

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

**PERFIL METABÓLICO EM INDIVÍDUOS FORMADORES DE CÁLCULOS DE
ÁCIDO ÚRICO**

FERNANDA LIMA COSTA BRITO

RIO DE JANEIRO

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

**PERFIL METABÓLICO EM INDIVÍDUOS FORMADORES DE CÁLCULOS DE
ÁCIDO ÚRICO**

FERNANDA LIMA COSTA BRITO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadores:

Prof. Dr. Maurilo Leite Jr

Dra. Tamara da Silva Cunha

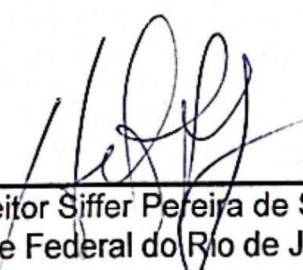
RIO DE JANEIRO – RJ

FERNANDA LIMA COSTA BRITO

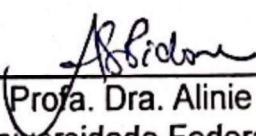
**PERFIL METABÓLICO EM INDIVÍDUOS FORMADORES DE CÁLCULOS DE
ÁCIDO ÚRICO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina.

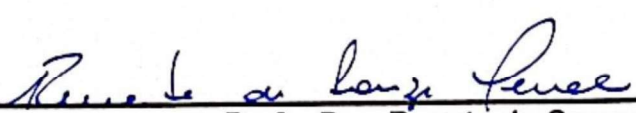
Aprovada em 26 de junho de 2023.



Prof. Dr. Heitor Siffer Pereira de Souza
Universidade Federal do Rio de Janeiro



Profa. Dra. Alinie da Silva Pichone
Universidade Federal do Rio de Janeiro



Profa. Dra. Renata de Souza Mendes
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

CIP - Catalogação na Publicação

B862p Brito, Fernanda Lima Costa
PERFIL METABÓLICO EM INDIVÍDUOS FORMADORES DE
CÁLCULOS DE ÁCIDO ÚRICO / Fernanda
Lima Costa Brito. -- Rio de Janeiro, 2023.
88 f.

Orientador: Maurilo de Nazaré de Lima Leite Júnior.
Coorientadora: Tamara da Silva Cunha. Dissertação
(mestrado) - Universidade Federal do
Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Clínica Médica, 2023.

1. Litíase renal. 2. Alcanilização urinária. 3. Ácido úrico. I. Leite
Júnior, Maurilo de Nazaré de Lima, orient. II. Cunha, Tamara da
Silva, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Dedico essa dissertação aos meus pais, Fernando e Maria das Graças, que sempre depositaram em mim amor, acolhimento e confiança, que me fizeram sempre atingir aos meus objetivos. Não menos importante é minha querida irmã, Giselle, cuja amizade e amor me impulsionam a ser sempre melhor.

Dedico ainda ao meu companheiro Gustavo, que esteve nos últimos 10 anos caminhando ao meu lado com apoio incondicional, e ao Guilherme, fruto da nossa relação que me acompanha e me enche de energia enquanto finalizo este trabalho. Sem vocês, certamente estaria desfalcada.

Agradeço imensamente aos professores Maurilo Leite pela confiança nessa caminhada, Tamara Cunha, pela parceria, dedicação e disponibilidade nos percalços ao longo dessa trajetória, e Alinie Pichone, pelo suporte na reta final.

Por fim, sem esquecer de todos os meus amigos e amigas que me fizeram perseverar e tanto me inspiram todos os dias, minha gratidão a todos.

“De erro em erro, vai-se descobrindo toda a verdade”

Sigmund Freud

RESUMO

A litíase úrica tem seu número em crescente nas últimas décadas, contando mais de 10% dos tipos de cálculos. É também bem desenhado o mecanismo etiopatogênico que leva a sua formação, que necessita de um ambiente com pH inferior a 5,5 para seu desenvolvimento. Outros fatores que contribuem para sua formação são a hiperuricosúria e o baixo volume urinário. É também bem estabelecido o perfil dos indivíduos formadores de cálculos de ácido úrico na literatura, que conta com indivíduos com obesidade e diabetes mellitus. O objetivo do estudo foi estabelecer o perfil clínico-metabólico dos indivíduos formadores de litíase úrica confirmada por análise morfoconstitucional e cristalográfica e objetivo secundário, observar mudança no perfil após alcalinização urinária. Na amostra de 47 indivíduos, 82% eram portadores de sobrepeso ou obesidade, 62% eram hipertensos e 30%, diabéticos. A recorrência foi encontrada em 98%, sendo necessária ureterolitotripsia flexível em 85%, nefrolitotripsia percutânea em 19%. As alterações urinárias mais relevantes foram 100% dos indivíduos com pH < 5,5, sendo 40% com pH < 5,0, hipernatriúria (65%) e hiperfosfatúria (52%). A hiperuricosúria estava presente em 19% da amostra estudada. O tratamento de alcalinização urinária foi realizado em 89% com citrato de potássio e 19% com bicarbonato de sódio. o pH urinário acima de 6,2 foi encontrado em 62% em consulta ambulatorial, sendo apenas 1 indivíduo com pH acima de 7,0. As alterações observadas na urina de 24h com $p < 0,05$ foram a melhora da citratúria, caliúria, uricosúria e melhora do pH urinário.

Palavras-chave: 1. Cálculos de ácido úrico. 2. Nefrolitíase. 3. Alcalinização urinária. 4. Dissolução de cálculos 5. Análise cristalográfica. 6. Cristalização urinária

ABSTRACT

In recent decades, the incidence of uric acid nephrolithiasis has been on the rise, with more than 10% of kidney calculi cases. The etiopathogenic mechanism of these types of calculi requires pH lower than 5.5. Additionally, factors such as hyperuricosuria and low urinary volume can contribute to their development. The literature has established a clear profile of individuals who are prone to forming uric acid stones, including those with obesity, diabetes mellitus. The aim of this study was to determine the clinical and metabolic characteristics of individuals with uric acid nephrolithiasis, which was confirmed by analyzing their morpho-constitutional and crystallographic data. A secondary objective was to observe any change in the profile of individuals after undergoing urine alkalization treatment. The sample size of 47 individuals revealed that 82% were overweight or obese, 62% were hypertensive, and 30% had diabetes. Recurrence was observed in 98% of cases with 85% requiring flexible ureterolithotripsy and 19% requiring percutaneous nephrolithotripsy. Furthermore, 59% of the calculi were larger than 10 mm. Urinary alterations were prevalent in the studied sample, with 100% of the individuals exhibiting a pH lower than 5.5 and 40% exhibiting a pH lower than 5.0. Moreover, 65% had hypernatruria and 52% had hyperphosphaturia. Hyperuricosuria was present in 19% of the sample. Urinary alkalization treatment was administered to 89% of individuals using potassium citrate and 19% using sodium bicarbonate. The pH above 6.2 was successfully achieved in 62% of individuals through outpatient consultation. Keywords: 1. Acid uric stones. 2. Nephrolithiasis. 3. Urinary alkalization. 4. Stone dissolution. 5. Crystallographic analysis. 6. Urinary crystallization

SUMÁRIO

1)INTRODUÇÃO	13
2)REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1)EPIDEMIOLOGIA	15
2.2)MECANISMOS DE FORMAÇÃO DE CÁLCULOS URINÁRIOS	15
2.3)CLASSIFICAÇÃO	17
2.4)LITÍASE ÚRICA	20
2.4.1)EPIDEMIOLOGIA	20
2.4.2)ÁCIDO ÚRICO E BIOLOGIA	20
2.4.3)FORMAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE CÁLCULOS DE AU	21
2.4.4)FISIOLOGIA RENAL: EXCREÇÃO DE AU E FORMAÇÃO E EXCREÇÃO DE AMÔNIO	23
2.4.5)FISIOPATOLOGIA E FATORES DE RISCO	24
2.4.6) CAUSAS GENÉTICAS DE LITÍASE ÚRICA	28
2.4.7)RELAÇÃO COM A OBESIDADE	28
2.4.8)TRATAMENTO	29
2.4.9)PERSPECTIVAS FUTURAS	30
3)OBJETIVOS	32
4)METODOLOGIA	33
4.1) AMOSTRA	33
4.2) ANÁLISE CRISTALOGRÁFICA	33
4.3) ORIENTAÇÃO AO TRATAMENTO E USO DAS FITAS DE ALTA DEFINIÇÃO PARA MEDIÇÃO DO PH URINÁRIO	34
4.4) ANÁLISE LABORATORIAL	37
5)RESULTADOS	40
6)DISCUSSÃO	49
7)CONCLUSÃO	54
8)REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
9)ANEXOS	60
A-TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	60
B – ARTIGO PARA SUBMISSÃO	64

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Excreção urinária de nitrogênio em humanos. (MOE; ABATE; SAKHAE, 2002).	21
Figura 2 : Relação entre o pH urinário, ácido úrico total e ácido úrico não dissociado. Adaptado de (MAALOUF et al., [s.d.].....	22
Figura 3: Solubilidade do ácido úrico, urato de sódio e urato de potássio em função do pH urinário (MOE; ABATE; SAKHAE, 2002).....	22
Figura 4: Modelo de 4 etapas da excreção de ácido úrico. Adaptado de (SICA; SCHOOLWERTH, 2002).....	23
Figura 5: Síntese e transporte de amônia no TCP de mamíferos. (MOE; ABATE; SAKHAE, 2002).....	24
Figura 6: Amoniógênese no TCP e a resistência insulínica, mecanismo proposto. (SPATOLA et al., 2018).....	26
Figura 7: A fisiopatologia mais provável em formadores de cálculos de AU com síndrome metabólica. (HESS, 2012).....	27
Figura 8: Relação entre IMC e indivíduos com litíase na França.(DAUDON; LACOUR; JUNGERS, 2006).....	29
Figura 9: Análise cristalográfica em etapa morfoconstitucional de cálculo de ácido úrico.	34
Figura 10: Análise cristalográfica em etapa infravermelho.....	34
Figura 11: Fluxograma de orientações sobre alcalinização.....	35
Figura 12 Exemplo de diário de pH urinário.....	36
Figura 13: Fitas de alta definição para medida do pH urinário.....	37

