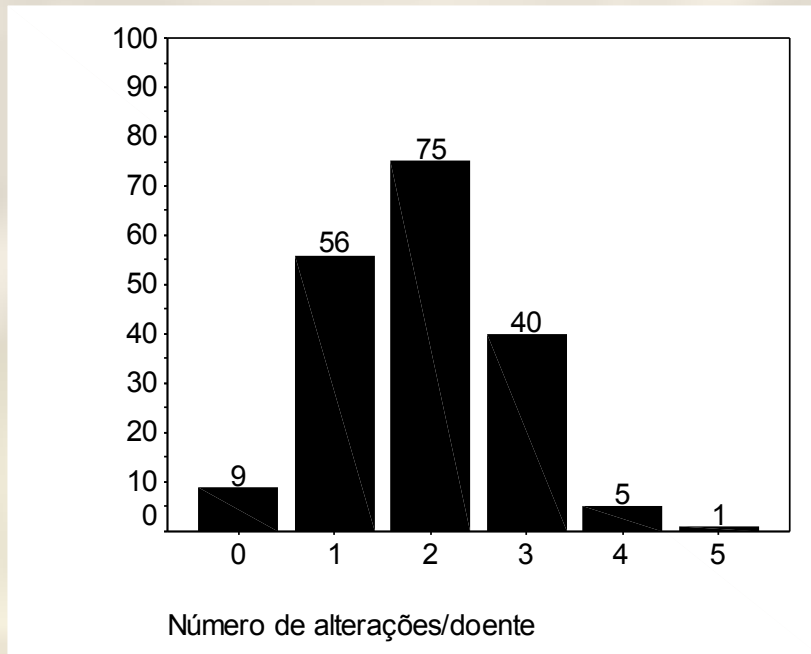
Teste de MANOVA. Resultados expressos em média ± DP.

^{a)} Resultado correspondente às diferenças observadas em cada variável entre os grupos, independente da variação atribuível ao factor sexo.