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Classificação dos Cálculos Renais, adaptado de Grases Et Al. (RAMIS et al., 2002)	19
Quadro 2: Etiologia dos cálculos de ácido úrico, adaptado de Cheng et Al. (MA et al., 2018a).....	27
Quadro 3: Exames laboratoriais e valores de referência.....	38
Tabela 1: Dados antropométricos	40
Tabela 2. Dados urológicos e complicações cirúrgicas	41
Tabela 3: Dados de bioquímica sérica de indivíduos formadores de cálculos de ácido úrico.	42
Tabela 4: Perfil metabólico em urina de 24 horas de indivíduos formadores de cálculos de ácido úrico antes da alcalinização urinária:	43
Tabela 5: Frequência de alterações metabólicas em urina de 24 horas de indivíduos formadores de cálculos de ácido úrico e pHu em jejum antes da alcalinização urinária	44
Tabela 6: Perfil metabólico em urina de 24 horas de indivíduos formadores de cálculos de ácido úrico após a alcalinização urinária	45
Tabela 7: Frequência de alterações metabólicas em urina de 24 horas de indivíduos formadores de cálculos de ácido úrico e pHu em jejum após a alcalinização urinária	46
Tabela 8: Dados sobre tratamento de alcalinização.....	46
TABELA 9: DADOS UROLÓGICOS PÓS ALCALINIZAÇÃO	47
TABELA 10: TABELA COMPARATIVA DOS PARÂMETROS URINÁRIOS ANTES E APÓS ALCALINIZAÇÃO URINÁRIA	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro

TCP – túbulo contorcido proximal

TFG – taxa de filtração glomerular

OxCa – oxalato de cálcio

COM – oxalato de cálcio monohidratado

COMp – oxalato de cálcio monohidratado papilar

COMu – oxalato de cálcio monohidratado não papilar

COD – oxalato de cálcio diidratado

HAP – apatita

AU – ácido úrico

ITU – Infecção do trato urinário

CKD-EPI – Equação desenvolvida pela Colaboração de Epidemiologia de Doença Renal Crônica

PTH – Paratormônio

SUS – Sistema Único de Saúde

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

DM – Diabetes melitus

DRC – Doença renal crônica

IMC – Índice de massa corporal

TRS – Terapia de substituição renal

MEV – mudança de estilo de vida

HU – Unidades Hounsfield

1) Introdução

Nefrolitíase é uma condição de alta prevalência mundial, de estimativa de prevalência de 10% em homens e 5% em mulheres, sendo notório o aumento nos últimos anos. (MAYANS, 2019) Sua incidência varia de acordo com sexo, origem étnica, idade e geografia. O aumento da prevalência mundial ocorre em homens em mulheres, porém atualmente sabe-se que o aumento em mulheres vem ocorrendo de maneira mais acelerada, principalmente em mulheres jovens, como possível consequência do aumento da obesidade e mudanças nos hábitos alimentares femininos nas últimas décadas, tornando os fatores de risco mais semelhantes e aproximados entre os sexos. (CICERELLO et al., 2021) Dados americanos estimam um custo de US\$ 2,1 bilhões em decorrência de nefrolitíase no ano de 2000, e com estimativa de aumento populacional e aumento de indivíduos com obesidade e DM2, acredita-se que o aumento anual de custos possa chegar a US\$ 1,24 bilhões anuais em 2030. É estimado que a litíase renal gere 19 horas por ano de abstenção laboral de acordo com dados americanos. (ZIEMBA; MATLAGA, 2017)

A litíase decorrente de cálculos de ácido úrico é também um problema crescente de saúde, correspondendo a pelo menos 10% dos cálculos analisados nos Estados Unidos. (KENNY; GOLDFARB, 2010) É bem estabelecido na literatura que indivíduos formadores de litíase úrica são, do ponto de vista epidemiológico, homens acima de 60 anos, portadores de diabetes mellitus tipo 2 e/ou obesidade, sendo esses fatores de risco independentes para formação de cálculos de ácido úrico. (SAKHAEE, 2014)

É, ainda, bem estabelecido que esses fatores de risco são implicados na formação da litíase úrica através da gênese de um baixo pH urinário, podendo ser acompanhado ou não de hiperuricosúria e baixo volume urinário. (KENNY; GOLDFARB, 2010). Esses fatores, com destaque para o baixo pH urinário, aumentam a supersaturação urinária para o ácido úrico, levando a ácido úrico não dissociado e, em última instância, a sua precipitação e formação do cálculo. (MOE; ABATE; SAKHAEE, 2002).

Ao contrário do que poderia ser mais intuitivo, formadores de cálculos de ácido úrico não costumam ter alterações nos níveis de ácido úrico no sangue ou

na urina, sendo o baixo pH urinário o fator de risco mais determinante na formação deste tipo de cálculo. (MA et al., 2018a)

Apesar desse conhecimento, ainda é uma postura muito comum no tratamento dessa enfermidade no seguimento focar apenas em restrição proteica e de purinas na dieta, na excreção de ácido úrico em urinas de 24h e na dosagem sérica de ácido úrico, além do tratamento medicamentoso com um inibidor da xantina oxidase, o alopurinol.

Além disso, como a análise cristalográfica de cálculos urinários ainda não faz parte da rotina amplamente disponível para sua propedêutica para a grande maioria da população brasileira, muitos cálculos são não diagnosticados e são, portanto, tratados de maneira inadequada. A litíase úrica é, em território nacional, possivelmente subdiagnosticada e ainda tratada de maneira não ideal, já que a hiperuricosúria e hiperuricemia não são alterações encontradas na maioria dos portadores de litíase úrica.

Existem poucos trabalhos na literatura que avaliaram a terapia de dissolução oral de litíase úrica, sendo que em nenhum deles o diagnóstico foi confirmado por análise cristalográfica. (ONG et al., 2023) Neles, foram consideradas apenas a radiolucência, pH urinário, níveis de uricemia e até presença de cristais de ácido úrico em sedimentoscopia. (ONG et al., 2023) Portanto, a literatura carece de estudos de litíase úrica com confirmação de análise cristalográfica e análise clínico-metabólica durante a terapia de alcalinização urinária, incluindo a mensuração do pH urinário domiciliar.

2) Revisão de Literatura

2.1) Epidemiologia

A litíase renal é um problema de saúde comum, com uma prevalência estimada em 10.1% da população americana. (CHEN; PROSPERI; BIRD, 2019) Dados obtidos até o início dos anos 90 apontavam uma prevalência em homens cerca de duas vezes maior comparada a de mulheres.(SCALES et al., 2012) Entretanto, dados mais recentes apontam para uma redução da diferença observada entre homens e mulheres devido a um aumento na prevalência de cálculos renais também em mulheres. (ABUFARAJ et al., 2020) Atualmente estima-se que 10.1% dos homens e 9.6% das mulheres estejam acometidos por esta condição nos EUA. (CHEN; PROSPERI; BIRD, 2019) Um dos fatores implicados no aumento da prevalência mundial de cálculos renais foi o aumento do número de indivíduos acometidos pela síndrome metabólica e obesidade. (ABUFARAJ et al., 2021) Dados da literatura apontam uma clara associação entre componentes da síndrome metabólica e o aumento do risco de desenvolvimento de cálculo renais, especialmente cálculos de ácido úrico.(TAYLOR; STAMPFER; CURHAN, [s.d.]

No Brasil, a nefrolitíase também é considerada um problema crescente de saúde pública, com aumento da prevalência global nas últimas décadas. Dados obtidos do DATASUS de 1996 a 2010 mostraram aumento na incidência de internação por nefrolitíase ao longo dos anos. A faixa etária mais atingida é a de 20 a 49 anos, gerando mais de 200.000 dias de absenteísmo no trabalho, com tempo médio de internação de 3,4 dias. O impacto na saúde pública das internações por nefrolitíase é bem expressivo, com custo anual de R\$ 29,2 milhões/ano. (KORKES; HEILBERG, 2011)

2.2) Mecanismos de formação de cálculos urinários

Em meados das décadas 30-40, Alexander Randall já havia proposto, com base em estudos em autópsias, uma possível associação entre a presença de cristalização na região correspondente a papila renal e a formação de cálculos urinários. (RANDALL; PHILADELPHIA, [s.d.]) Durante os anos subsequentes, inúmeras outras teorias surgiram com a finalidade de esclarecer os principais

mecanismos que levavam ao início do processo de cristalização urinária e posterior crescimento do cálculo renal. Muitos desses estudos se baseavam em teorias relacionadas a mecanismos de saturação urinária gerando cristalização livre no espaço urinário por supersaturação.

Nos dias atuais, o ambiente de supersaturação urinária ainda é considerado um fator de risco relevante para a perpetuação do processo de cristalização. Entretanto, estudos histopatológicos da papila renal e executados pelo grupo de Evan e colaboradores nos EUA (RANDALL; PHILADELPHIA, [s.d.]) (RANDALL; PHILADELPHIA, [s.d.]) (RANDALL; PHILADELPHIA, [s.d.]) trouxeram o tema relacionado a cristalização papilar sugerida por Randall de volta ao debate principal a partir de 2003. (EVAN et al., 2003) Tais estudos foram baseados em biópsias pioneiras realizadas em papilas renais de pacientes litíasicos (KIM et al., 2005), através de procedimentos endoscópicos e possibilitaram uma melhor compreensão da teoria proposta por Randall (RANDALL, 1944), acerca dos processos de cristalização em zona da papila renal e sua importância como âncora do crescimento de alguns tipos de cálculo.

De acordo com os achados subsequentes de Evan et al (EVAN et al., 2003), foram propostos quatro mecanismos básicos de formação de cálculos urinários: o crescimento sobre uma placa esbranquiçada intersticial de hidroxiapatita (HAP), a placa de Randall; crescimento sobre “plugs” nos Ductos de Bellini; formação de microcálculos dentro nos Ductos Coletores na medula interna; e a formação livre na cavidade, nos cálices ou no sistema coletor. (EVAN et al., 2015)

A cristalização por cristais de apatita formando a Placa de Randall se inicia na porção fina da alça de Henle, na membrana basocelular, por mecanismos ainda não totalmente elucidados, com extensão até a papila renal e erosão do epitélio até o espaço urinário. A enucleação mais precoce da Placa de Randall parece envolver colágeno tipo 3 na membrana basal da porção fina da Alça de Henle. A composição do interstício humano é desconhecida, porém estudos experimentais encontraram fosfato de cálcio e brushita. A partir da exteriorização na placa ao espaço urinário, os cristais de oxalato de cálcio poderiam aderir-se, possibilitando a ancoragem do cálculo e permitindo o seu crescimento. Este mecanismo se aplicaria principalmente aos cálculos urinários de oxalato de

cálcio papilares. (EVAN et al., 2015)

No segundo mecanismo descrito, há a obstrução dos ductos de Bellini por uma espécie de rolha (“plug”) de cristais de oxalato de cálcio ou de apatita favorecendo o crescimento do cálculo urinário nessa região. A enucleação dessas rolhas não é completamente elucidada. Este mecanismo foi demonstrado em cálculos de apatita, brushita e alguns subtipos de oxalato de cálcio. (EVAN et al., 2015)

O terceiro mecanismo é a formação de microcálculos na porção do ducto coletor na medula interna, havendo das partículas formação espontânea na via urinária, cuja explicação vai além da supersaturação e cristalização. Este mecanismo é proposto para cálculos de cistina, HAP, brushita, e alguns alguns cálculos de oxalato de cálcio. (EVAN et al., 2015)

O quarto e último mecanismo proposto é a formação cavitária. Ela ocorre devido à baixa eficiência urodinâmica, à saturação urinária de cristalizadores e, por vezes, por influência do pH urinário. Este mecanismo foi demonstrado mais claramente para os cálculos de cistina e de ácido úrico. (EVAN et al., 2015) Essa teoria parece convergir com os dados que apontam o ambiente urinário através do baixo pH da urina como fatores determinantes para formação de cálculos de ácido úrico. Ou seja, diferentemente dos demais tipos de cálculos renais mencionados acima, onde uma área de adesão à papila ou suas proximidades parece ser fundamental para o início do processo de formação do cálculo renal, os cálculos de ácido úrico parecem ter uma formação livre no espaço urinário e dependente do pH.