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Resultados

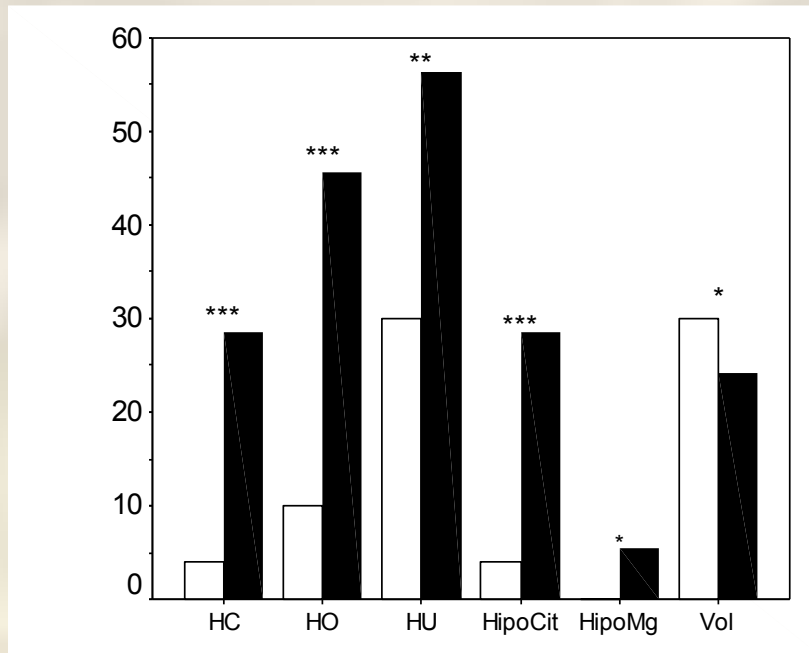
✦ Alterações urinárias isoladas



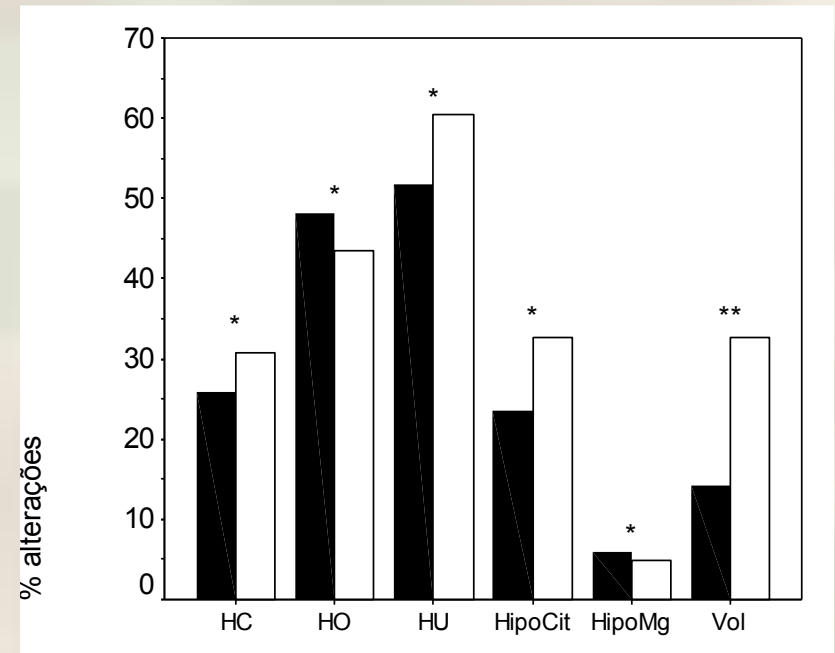
Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Resultados

✦ Alterações urinárias isoladas



Comparação das alterações urinárias no grupo de controlo (□) e no grupo de doentes com LCIR (■). * P = NS; ** P < 0,05; *** P < 0,001.

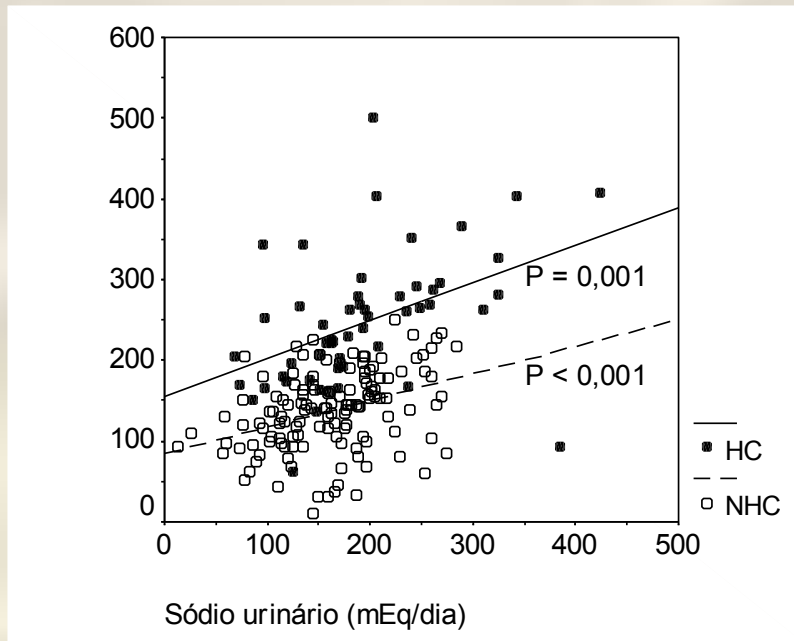


Distribuição da percentagem de alterações de acordo com o sexo (n = 186; 85 homens (■) e 101 mulheres (□). Teste Chi-quadrado. *P = NS; **P < 0,05.

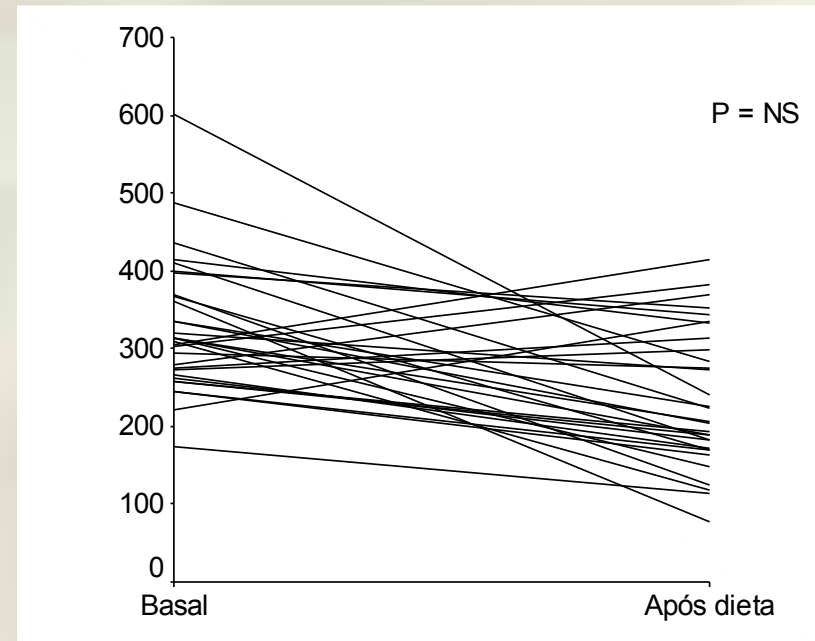
Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Resultados

Alterações urinárias isoladas



Associação entre sódio e a excreção urinária de cálcio observada em 186 doentes com LCIR, 53 HC e 133 NHC.



Evolução do cálcio urinário nos doentes HC após restrição dietética de sódio (n = 53; $P = NS$).

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Resultados

➤ História Familiar – Características Gerais

	Com HF (<i>n</i> = 70)	Sem HF (<i>n</i> = 116)	<i>P</i>
Idade (<i>anos</i>)	44,4 ± 12,4	51,3 ± 13,6	< 0,05
Sexo (<i>M/F</i>) ^{a)}	30/40	55/61	NS
Início dos sintomas (<i>anos</i>)	32,0 ± 10,2	39,3 ± 13,7	< 0,001
Peso (<i>Kg</i>)	70,6 ± 14,0	71,5 ± 12,9	NS
IMC (<i>Kg/m²</i>)	26,6 ± 4,8	26,8 ± 4,6	NS
Duração da doença (<i>anos</i>)	12,4 ± 10,3	12,0 ± 10,8	NS
Intervalo entre episódios (<i>meses</i>)	20,1 ± 40,0	20,6 ± 33,3	NS

Resultados expressos em média ± DP; teste *t* Student. ^{a)} Teste Chi-Quadrado.

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Resultados

➤ História Familiar – Alterações Urinárias

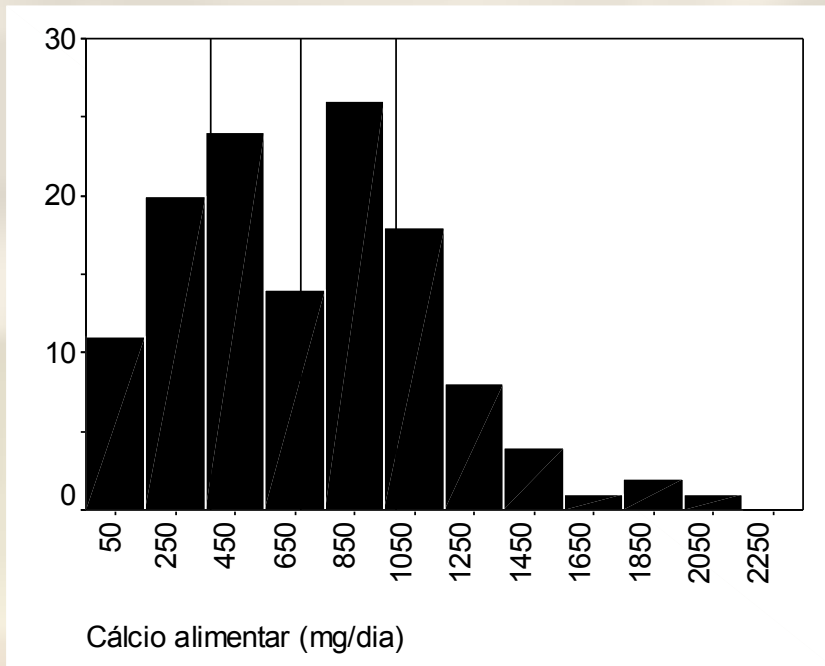
	Com HF (n = 70)	Sem HF (n = 116)	P ^{a)}
Hipercalciúria	19	34	NS
Hiperoxalúria	28	57	NS
Hiperuricosúria	47	58	< 0,05
Hipocitratúria	19	34	NS
Hipomagnesiúria	2	8	NS
Baixo volume de urina	17	28	NS

^{a)}Teste Chi-Quadrado.