2.3) Classificação

Os cálculos urinários são classificados de acordo com critérios estabelecidos de análise de cálculo obtidos principalmente a partir de dados morfológicos e de espectroscopia infravermelha.

Dentre as classificações utilizadas, a mais reconhecida internacionalmente é a classificação desenvolvida por Prof. Michael Daudon na França na década de 90 (DAUDON et al., 1993)(CLOUTIER et al., 2015)(CLOUTIER et al., 2015)(CLOUTIER et al., 2015). Posteriormente, o grupo

espanhol também desenvolveu uma classificação dos cálculos urinários de acordo com sua morfologia que se assemelha em muitos aspectos a classificação francesa, sendo considerada uma forma mais simplificada desta última. (RAMIS et al., 2002)

No quadro 1, os diferentes tipos de cálculos urinários estão apresentados, assim como as principais alterações metabólicas observadas em cada tipo de cálculo.

Quadro 1: Classificação dos Cálculos Renais, adaptado de Grases Et Al. (RAMIS et al., 2002)

Tipo de Cálculo	Frequência	Alterações urinárias mais frequentes
Oxalato de Cálcio monohidratado papilar – COMp	12,9%	Lesão epitélio da papila renal Hiperoxalúria Hipocitratúria
Oxalato de Cálcio monohidratado não papilar – COMu	16,4%	Hipocitratúria Cavidades renais de baixa eficiência urodinâmica
Oxalato de cálcio Dihidratado – COD	33,8%	Hipercaleiúria / Hipocitratúria Cavidades renais de baixa eficiência urodinâmica / Hiperoxalúria
Mistos: oxalato de Ca dihidratado e apatita	11,2%	pH urinária > 6,2 / Hipocitratúria / Hipercaleiúria
Apatita	7,1%	pH urinário > 6,2 Hipocitratúria Cavidades renais de baixa eficiência urodinâmica
Cálculo infeccioso de fosfato amônio magnésiano (Estruvita)	4,1%	Infecção urinária de repetição
Brushita	0,6%	pH urinário > 6,0 Hipocitratúria Hipercaleiúria
Ácido Úrico	8,2%	pH urinário < 5,5 / Hiperuricosúria / cavidades renais de baixa eficiência urodinâmica
Cálculo misto de ácido úrico e oxalato de cálcio monohidratado	2,6%	pH urinário < 5,5 / Hiperuricosúria / cavidades renais de baixa eficiência urodinâmica
Cistina	1,1%	Cistinúria
Raros	1,9%	Artefato / Medicamentos / Carbonato de Cálcio

COMp – oxalato de cálcio monohidratado papilar; COMu – oxalato de cálcio monohidratado não papilar; COD – oxalato de cálcio diidratado

É possível observar que o pH urinário, a excreção de ácido úrico, e fatores urodinâmicos podem estar implicados na formação de cálculos urinários de ácido

úrico.

2.4) Litíase úrica

2.4.1) Epidemiologia

A prevalência estimada de cálculos de ácido úrico varia de acordo com a região analisada. Dados europeus de países mediterrâneos apontam uma prevalência em torno de 10% do total de cálculos analisados. (CICERELLO, 2018). Estes valores podem se tornar ainda maiores em regiões de alta ingestão de proteína animal e baixa ingestão de frutas e legumes. Dados paquistaneses apontam 28% do total dos cálculos urinários analisados, (SAKHAE, 2014)(MOE; ABATE; SAKHAE, 2002), podendo chegar a 15% no Japão, 5% na Suécia, 25% na Alemanha e 40% dos cálculos em Israel. (MEHTA; GOLDFARB, 2012) Além disso, alguns dados americanos apontam aumento da proporção de cálculos de ácido úrico em relação aos demais tipos de cálculos, de 7% para 14% nas últimas três décadas, sendo estes mais comuns em pacientes com maior índice de massa corporal (IMC) e mais idosos quando comparados a indivíduos com cálculos de oxalato de cálcio. (XU et al., 2017)

2.4.2) Ácido úrico e Biologia

Os compostos nitrogenados são formados a partir de nutrientes orgânicos proteicos e de turnover celular. A maior parte da excreção de compostos nitrogenados se dá na forma de ureia e ácido úrico. A excreção urinária de nitrogênio em humanos se dá, majoritariamente, na forma de ureia, uma vez que mamíferos são seres ureotélicos. Porém, foi mantida, nesse grupo de animais, alguma capacidade de excreção de ácido úrico e de amônia. (MOE; ABATE; SAKHAE, 2002) (WRIGHT, [s.d.]). A última etapa na formação do ácido úrico envolve a enzima Xantina Oxidase (XO), responsável por degradar a hipoxantina e a xantina em ácido úrico, sendo produzida majoritariamente no fígado e no intestino delgado. (MORAN, 2003) Em humanos, o ácido úrico é a via metabólica final de nitrogênio, e do metabolismo de purinas, porém outros mamíferos possuem uma enzima uricase, que converte o ácido úrico em alantóina, um substrato altamente mais solúvel e sem efeitos maléficos conhecidos à saúde. (WIEDERKEHR; MOE, 2011) A figura 1 mostra a excreção urinária de nitrogênio

em humanos, por via ureia principalmente e ácido úrico em pequena quantidade.

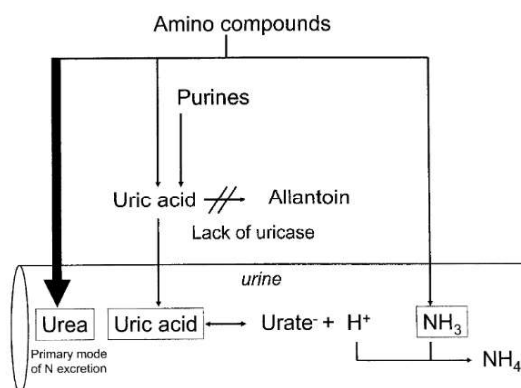


Figura 1: Excreção urinária de nitrogênio em humanos. Adaptado de (MOE; ABATE; SAKHAE, 2002). Humanos excretam ureia e ácido úrico em pequena quantidade, devido a falta da enzima uricase. A amônia tem a função de carrear nitrogênio e receber H⁺ para ajuste do pH urinário.

A produção endógena de turn over celular do metabolismo das purinas gera 600mg/dia de ácido úrico, sendo este também obtido pela dieta (100mg/dia), principalmente de carnes vermelhas e advinda de órgãos, como fígado, coração rim, e peixes como sardinha, aspargos e cogumelos. A excreção se dá pelo intestino em 30% do total, sendo os outros 70%, cerca de 500mg/dia, pelos rins. (WIEDERKEHR; MOE, 2011) (MA et al., 2018a)

2.4.3) Formação físico-química de cálculos de ácido úrico (AU)

O ácido úrico é um ácido fraco, e, portanto, sua constante de dissociação (pKa) é de 5,5, sendo de 5,35 a 37°, temperatura da urina. A base formada pela dissociação do ácido úrico, o urato, é mais solúvel. Sua solubilidade muda em meio aquosa para a urina, pela ação de outros cátions. No pH de 5,35, 200mg/L de ácido úrico é solúvel, antes de se tornar supersaturado, enquanto que ao pH de 6,5, 1200mg/L pode estar presente na urina sem ultrapassar a sua solubilidade. A figura 2 mostra essa relação entre o pH urinário e a solubilidade do ácido úrico com a concentração urinária de ácido úrico. (CICERELLO, 2018)(MAALOUF et al., [s.d.]

A solubilidade do ácido úrico não dissociado é de 97mg/L. Portanto, quanto menor o pH urinário, menor a quantidade total de ácido úrico urinário (urato e não dissociado) para atingi-lo, havendo cristalização de sais de ácido úrico. (WIEDERKEHR; MOE, 2011)

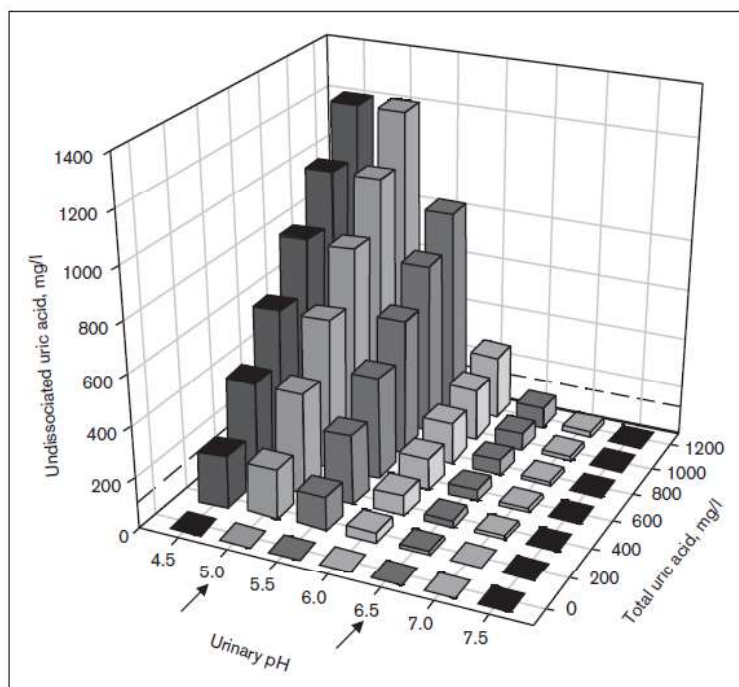


Figura 2 : Relação entre o pH urinário, ácido úrico total e ácido úrico não dissociado. Adaptado de (MAALOUF et al., [s.d.]