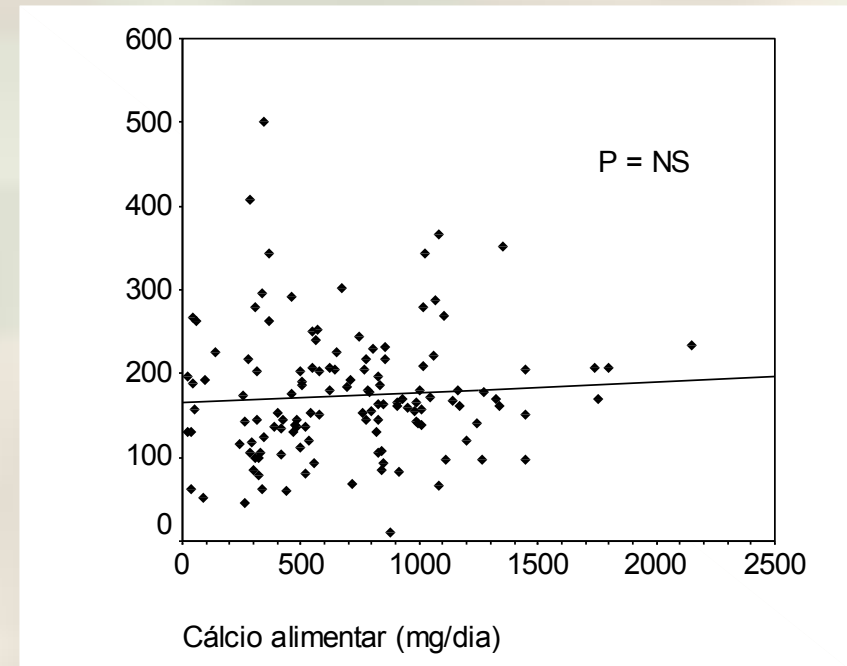
Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Resultados

✦ Estudo dietético



Histograma da distribuição de cálcio nos doentes com LCIR (n = 129). As linhas verticais representam a separação inter-quartis.

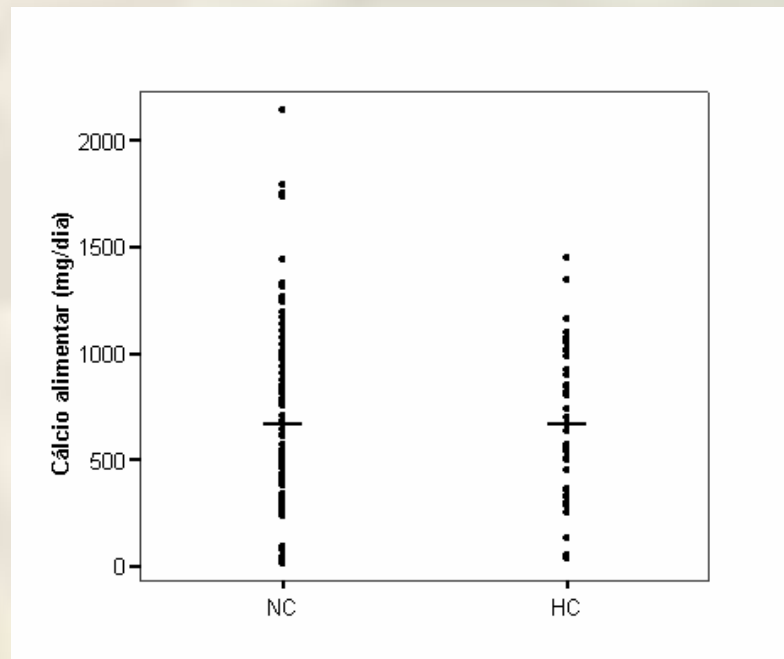


Correlação entre cálcio alimentar e excreção urinária de cálcio; n = 129; $r = 0,068$; $P = NS$.