Embora o pH urinário determine o equilíbrio em ácido úrico e urato, a solubilidade desde último não é infinita, sendo determinada pelo ambiente catiônico em que ele se encontra. É sabido que urato de sódio é mais solúvel que urato de potássio, conforme ilustrado na figura 3. (WILCOX et al., 1972). No entanto, quando se comparou o tratamento de alcalinização com citrato de potássio e citrato de sódio, foi observada a mesma eficácia no tratamento, e também foi visto que o citrato de sódio aumentou o risco de litíase por cálculos dependentes de cálcio. (SAKHAEE et al., 1983)

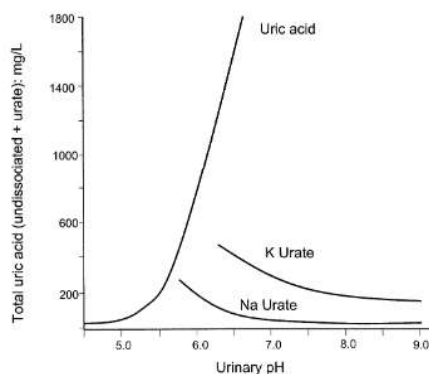


Figura 3: Solubilidade do ácido úrico, urato de sódio e urato de potássio em função do pH urinário (MOE; ABATE; SAKHAEE, 2002)

2.4.4) Fisiologia renal: excreção de AU e formação e excreção de amônio

O ácido úrico é livremente filtrado pelo glomérulo e é reabsorvido 99% no túbulo contorcido proximal, na sua porção S1. Seu mecanismo é complexo e envolve quatro etapas: filtração, reabsorção, secreção, reabsorção pós secreção. O transportador URAT 1 é responsável pela reabsorção da grande parte do urato, em troca de ânions. (ENOMOTO et al., 2002) Ele retorna cruza a membrana basocelular provavelmente via transportadores OAT 1 e 3 (transportadores de ânions orgânicos). Sua secreção a posteriori é realizada, possivelmente, pelo transportador de uratos UAT, presente em diversos tecidos. (MAALOUF et al., [s.d.]), e é aceito que sua reabsorção pós secreção seja realizado pelo trocador NPT1 (cotransportador Na^+ /fosfato inorgânico tipo 1), mas esse conhecimento ainda carece de confirmação na literatura. A figura 4 ilustra essa hipótese bem aceita atualmente na literatura.

Não se pode esquecer de mencionar que alguns fármacos têm efeito uricosúrico pela inibição da reabsorção tubular do ácido úrico, entre os mais classicamente conhecidos e relevantes clinicamente podem ser citados losartan, probenecide e ácido salicílico em altas doses, contrastes iodados, manitol e ácido ascórbico em altas doses (maior que 4g). (WIEDERKEHR; MOE, 2011) (SICA; SCHOOLWERTH, 2002)

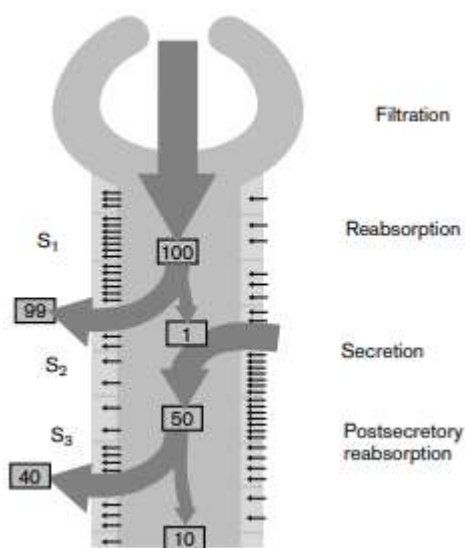


Figura 4: Modelo de 4 etapas da excreção de ácido úrico. Adaptado de (SICA; SCHOOLWERTH, 2002)

Já a amônia (NH_3) é excretada pelos rins, em mamíferos, na forma do íon

amônio (NH_4^+). No TCP, a glutamina é obtida via sanguínea e filtração glomerular, e é deaminada, liberando NH_3 e formando alfaetoglutarato. O NH_3 é liberado via luminal com ou sem o acréscimo do íon H^+ , advindo do trocador apical NHE3 (Na^+/H^+). A figura 5 ilustra esse mecanismo.

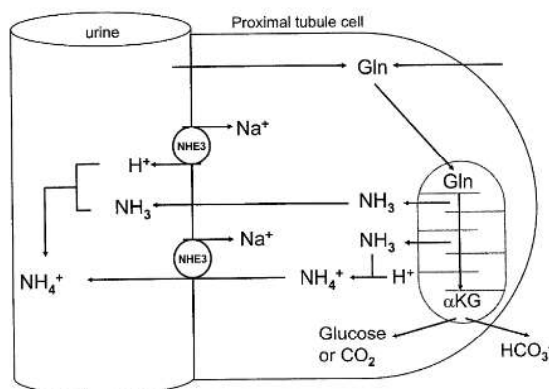


Figura 5: Síntese e transporte de amônio no TCP de mamíferos. alfaKG: alfa ceroglutarato; Gln: glutamina; NHE3; trocador Na^+/H^+ 3. Adaptado de (MOE; ABATE; SAKHAE, 2002)

2.4.5) Fisiopatologia e fatores de risco

Os cálculos de ácido úrico já foram associados com ganho de peso, presença de diabetes mellitus, baixo volume urinário, baixo pH urinário e uricosúria elevada. (CICERELLO, 2018). Além disso, fatores dietéticos como alta ingestão de proteínas de origem animal, que aumentam a acidez urinária, também contribuem para sua formação. Segundo dados da literatura, de todos os fatores, o mais importante na determinação da formação deste tipo de cálculo é o baixo pH urinário, principalmente valores persistentemente abaixo de 5,5. (SAKHAE et al., 2002)

A relação fisiopatológica entre estes fatores de risco e o surgimento de cálculos de ácido úrico já foi amplamente explorada por pesquisadores. Sabe-se que mais da metade dos formadores de cálculos de ácido úrico tem diabetes mellitus ou intolerância à glicose, sendo que 33% dos pacientes diabéticos formadores de cálculos tem cálculo por ácido úrico. (PAK et al., 2003)

A explicação atualmente aceita é que a insulina aumenta a amoniogênese renal a partir da glutamina e estimulando o trocador Na^+/H^+ (NHE3) no túbulo contorcido proximal (TCP) (IBA et al., 2010) (MAALOUF et al., [s.d.]). Além disso, trabalhos com indivíduos não diabéticos e não formadores de cálculos demonstraram relação direta entre e hiperinsulinemia aguda, o aumento do pH

urinário e da excreção de amônia temporariamente. (ABATE et al., 2004).

A figura 6 ilustra o mecanismo celular de como em ambientes de resistência insulínica o pH urinário diminui. Em ambientes sem resistência insulínica, no TCP, a acidez urinária é mantida às custas do trocador NHE3 (trocador Na^+/H^+), que realiza um antiporte às custas do gradiente gerado pela bomba Na^+/K^+ ATPase, localizada na membrana basolateral. Além disso, há a geração de NH_3 (amônia) fruto do metabolismo da glutamina em alfacetoglutarato, que retorna ao Ciclo de Krebs. O NH_3 atravessa a membrana celular via difusão e se liga ao H^+ , gerando NH_4^+ (amônia) e servindo como tampão ao pH urinário. Há ainda o cotransportador NBCe 1 ($\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$) na membrana apical, o principal mecanismo de reabsorção de bicarbonato urinário, gerando influxo celular desses substratos, outro mecanismo que auxilia na regulação do pH urinário. Esses 2 primeiros mecanismos são estimulados pela insulina, tanto o trocador NHE3 quanto o metabolismo celular da glutamina, sendo o último também intimamente ligado a um receptor de insulina, o IRS-2 (substrato 2 receptor de insulina). (MOE; ABATE; SAKHAEE, 2002; SPATOLA et al., 2018)

Logo, em situações de resistência insulínica, o antiporte de Na^+/H^+ é inibido, assim como o metabolismo da glutamina na geração de NH_3 e, portanto, NH_4^+ . (SPATOLA et al., 2018) Isso leva, em última instância, ao aumento de H^+ intraluminal e à queda do pH urinário.

Foi ainda demonstrado que o aumento de ácidos graxos livres é responsável por esse defeito da amoniogênese no TCP, resultado da lipotoxicidade gerada pelo acúmulo de lipídeos no TCP, que ocorre em situações de resistência insulínica e síndrome metabólica. Esse fenômeno foi chamado por Bobulescu et al. de “esteatose renal”. Os ácidos graxos livres entram no meio intracelular carregados por albumina, e, em excesso, sobrecarregam os mecanismos mitocondriais de sua degradação, gerando estresse celular. (BOBULESCU, 2010) Essa demonstração do defeito na amoniogênese foi também demonstrada em modelos animais e culturas celulares, em que foi observada a redução da atividade do trocador NHE3, explicando a acidez urinária nesse contexto. (BOBULESCU et al., 2008)(BOBULESCU et al., 2009)

Além do mecanismo já exposto, o transportador responsável pela

reabsorção de AU no TCP também reduz sua função em estados de resistência insulínica, aumentando sua concentração intraluminal, fato que também favorece à formação de litíase úrica nessas condições. (SPATOLA et al., 2018)

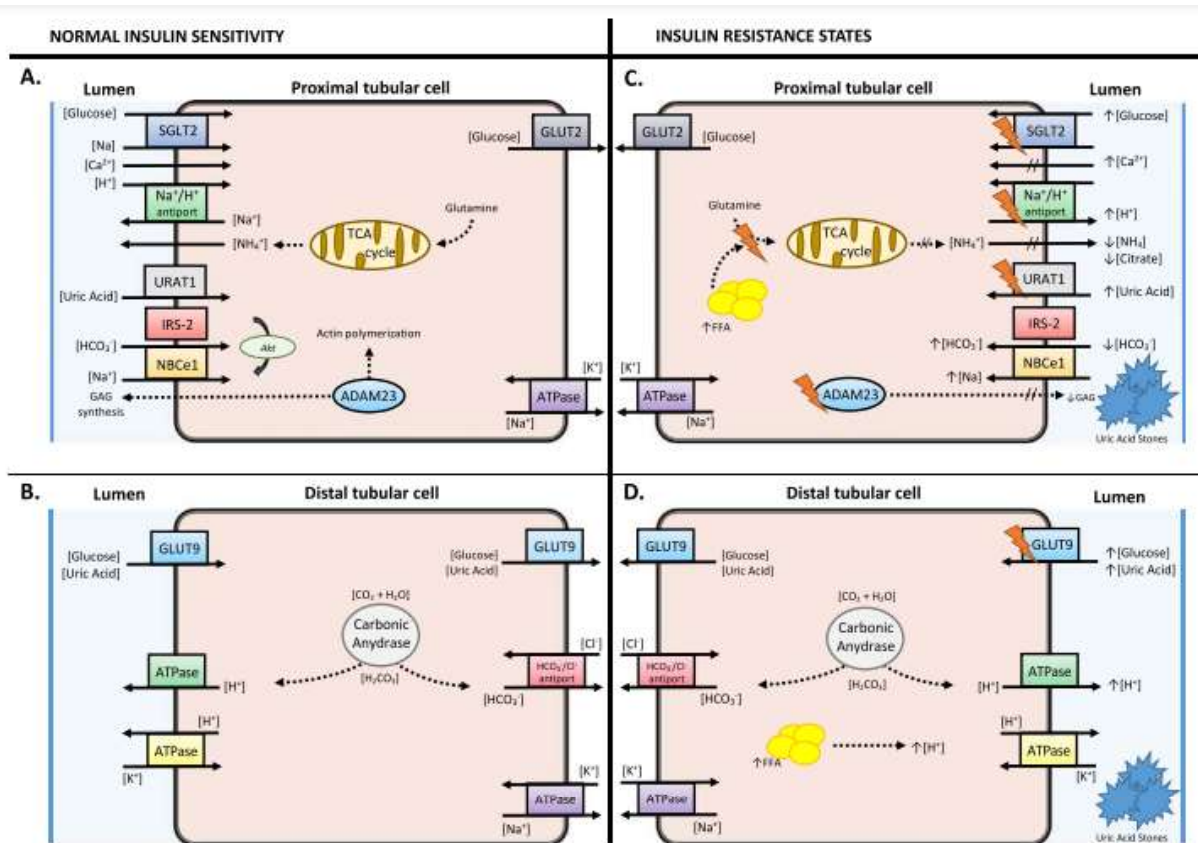


Figura 6: Amoniogênese no TCP e a resistência insulínica, mecanismo proposto. Adaptado de (SPATOLA et al., 2018).

Resumidamente, a hipótese mais aceita, portanto, é que indivíduos com resistência insulínica apresentam prejuízo no mecanismo da amoniogênese, e o pH urinário se torna mais ácido, predispondo à cálculo de AU. (HESS, 2006) (IBA et al., 2010) (HESS, 2012), que pode ser esquematizado na figura 7.

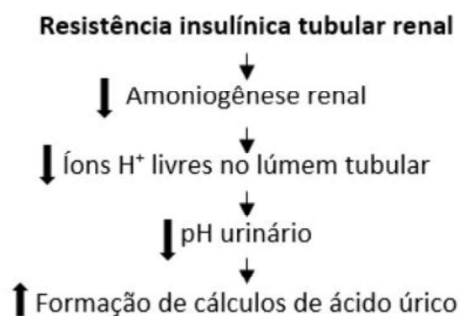


Figura 7: A fisiopatologia mais provável em formadores de cálculos de AU com síndrome metabólica.
Adaptado de (HESS, 2012)

Os fatores de risco para a litíase úrica são bem compreendidos conforme é definida a etiologia dos cálculos de ácido úrico. As condições associadas à formação de cálculos de ácido úrico podem ser observadas no quadro 2. Elas estão divididas em condições congênitas, adquiridas ou idiopática. (MAALOUF et al., [s.d.]) (MAALOUF et al., [s.d.]) (MA et al., 2018a)

Quadro 2: Etiologia dos cálculos de ácido úrico, adaptado de Cheng et Al. (MA et al., 2018a)

Etiologia	Frequência	Baixo volume urinário	Baixo pH urinário	Hiperuricosúria
IDIOPÁTICA				
Relacionada a (DM2/Obesidade /Síndrome metabólica)	Comum		X	
ADQUIRIDA				
Gota	Menos comum		X	X
Diarreia crônica	Menos Comum	X	X	X
Neoplasias	Menos comum		X	X
Dieta	Menos Comum		X	X
CONGÊNITAS				
Síndrome de Lesh-Nyhan	Raro			X
Síndrome de Kelley-Seegmiller	Raro			X
Doença de Von Gierke	Raro			X
Mutações URAT1	Raro			X

DM2 – diabetes mellitus tipo 2; URAT 1 – transportador de urato tipo 1

2.4.6) Causas genéticas de litíase úrica

As desordens monogênicas são raras e as mais estudadas implicadas na litíase úrica são: deficiência de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase, uma desordem recessiva ligada ao X, de forma total como na Síndrome de Lesch Nyhan ou parcial como na Síndrome de Kelley Seegmiller; hiperatividade de fosforibosil pirofosfatato sintetase, desordem ligada ao X; e deficiência no sistema de glicose – 6 – fosfase visto na Doença de Von Gierke, com padrão autossômico dominante. Frequentemente, indivíduos portadores dessas enfermidades têm uricemias maiores que 10mg/dl e uricosúrias maiores que 1000mg/dia. (LEITE, [s.d.]; MOE; ABATE; SAKHAE, 2002) São anormalidades raras e que são típicas da infância e são, portanto, causas raras de litíase úrica. (MA et al., 2018b) Existe, ainda, defeito congênito no transportador de urato na membrana apical, o URAT 1, que gera hiperuricosúria com hiporuricemia, podendo precipitar cálculos de AU. (ENOMOTO et al., 2002)

2.4.7) Relação com a obesidade

Diversos trabalhos demonstraram uma relação inversa entre pH urinário e o IMC. A maioria mostrou essa relação direta entre a acidez urinária e o IMC, enquanto outros conseguiram correlacionar a obesidade e a supersaturação de ácido úrico aumentada nos indivíduos obesos. Assim como foi demonstrado o aumento da excreção de oxalato, cálcio e sódio em relação direta ao IMC (TAYLOR; CURHAN, 2006). Entretanto, a supersaturação de oxalato de cálcio não está aumentada nesses indivíduos, o que leva a acreditar que o aumento do risco de litíase em indivíduos obesos se deve ao baixo pH urinário e risco de cálculos de ácido úrico. (TAYLOR; CURHAN, 2006)

Outros grupos também demonstraram a relação direta entre IMC e a proporção de cálculos urinários de AU. A figura 8 abaixo mostra essa relação diretamente proporcional, principalmente em indivíduos menores de 60 anos, em estudo realizado na França e liderado por Daudon. (DAUDON; LACOUR; JUNGERS, 2006)

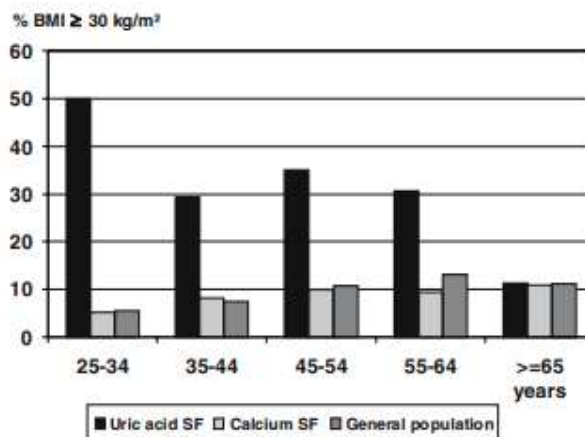


Figura 8: Relação entre IMC e indivíduos com litíase na França. [Adaptado de (DAUDON; LACOUR; JUNGERS, 2006)] BMI: índice de massa corporal, sigla em inglês; acid uric SF: indivíduos formadores de cálculos de ácido úrico, sigla em inglês; calcium SF: indivíduos formadores de cálculos de cálcio, sigla em inglês.

Paralelamente, foi estudado ainda a relação direta entre o IMC e o tamanho dos cálculos urinários. Trabalhos com amostra de indivíduos litíasicos por AU obesos e com sobrepeso, foi observado um aumento na proporção de tamanho dos cálculos, principalmente maiores de 1 cm, podendo ainda serem coraliformes. (MOSLI; MOSLI, 2012)

Para que fique evidente que o fator determinante para risco de cálculos de AU é a alta adiposidade e a quantidade de massa gorda e sabendo da limitação do IMC em quantificar esse aspecto, Pigna et al. publicaram, em 2014, um trabalho em que houve demonstração de relação direta entre a supersaturação urinária de ácido úrico, a porcentagem e a quantidade de gordura total e gordura em tronco com a relação com baixo pH urinário nesses indivíduos (PIGNA et al., 2014).

2.4.8) Tratamento

O tratamento farmacológico atual da litíase úrica inclui citrato de potássio na dose inicial de 40 mEq/dia, podendo variar de acordo com questões individuais detectadas em consulta, sendo titulada para se obter um pH alvo maior ou igual a de 6,2 e menor que 7,0, para evitar uma zona de risco para cálculos de fosfato de cálcio. Além disso, alopurinol, um inibidor da xantina oxidase, na dose de 300mg/dia é indicado para pacientes com hiperuricemia,

mulheres com uricosúria maior que 750mg/dia e homens com uricosúria maior que 800mg/dia, mesmo após recomendadas melhorias de estilo de vida. Não há trials randomizados com desfechos com alcalinização da urina com bicarbonato de sódio. (MOE; PEARLE; SAKHAE, 2010).

Além das medidas medicamentosas citadas, são esses pacientes que devem receber um acompanhamento multidisciplinar para controle de suas doenças de base e uma proposta clara para mudanças de estilo de vida (MEV) a fim de que o tratamento contemple um ganho de saúde e uma melhoria na gênese da acidez produzida. (JALÓN MONZÓN et al., 2021)

Poucos trabalhos existem na literatura mostrando a eficácia do tratamento de litíase úrica, e raros trabalhos mostrando, especificamente, a monitorização do pH urinário domiciliar documentado pelo paciente durante o tratamento de alcalinização e terapia guiada por esses resultados. Uma revisão sistemática sobre o tema publicada em 2019 revelou a heterogeneidade dos trabalhos quanto ao seguimento dos pacientes e quanto a medição do pH urinário, sendo a maioria com fitas de pH de papel de intervalo longo. Mais escassos ainda são os trabalhos com aferição do pH urinário domiciliar (KAMPHUIS et al., 2019).

2.4.9) Perspectivas futuras

Existem algumas limitações da terapia de dissolução com alcalinização a longo prazo, como intolerância gástrica por alguns pacientes, necessidade de doses altas de álcali em indivíduos obesos e necessidade de coletas frequentes de urina para aferição do pH urinário. (CAMERON et al., 2007; CANALES et al., 2019; GRIDLEY et al., 2019)

Novas evidências sugeriram o tratamento com tiazolidinediona, um agonista PPAR gama. Em modelos de ratos experimentais para diabetes mellitus, houve aumento do pH urinário após 4 semanas de administração de pioglitazona, sem alterar a citratúria. (IBA et al., 2010) Em grupos de indivíduos formadores de cálculos de AU, houve aumento da citratúria, da acidez titulável e do pH urinário e demonstrado aumento do pH urinário em humanos após curto período de uso de pioglitazona em um ensaio clínico com dieta controlada. (MAALOUF et al., 2019). O modelo experimental que corroborou essa hipótese surgiu quando ratos diabéticos foram tratados com tiazolidinediona e houve

aumento da atividade do trocador NHE3 (Na^+/H^+) da borda em escova em ratos, redução da gordura renal e aumento do pH urinário (BOBULESCU et al., 2009)

Por essa razão, alguns grupos vêm projetando possibilidades terapêuticas com uso da pioglitazona, um tratamento farmacológico de sensibilização de insulina, um novo horizonte para a litíase úrica. (LI et al., 2018) Todavia, ainda faltam trabalhos para determinar se doses maiores ou tratamentos mais prolongados alteram desfecho clínico, como a recorrência de cálculos.