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Resultados

✦ Estudo dietético

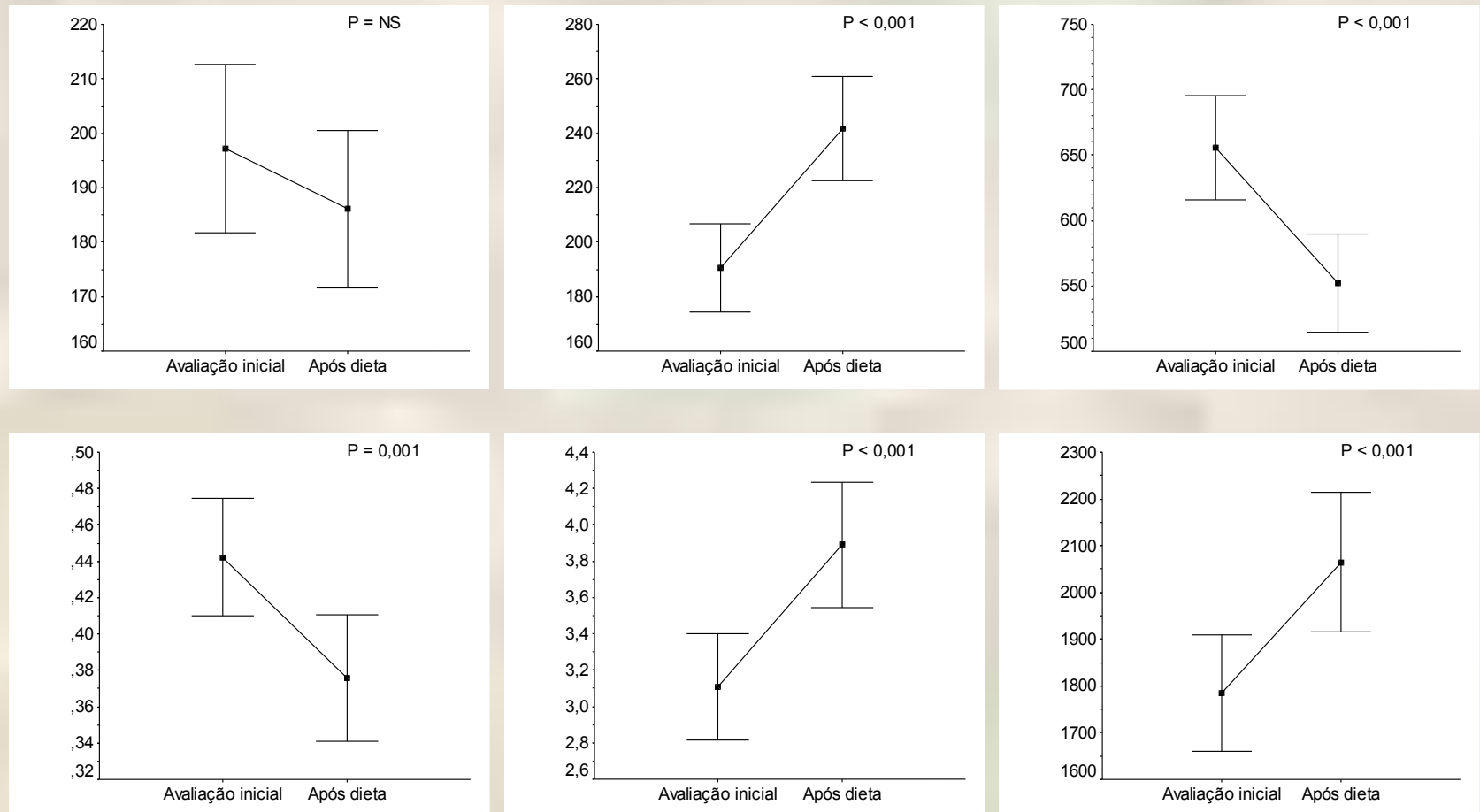


Comparação da ingestão alimentar de cálcio nos doentes normocalciúricos (NC) e hipercalcúricos (HC). Teste de Mann-Whitney; $P = NS$.

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Resultados

Estudo dietético – Parâmetros urinários antes e após intervenção dietética



Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Resultados

✦ Estudo dietético – Evolução do número de alterações urinárias

Diferença do número de alterações	Número de doentes
Inferior à avaliação basal	57
Mesmo número	44
Superior à avaliação basal ^{a)}	22
Total	123

Wilcoxon Signed Rank teste; $P < 0,001$.

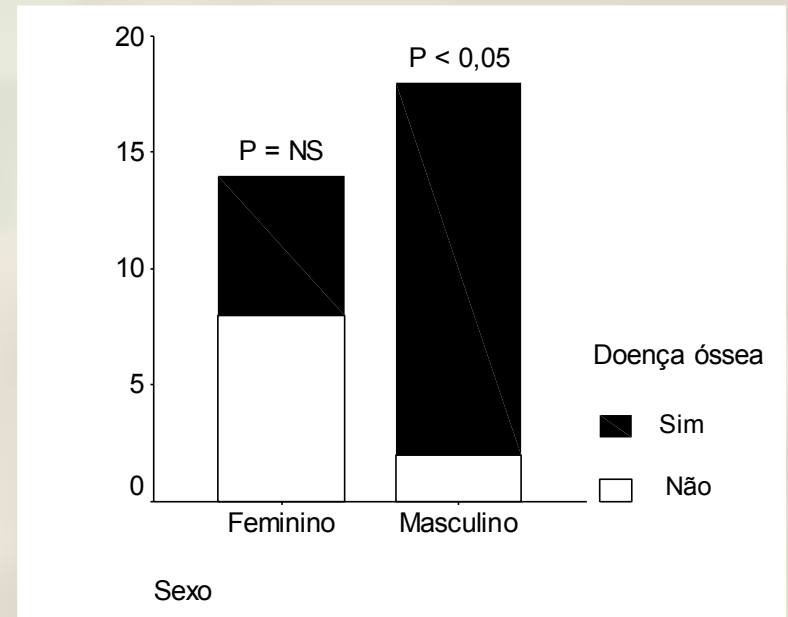
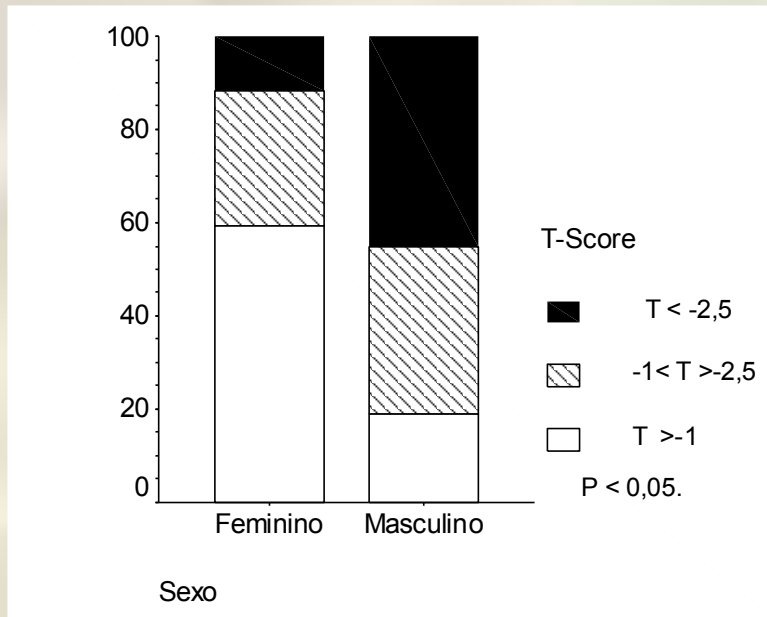
^{a)} Doentes com alterações não identificadas na avaliação inicial e/ou não aderentes à dieta.

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Resultados

Estudo das alterações ósseas

Densitometrias ósseas



Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Resultados

Estudo das alterações ósseas

Marcadores bioquímicos

	Osso normal		Com lesão óssea		<i>P</i>
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	
FA total (U/L)	56 ± 16	61 ± 22	78 ± 16	58 ± 14	0,001 ^{a)}
FA óssea (U/L)	22 ± 7	23 ± 8	27 ± 9	21 ± 7	< 0,05 ^{a)}
Osteocalcina (ng/ml)	6,3 ± 2,2	7,4 ± 3,6	7,3 ± 3,9	7,6 ± 3,3	NS
Calcitonina (pg/ml)	1,9 ± 3,8	0,5 ± 2,3	4,2 ± 10,1	0,0 ± 0,0	NS
PTHi (pg/ml)	51,7 ± 42,9	37,8 ± 17,7	39,1 ± 19,1	35,1 ± 18,1	< 0,05 ^{a)}
Dpd (nmol/dia)	36 ± 21	42 ± 27	31 ± 18	30 ± 21	NS
Dpd/creatinina (nmol/mol)	4,4 ± 1,8	5,8 ± 2,2	4,6 ± 1,8	4,7 ± 1,6	NS

Teste de Mann-Whitney. Resultados expressos em média ± DP.