3) Objetivos

O objetivo principal do trabalho foi caracterizar perfil clínico-laboratorial de indivíduos formadores de cálculos puros de ácido úrico, virgens de tratamento e com diagnóstico confirmado por análise cristalográfica do cálculo renal. Esses indivíduos foram selecionados do ambulatório de Litíase Renal do HUCFF/UFRJ.

Os objetivos secundários são observar mudanças no perfil metabólico, quanto ao pH urinário e análise de promotores e inibidores de cristalização urinária, além de avaliação da dissolução de cálculos após tratamento individualizado de alcalinização urinária.

4) Metodologia

4.1) Amostra

Trata-se de estudo prospectivo conduzido em indivíduos com diagnóstico confirmado de litíase úrica e indicação de iniciar tratamento clínico de alcalinização urinária.

Os pacientes foram selecionados no Ambulatório de Litíase Renal da Disciplina de Nefrologia – UFRJ localizado no HUCFF as segundas feiras pela manhã na sala 145, no período de março de 2018 a junho de 2021. Foram selecionados pacientes adultos, de ambos os sexos, com diagnóstico de litíase úrica comprovada por análise cristalográfica do cálculo eliminado espontaneamente ou após intervenção cirúrgica e que foram avaliados por urologista e não possuíam indicação de intervenção cirúrgica no momento da entrada no estudo.

Foram excluídos indivíduos com cálculos de ácido úrico não puro (formas mistas), neoplasia em atividade, doença pulmonar crônica, infecção do trato urinário não tratada, uso de medicamentos que interfiram nas dosagens de parâmetros litogênicos determinados em urina de 24 horas.

Inicialmente foram recrutados indivíduos com litíase úrica pura, todos virgens de tratamento e de qualquer seguimento ambulatorial nefrológico para determinação do perfil clinico-laboratorial. Obtiveram-se dados de seguimento após tratamento de um subgrupo de pacientes.

4.2) Análise Cristalográfica

Os cálculos urinários íntegros ou seus fragmentos foram obtidos durante ato operatório anterior ou eliminados espontaneamente foram encaminhados para análise cristalográfica onde o diagnóstico de litíase úrica foi estabelecido.

A primeira etapa de análise do material consiste em estereoscopia e foi realizada por médico nefrologista com treinamento especializado, utilizado estereoscópio (Opton modelo TNG 01B, Alemanha) para avaliação nuclear e de zona de crescimento do cálculo. Na segunda etapa de análise da amostra, o material foi submetido à análise através de Espectroscopia de Infravermelho através do espectrômetro (modelo Alpha FT-IR Bruker, Alemanha).

Na figura 9, há a demonstração da análise cristalográfica, em etapa morfoconstitucional, em que se vê um cálculo de coloração amarelo intenso, organizado em camadas concêntricas após clivagem, com brilho suave na superfície, por vezes com camadas concêntricas.

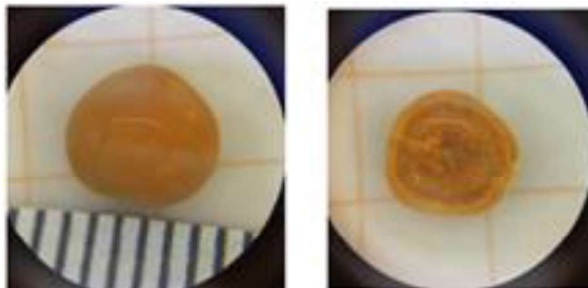


Figura 9: Análise cristalográfica em etapa morfoconstitucional de cálculo de ácido úrico. Imagem gentilmente cedida por Dra Tamara Cunha

A seguir, na figura 10, pode-se observar a segunda etapa da análise do mesmo cálculo, agora já submetido à análise com infravermelho e corroborando a presença de ácido úrico em sua totalidade amostral. Por tratar-se de material orgânico, nota-se a riqueza de picos ao longo do espectro infravermelho.

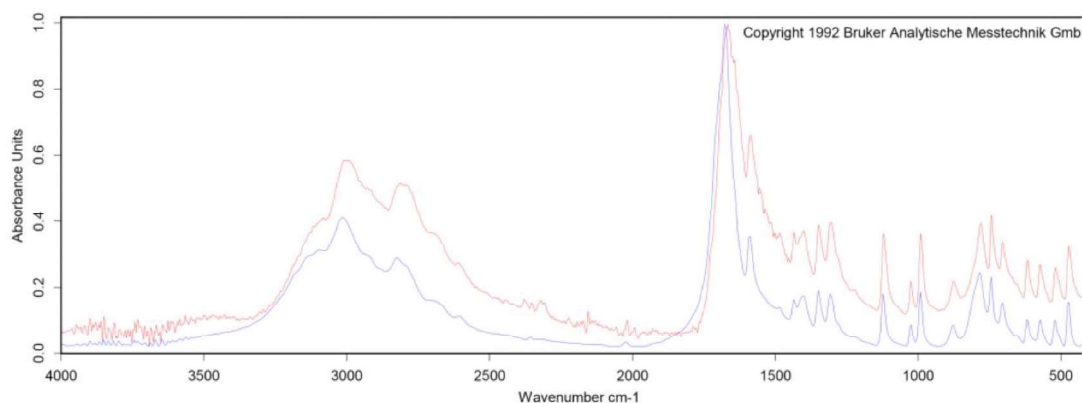


Figura 10: Análise cristalográfica em etapa infravermelho. Imagem gentilmente cedida por Dra Tamara Cunha.

4.3) Orientação ao tratamento e uso das fitas de alta definição para medição do pH urinário

Todos os indivíduos receberam orientação nutricional quanto as medidas dietéticas apropriadas para sua condição, conforme a rotina realizada na assistência ambulatorial.

Os indivíduos foram tratados com citrato de potássio na dose de 40meq /dia (divididos em 2 tomadas de 20meq manhã e noite) e receberam fitas de alta

definição para medida domiciliar do pH urinário 2x ao dia (ao acordar e antes de deitar) e anotaram os resultados em um diário. Quando o pH urinário fosse menor que 6,2 na urina da manhã, eles foram orientados a administrar uma dose de 20meq de citrato de potássio ao meio dia, mantendo a dose noturna programada. Se em algum momento a dosagem do pH urinário for superior a 7.0, suspenderam a dose seguinte de citrato de potássio de 20meq. A explicação está demonstrada conforme a figura 11.

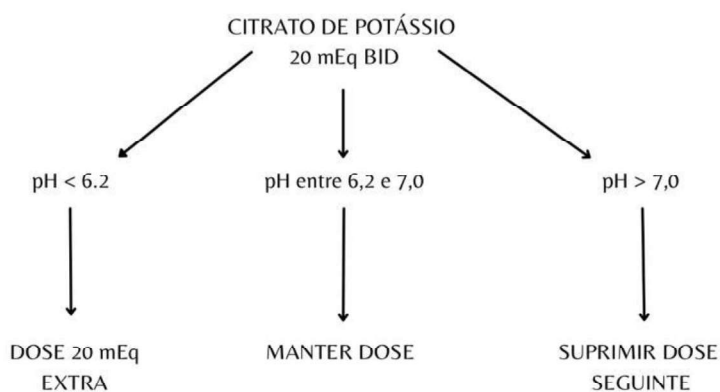


Figura 11: Fluxograma de orientações sobre alcalinização

Os indivíduos foram orientados a anotar em um diário conforme a figura 12 todas as medidas de pH e na consulta mensal de rotina a dose será reavaliada com base no diário. O pH urinário também foi medido mensalmente em consulta com pHmetro ambulatorial.

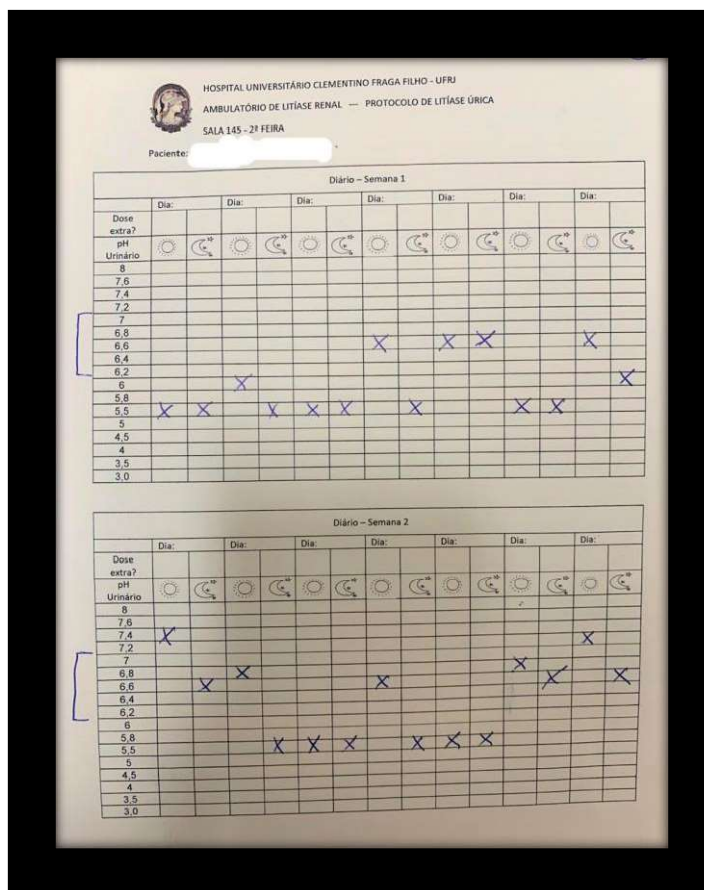


Figura 12: Exemplo de diário de pH urinário

Pacientes com contraindicação a alcalinização com citrato, ou que não toleraram por efeitos colaterais receberam dose inicial de 1,2g/dia de bicarbonato de sódio, sendo a dose titulada conforme o pH urinário.

Destaca-se que as fitas de alta definição para medida do pH urinário são da marca Microessencial (https://www.microessentiallab.com/Category/132_1/pH.20_Paper.as px) já extensamente utilizadas na assistência destes pacientes nos EUA, conforme ilustrado na figura 13.



Figura 13: Fitas de alta definição para medida do pH urinário.