^{a)} Significativos apenas para o sexo masculino.

FA = Fosfatase alcalina; Dpd = Desoxipiridolina.

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Resultados

➤ Hipertensão Arterial à data de entrada na Consulta de Nefrolitíase

	<i>n</i> (%)
Normotensos	83 (44,6 %)
Hipertensos	103 (55,4 %)
<i>Grau 1</i>	31 (30,0 %)
<i>Grau 2</i>	12 (11,7 %)
<i>Grau 3^{a)}</i>	0 (0,0 %)
<i>Com medicação hipotensora</i>	60 (58,3%)

^{a)} Todos os doentes com hipertensão arterial grave estavam a fazer medicação hipotensora.

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Resultados

► Hipertensão Arterial – Características Globais

	Hipertensos		Normotensos		<i>P</i>
	Homens (<i>n</i> = 51)	Mulheres (<i>n</i> = 52)	Homens (<i>n</i> = 34)	Mulheres (<i>n</i> = 49)	
Idade actual (<i>anos</i>)	52,1 ± 9,2	55,3 ± 10,5	47,5 ± 14,9	38,9 ± 13,8	< 0,001
Idade de início (<i>anos</i>)	39,5 ± 13,0	40,5 ± 12,5	35,7 ± 11,6	29,7 ± 11,8	< 0,001
Duração queixas (<i>anos</i>)	12,6 ± 10,3	14,8 ± 11,9	11,8 ± 9,5	9,2 ± 9,4	< 0,05
Intervalo episódios (<i>anos</i>)	23,0 ± 28,6	13,5 ± 24,3	19,6 ± 31,3	26,0 ± 46,9	NS
Peso (<i>Kg</i>)	78,5 ± 10,5	70,6 ± 12,2	76,6 ± 12,3	60,6 ± 10,7	0,001 ^{a)}
IMC (<i>Kg/m</i>)	27,3 ± 3,5	28,6 ± 4,9	26,6 ± 4,3	24,2 ± 4,5	< 0,001
História familiar (<i>n</i>)	12	19	16	20	< 0,05 ^{b)}
Clearance creatinina (<i>ml/min/1,73 m</i>)	89,8 ± 25,0	79,5 ± 26,1	103,9 ± 32,8	88,4 ± 22,1	< 0,05

teste de ANOVA na análise de variáveis quantitativas, considerando como factores fixos o grupo e sexo. Teste exacto Fisher para análise de frequências.

^{a)} Interação cruzada entre os factores Sexo*Peso e presença de hipertensão arterial (*P* < 0,05);

^{b)} Associação significativa apenas para o sexo masculino.

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Resultados

► Hipertensão Arterial – Valores urinários

	Hipertensos		Normotensos		<i>P</i> ^{a)}
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	
Ureia (<i>mmol/dia</i>)	461 ± 121	363 ± 115	446 ± 144	327 ± 103	NS
Cálcio (<i>mg/dia</i>)	180 ± 84	162 ± 80	167 ± 76	167 ± 73	NS
Fósforo (<i>mg/dia</i>)	971 ± 288	724 ± 229	870 ± 275	749 ± 225	NS
Ácido úrico (<i>mg/dia</i>)	620 ± 225	509 ± 198	580 ± 238	525 ± 171	NS
Oxalato (<i>mmol/dia</i>)	0,44 ± 0,34	0,37 ± 0,17	0,40 ± 0,22	0,34 ± 0,14	NS
Citrato (<i>mmol/dia</i>)	3,7 ± 1,9	3,2 ± 1,7	3,7 ± 1,3	3,1 ± 1,7	NS
Magnésio (<i>mg/dia</i>)	237 ± 88	202 ± 87	201 ± 83	199 ± 99	NS
Sódio (<i>mEq/dia</i>)	199 ± 62	157 ± 53	183 ± 58	149 ± 70	NS
Potássio (<i>mEq/dia</i>)	77 ± 23	65 ± 18	73 ± 19	60 ± 25	NS
Cloro (<i>mEq/dia</i>)	240 ± 82	194 ± 75	217 ± 70	183 ± 76	NS
Sulfato (<i>mmol/dia</i>)	31,2 ± 9,5	23,7 ± 7,5	27,3 ± 8,7	21,0 ± 7,5	< 0,05
Volume (<i>c.c./dia</i>)	1930 ± 687	1782 ± 719	1647 ± 520	1597 ± 756	< 0,05
pH	5,86 ± 0,51	6,04 ± 0,51	5,80 ± 0,47	6,16 ± 0,48	NS

Teste ANOVA, considerando sexo e hipertensão como factores independentes.

valor referente à diferença entre o grupo de hipertensos e normotensos, independente da variação atribuível ao factor sexo.

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Conclusões

- A litíase cálcica foi a etiologia mais frequente na Consulta de Nefrolitíase do HSM no período estudado (34,2%), apresentando a maioria destes doentes (31,7% do total) formas recorrentes da doença (LCIR)
- Uma percentagem importante dos doentes teve, antes de ser enviado à Consulta, complicações major (11,3%), com necessidade de intervenções urológicas e perda de função renal em alguns casos

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Conclusões

- Na nossa população, não é feita habitualmente qualquer prevenção das formas recorrentes (dos 186 doentes, 72,6% nunca tinham tido qualquer seguimento médico e/ou tratamento da sua doença de base)
- Os casos tratados tinham sido submetidos a tratamentos urológicos de complicações obstrutivas (21,5% tinham já sido submetidos a intervenções urológicas quando foram enviados à consulta de Nefrolitíase para estudo)

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Conclusões

- Nenhum doente tinha realizado estudo metabólico, tendo sido as recomendações dadas aos doentes baseadas em conceitos de validade científica discutível e, frequentemente, já abandonadas
- O estudo dietético revelou consumo elevado de proteínas e ingestão média de cálcio inferior ao desejável nestes doentes; a análise dos resultados laboratoriais mostrou ainda um consumo excessivo de sódio e de cloro

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Conclusões

- Não encontramos relação entre o cálcio ingerido e a sua excreção urinária, mas esta correlacionou-se positivamente com a excreção de sódio
- Após intervenção dietética, houve redução do número de alterações urinárias em 57 dos 123 doentes submetidos a inquérito alimentar
- 1/3 dos doentes (37,6%) com formas recorrentes apresentava história familiar; nestes, a idade de início da doença era mais precoce ($32 \pm 10,2$ vs $39,3 \pm 13,7$ anos; $p < 0,001$)

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Conclusões

- Nos doentes com antecedentes familiares de nefrolitíase a alteração mais frequente foi a hiperuricosúria, não tendo, no entanto, sido possível dissociar essa alteração de factores nutricionais
- 55,4% dos doentes com LCIR apresenta HTA, mas não foi possível estabelecer uma relação de causa-efeito entre as 2 patologias (factores comuns: ↑ peso e IMC, maior consumo proteico e idade mais avançada do grupo hipertenso)

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Conclusões

- Os doentes com LCIR apresentam frequentemente diminuição da massa óssea (DMO), sendo esta mais marcada e mais frequente no sexo masculino, grupo em que se associa a hipercalciúria
- A hipocitratúria contribuiu para a diminuição da massa óssea em ambos os sexos
- São factores de risco para a osteopénia e osteoporose do colo do fémur o elevado consumo proteico e a idade mais avançada

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Conclusões

- O consumo reduzido de cálcio não foi identificado como causa de diminuição da massa óssea nos doentes com LCIR
- Os marcadores bioquímicos de actividade óssea (FA óssea, osteocalcina, calcitonina, PTH, desoxipiridolina) não são suficientemente sensíveis para identificar a presença de lesão óssea quando existe concomitantemente nefrolitíase cálcica, sendo os seus resultados influenciados por alterações urinárias próprias da LCIR ⇒ incluir DMO nos exames para estudo da LCIR

Avaliação Metabólica da LCIR na População Portuguesa

Conclusões finais

- A LCIR é uma doença subdiagnosticada e subtratada na população portuguesa
- O tratamento preventivo da recorrência é frequentemente omitido
- A avaliação metabólica permite a identificação das alterações na grande maioria dos casos ⇒ instituição de terapêutica médica específica, prevenção de complicações e correcção das alterações num número significativo de doentes