4.4) Análise laboratorial

Os pacientes tiveram análise laboratorial, com uma coleta de sangue em jejum e coleta de urina de 24h sob dieta usual antes de iniciar o tratamento conforme é feito de rotina no seguimento dos pacientes com litíase renal em nosso laboratório central.

Na amostra de sangue, foram determinados os seguintes parâmetros: Creatinina, Ureia, Potássio, ácido Úrico, Cálcio, bicarbonato, colesterol total e frações. Na urina de 24h foram determinados: volume, Creatinina, Cálcio, Ácido Úrico, Sódio, Potássio, Fósforo, Citrato, oxalato, magnésio, e Ureia conforme feito habitualmente nos pacientes com litíase renal. Os valores de referência estão demonstrados no quadro 3.

Quadro 3: Exames laboratoriais e valores de referência.

Exame	Material	Método	Valores de Referência
Creatinina	Urina 24h	Jaffé Modificado	H 600-2500 mg/24h M 600-1500 mg/24h
Uréia	Urina 24h	Enzimático	14-43g/24h
Sódio	Urina 24h	Potenciometria	40-220mEq/24h
Cálcio	Urina 24h	O-cresolftaleína	42-353 mg/24h
Fósforo	Urina 24h	Fosfomolibdato	400-1300 mg/24h
Potássio	Urina 24h	Potenciometria	25-125mEq/24h
Cloro	Urina 24h	Potenciometria	110-250mEq/24h
Magnésio	Urina 24h	MTB (Azul de Metiltimol)	24-255mg/24h
Ácido úrico	Urina 24h	Enzimático	>750mg/24hs (mulher) >800mg/24hs (homem)
Hemograma Completo	Sangue	Contagem automática por impedância e laser	Hemoglobina: 13-18 g/dl Hematócrito: 40-54% Leucócitos: 4000-11000 Plaquetas: 150-450mil
Colesterol total	Sangue	Enzimático	0-200 mg/dl
Glicemia	Sangue	Hexoquinase-UV (Kunst)	70-99 mg/dl
HbA1C	Sangue	HPLC	< 5,7%
Uréia	Sangue	Enzimático	15-40 mg/dl
Creatinina	Sangue	Jaffé Modificado	H0,8-1,3mg/dl M0,6-1,0mg/dl
Ácido úrico	Sangue	Uricase-UV Modificado	H2,6-6,0mg/dl M3,5-7,2mg/dl
Sódio	Sangue	Potenciometria	136-145mEq/l
Potássio	Sangue	Potenciometria	3,5-5,1mEq/l
Cálcio	Sangue	O-cresolftaleína	8,5-10,1mg/dl
Fósforo	Sangue	Fosfomolibdato	2,5-4,9mg/dl

4.5) Dados clínicos e exame de imagem

Em consulta, todos os indivíduos incluídos no estudo foram avaliados quanto ao peso, altura, idade, número de episódios de nefrolitíase, cirurgias prévias, gênero, medicamentos de uso habitual e pressão arterial. Eles ainda foram submetidos a exame de imagem inicial (tomografia computadorizada de abdome e pelve sem contraste ou ultrassonografia do aparelho urinário) para determinar número e tamanho dos cálculos.

4.6) Dados de seguimento clínico e laboratorial

O seguimento desses indivíduos foi realizado de frequência mensal para seguimento do pH urinário com o diário.

Os indivíduos seguiram tratamento farmacológico e receberam orientação nutricional de ingesta de 30ml/kg/d de líquidos, ingesta diária de até 6g de sal de

cozinha e manter dieta normoproteica. Àqueles com indicação, foi prescrito alopurinol na dose 300mg/dia. Foi realizada a orientação do ajuste da dose de álcali de acordo com o pH urinário em fita. Aqueles que não toleraram a dose de citrato de potássio por efeitos colaterais, principalmente gastrointestinais, como pirose ou diarreia, ou possuíam contraindicação ao seu uso, como hipercalemia ou TFG < 30ml/min/1,73m² tiveram seu tratamento alterado para bicarbonato de sódio. No total, 2 pacientes não toleraram o uso do citrato de potássio e foram convertidos para bicarbonato de sódio e 3 pacientes já iniciaram o tratamento com bicarbonato por disfunção renal grave.

Após o tratamento de alcalinização com o uso de fita domiciliar foi realizado um novo exame de imagem em 3 meses, e o método escolhido foi a ultrassonografia de aparelho urinário pela ausência de radiação ao método. Alguns pacientes apresentaram tomografia computadorizada de abdome e pelve, solicitados por outros motivos do seguimento do estudo.

4.7) Análise estatística

Foi realizada uma análise estatística descritiva e as variáveis contínuas foram relatadas como médias e desvios padrões, enquanto variáveis categóricas foram expostas como porcentagens. Foi ainda realizado test t pareado com software SPSS v28, IBM, USA, para resultados pareados da mesma amostra, e obtido o p valor.

4.8) Aprovação no Comitê de Ética

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUCFF/UFRJ, sob o número, CAAE 12433619700005257, número do parecer 3.446.447.

5) Resultados

A análise descritiva surgiu a partir de uma amostra de 47 indivíduos com litíase por ácido úrico mediante análise cristalográfica com método físico.

Na tabela 1, observam-se dados antropométricos desses indivíduos, ficando evidente a idade média de 57 ± 11 anos, sendo o mais jovem com 28 anos e o mais idoso com 85 anos. A relação entre homens e mulheres da amostra foi de 4:1, tendo 21% de indivíduos do sexo feminino e 79% do sexo masculino.

Tabela 1: Dados antropométricos

	TOTAL (N = 47)
Idade (anos)	57 ± 11
Gênero Feminino / Masculino, n (%)	10 (21%) / 37 (79%)
IMC (kg/m^2)	$30,01 \pm 5,96^\ddagger$
Sobrepeso e obesidade, n(%)	27 (82%) [‡]
DM, n (%)	14 (30%)
HAS, n (%)	29 (62%)
Hiperuricemia*, n(%)	11 (23%)
Dislipidemia, n(%)	29 (62%)
DRC*, n (%)	13 (28%)
ITU de repetição, n (%)	2 (4%)
Recorrência, n (%)	46 (98%)
Hemodiálise prévia, n (%)	1 (2%)

X \pm DP

IMC: Índice de Massa Corporal; DM: Diabetes Mellitus; HAS: Hipertensão; DRC: Doença Renal Crônica.

* CKD-EPI < 60 ml/min/1,73m²

*Hiperuricemia: > 7mg/dl (homens) e > 6mg/dl (mulheres)

** Alterações em trato gastrointestinal: ressecções ou derivações

‡Dados referentes a 33 participantes da pesquisa

Indivíduos hipertensos foram 62% da amostra, os diabéticos, 30%, dislipidêmicos, 62%, e portadores de doença renal crônica, 28%. Foram considerados portadores de DRC pacientes com TFG menor que 60ml/min/1,73m², calculado pela fórmula de CKD-EPI e nenhum paciente tinha TFG menor que 30ml/min/1,73m². O IMC médio da amostra foi de $30,01 \pm 5,96$ m2/kg, sendo o percentual de indivíduos com sobrepeso ou obesidade de 82%. A hiperuricemia (> 7mg/dl em homens e > 6mg/dl em mulheres) foi observada

em 23% dos indivíduos. A recorrência desses cálculos foi reportada por 98% desses indivíduos, sendo a história de ITU de repetição e de alterações no trato gastrointestinal presentes apenas em 4% e 6%, respectivamente. Houve 1 indivíduo que realizou TRS previamente em consequência de complicações de litíase úrica, representando 2% da amostra.

A respeito dos dados urológicos desses indivíduos demonstrados na tabela 2, fica exposto que 59% dos indivíduos apresentaram cálculos com > 10mm, sendo apenas 9% sem cálculos (“stone free”) durante a coleta dos dados. A maioria deles, 93%, apresentaram cálculos unilaterais. A maioria, 85%, foi submetido a ureterorrenolitotripsia flexível, enquanto 15% chegou a ser submetido a nefrolitotomia percutânea, e 6% apresentaram sepse no pós-operatório. A eliminação de cálculos espontaneamente foi relatada por 62% dos indivíduos.

Tabela 2. Dados urológicos e complicações cirúrgicas

	TOTAL (N = 46)
Cálculos unilaterais / bilaterais, n (%)	43 (93%) / 3 (7%)
Stone free, n (%)	4 (9%) [‡]
Cálculos < 5mm, n (%)	10 (22%) [‡]
Cálculos 5- 10mm, n (%)	5 (11%) [‡]
Cálculos > 10mm, n (%)	27 (59%) [‡]
PCNL, n (%)	9 (19%)
URL, n (%)	40 (85%)
Sepse no pós operatório, n (%)	3 (6%)
Eliminação espontânea, n(%)	29 (62%)

[‡]Dados referentes a 46 participantes da pesquisa

PCNL: nefrolitotomia percutânea

URL: ureterorrenolitotripsia flexível

A tabela 3 expõe dados bioquímicos de 46 indivíduos. A creatinina média foi de $1,22 \pm 0,36$ mg/dl, sendo a taxa de filtração média de $71,86 \pm 20,24$ ml/min/1,73m². A glicemia média foi de $113,28 \pm 37,03$ mg/dl, a HbA1C de $6,11 \pm 0,86$ %. A uricemia média foi de $6,06 \pm 1,61$ mg/dl e a trigliceridemia foi de $237,30 \pm 72,22$, sendo o valor máximo de 1336mg/dl.

Tabela 3: Dados de bioquímica sérica de indivíduos formadores de cálculos de ácido úrico.

	TOTAL (N = 46)
Creatinina (mg/dL)	1,22 ± 0,36
Taxa de filtração glomerular (ml/min/1,73m ²)	71,86 ± 20,24
Glicemia (mg/dl)	113,28 ± 37,03 [‡]
Bicarbonato / Reserva alcalina	27,66 ± 3,77 [†]
Ureia (mg/dl)	45,48 ± 12,49 [¶]
Ácido úrico (mg/dl)	6,06 ± 1,61 [*]
Triglicérides (mg/dl)	237,30 ± 72,22 ^{**}
Colesterol total (mg/dl)	227,42 ± 64,51 ^{***}
HbA1C (%)	6,11 ± 0,86 ^{****}

X±DP

[‡] Dados referentes a 38 participantes da pesquisa

[†] Dados referentes a 37 participantes da pesquisa

[¶] Dados referentes a 39 participantes da pesquisa

^{*} Dados referentes a 41 participantes da pesquisa

^{**} Dados referentes a 33 participantes da pesquisa

^{***} Dados referentes a 35 participantes da pesquisa

^{****} Dados referentes a 36 participantes da pesquisa

As alterações visualizadas nas urinas de 24h antes do tratamento com alcalinização estão demonstradas nas tabelas 4 e 5. O pH urinário médio foi de $5,08 \pm 0,21$, sendo 100% dos indivíduos com pH urinário $< 5,5$, e 40% deles com pH menor que 5,0. Conforme constatado na tabela 10 a seguir, a terapia de alcalinização foi bastante efetiva em todos os pacientes, com alcanilização efetiva do pH urinário ($p < 0,001$) e, além de redução de risco de formação, houve pH para dissolução dos cálculos. A natriúria média de 43 indivíduos foi de $183,18 \pm 76,49$ mEq/24h, sendo a hipernatriúria (>150 mEq/24h) presente em 65% dessa amostra. Em amostra de 43 indivíduos, a calciúria média foi de $111,22 \pm 120,53$ mg/dl, estando a hipercalcirúria presente em 12%. No entanto, indivíduos com hipercalcirúria e hipernatriúria foram 7% da amostra, assim como indivíduos com hipercalcirúria e hipocitraturia correspondem a 8%. A relação cálcio/citrato alterada foi encontrada em 29% de 35 participantes.

Nessas tabelas ainda fica evidente a uricosúria média de $599,66 \pm 282,19$ mg/dl, estando a hiperuricosúria (>750 mg/24h em mulheres e >800 mg/24h em homens) presente em 19% da amostra de 43 participantes.

Além disso, a fosfatúria média foi de $814,9 \pm 256,19$ mg/dl, representando a hiperfosfatúria considerada acima de 800mg/24h em 52% de 42 indivíduos acompanhados.

Tabela 4: Perfil metabólico em urina de 24 horas de indivíduos formadores de cálculos de ácido úrico antes da alcalinização urinária:

	TOTAL (N = 47)
Volume urinário (mL)	$1874,54 \pm 682,21^\ddagger$
pH	$5,08 \pm 0,21$
Creatinina (mg/24h)	$1500,16 \pm 500,61^\ddagger$
Cálcio (mg/24h)	$111,22 \pm 120,53^\ddagger$
Citrato (mg/24h)	$525,46 \pm 271,34^*$
Oxalato (mg/24h)	$19,24 \pm 16,02^*$
Sódio (mEq/24h)	$183,18 \pm 76,49^\ddagger$
Potássio (mEq/24h)	$61,56 \pm 28,11^\ddagger$
Ureia (g/24h)	$22,08 \pm 17,02^\ddagger$
Magnésio (mg/24h)	$79,96 \pm 35,59^\ddagger$
Ácido úrico (mg/24h)	$599,66 \pm 282,19^\ddagger$
Fósforo (mg/24h)	$808,42 \pm 256,37^\ddagger$
Relação cálcio/citrato (mg/mg)	$0,26 \pm 0,21^{**}$

X \pm DP

‡ Dados referentes a 44 participantes da pesquisa

‡ Dados referentes a 43 participantes da pesquisa

‡ Dados referentes a 42 participantes da pesquisa

* Dados referentes a 41 participantes da pesquisa

** Dados referentes a 35 participantes da pesquisa

Tabela 5: Frequência de alterações metabólicas em urina de 24 horas de indivíduos formadores de cálculos de ácido úrico e pHu em jejum antes da alcalinização urinária

	TOTAL (N = 47)
Hipercalcúria (> 250mg, > 4mg/kg ou > 150mg/g), n (%)	5 (12%) [‡]
Hipercalcúria com hipernatúria (> 150meq/24h), n (%)	3 (7%) [¶]
Hipernatúria (>150meq/24h), n(%)	28 (65%) [‡]
Hipocitratúria (< 320mg/24h), n (%)	8 (20%) [†]
Hipercalcúria e hipocitratúria, n (%)	3 (8%) [†]
Relação cálcio/citrato > 0,25 mg/mg, n (%)	10 (29%)*
Hiperuricosúria (>750mg/24hs(mulher)/>800mg/24hs (homem)), n (%)	8 (19%) [‡]
Hiperfosfatúria (>800mg/24h)	22 (52%) [¶]
pHu < 5,5	47 (100%)
pHu < 5,0	19 (40%)

[‡] Dados referentes a 43 participantes da pesquisa

[¶] Dados referentes a 42 participantes da pesquisa

[†] Dados referentes a 41 participantes da pesquisa

* Dados referentes a 35 participantes da pesquisa

Já as tabelas 6 e 7 mostram resultados da bioquímica urinária de 35 indivíduos após a alcalinização urinária. O tempo médio entre as coletas foi de 110 ± 78 dias. O pH urinário médio encontrado foi de $6,23 \pm 0,55$, 62% dos indivíduos apresentaram pH > 6,2 e apenas 1 indivíduo apresentou pH > 7,0, representando 3% da amostra.

As alterações mais significativas na urina de 24h após alcalinização da urina foram a natúria, fosfatúria e uricosúria. A hipernatúria ainda foi observada em 27% dos indivíduos após tratamento, sendo a natúria média foi de $200,06 \pm 84,76$ mEq/L. Já a hiperfosfatúria também ainda esteve presente em 42% dos indivíduos, sendo a média de $745,88 \pm 244,77$ mg/dl. Enquanto isso, a hiperuricosúria não esteve presente em nenhuma amostra desses indivíduos, sendo a média de $495,30 \pm 161,25$ mg/dl.

Tabela 6: Perfil metabólico em urina de 24 horas de indivíduos formadores de cálculos de ácido úrico após a alcalinização urinária

	TOTAL (N = 35)
Volume urinário (mL)	1987 ± 560 [‡]
pH	6,23 ± 0,55
Creatinina (mg/24h)	1521,45 ± 446,96 [‡]
Cálcio (mg/24h)	119,59 ± 70,29 [‡]
Citrato (mg/24h)	584,31 ± 175,81 [†]
Oxalato (mg/24h)	14,64 ± 5,76 [†]
Sódio (mEq/24h)	200,06 ± 84,76 [‡]
Potássio (mEq/24h)	81,98 ± 27,95 [†]
Ureia (g/24h)	22,74 ± 12,05 [‡]
Magnésio (mg/24h)	80,25 ± 26,93 [‡]
Ácido úrico (mg/24h)	495,30 ± 161,25 [‡]
Fósforo (mg/24h)	745,88 ± 244,77 [‡]
Relação cálcio/citrato (mg/mg)	0,22 ± 0,17 [†]
Tempo entre os exames (dias)	110 ± 78 [‡]

X±DP

[‡]Dados referentes a 33 participantes da pesquisa

[†]Dados referentes a 32 participantes da pesquisa

Tabela 7: Frequência de alterações metabólicas em urina de 24 horas de indivíduos formadores de cálculos de ácido úrico e pHu em jejum após a alcalinização urinária

	TOTAL (N = 35)
Hiper calciúria (> 250mg, > 4mg/kg ou > 150mg/g), n (%)	3 (9%) [‡]
Hiper calciúria com hipernatriúria (> 150meq/24h), n (%)	3 (9%) [‡]
Hipernatriúria (150meq/24h), n(%)	9 (27%) [‡]
Hipocitratúria (< 320mg/24h), n (%)	3 (9%) [†]
Hiper calciúria e hipocitratúria, n (%)	0 (0%) [†]
Relação cálcio/citrato > 0,25 mg/mg, n (%)	9 (28%) [†]
Hiperuricosúria (>750mg/24hs(mulher)/>800mg/24hs (homem)), n (%)	0 (0%) [‡]
Hiperfosfatúria (>800mg/24h)	14 (42%) [‡]
pHu > 6,2	22 (63%)
pHu > 7,0	1 (3%)

[‡] Dados referentes a 33 participantes da pesquisa

[†] Dados referentes a 32 participantes da pesquisa

Os pacientes foram tratados com terapia de alcalinização, a maioria recebendo citrato de potássio (89%, 41 pacientes), 19% (9 pacientes) recebendo bicarbonato de sódio ou por contraindicação ou por intolerância ao citrato de potássio. Fica salientado que 4 pacientes necessitaram de dupla alcalinização para se obter pH satisfatório.

Tabela 8: Dados sobre tratamento de alcalinização

	TOTAL (N = 46)
Citrato de potássio	41 (89%)
Bicarbonato de sódio	9 (19%)

[‡] 4 participantes fizeram uso de citrato de potássio e bicarbonato de sódio para alcançarem o pH alvo para dissolução de cálculos

Na tabela 9, estão descritos os dados urológicos em um total de 8 indivíduos em que se obteve imagem após o tratamento de alcalinização urinária. Apesar do baixo número de indivíduos, fica exposto que nenhum paciente dos 8 com estudo de imagem após seguimento teve cálculos acima de 5mm.

Tabela 9: Dados urológicos pós alcalinização

	TOTAL (N = 8)
Stone free	3 (37,5%)
Cálculos bilaterais	3 (37,5%)
Até 5mm	5 (62,5%)
5-10mm	0
>10mm	0

A tabela 10 mostra uma comparação das urinas de 24h de 31 indivíduos antes e após alcalinização urinária, na qual fica evidente a diferença de pH, citrato, potássio e ácido úrico urinários, todos p com significância estatística. Nesse subgrupo, houve melhora do pH urinário ($5,06 \pm 0,20$ para $6,23 \pm 0,56$) com $p < 0,001$, da hiperuricosúria ($577,9 \pm 261\text{mg}/24\text{h}$ para $489,4 \pm 160,2\text{mg}/24\text{h}$) com $p=0,020$ e da citratúria ($499,3 \pm 256,6\text{mg}/24\text{h}$ para $591 \pm 174,5\text{mg}/24\text{h}$), com $p=0,005$. Todos esses achados são compatíveis com o esperado após o tratamento com citrato de potássio, confirmando que os pacientes atingiram o objetivo de alcalinização, além do efeito do tratamento medicamentoso para hiperuricemia.

Tabela 10: Tabela comparativa dos parâmetros urinários antes e após alcalinização urinária

	Antes (N = 31)	Após (N=31)	P valor
Volume urinário (mL)	1899,4 ± 753,2	2002,5 ± 562,3	0,243
pH	5,06 ± 0,20	6,23 ± 0,56	<0,001*
Creatinina (mg/24h)	1503,7 ± 516,7	1521,4 ± 446,9	0,552
Cálcio (mg/24h)	121,9 ± 131,4	119,6 ± 70,3	0,894
Citrato (mg/24h)	499,3 ± 256,6	591 ± 174,5	0,005*
Oxalato (mg/24h)	15,6 ± 7	14,6 ± 5,8	0,214
Sódio (mEq/24h)	188,6 ± 76,5	200,1 ± 84,8	0,390
Potássio (mEq/24h)	62,4 ± 28,5	82 ± 27,9	<0,001*
Ureia (g/24h)	25 ± 17,6	22,7 ± 12	0,078
Magnésio (mg/24h)	79,1 ± 32,7	80,2 ± 26,9	0,781
Ácido úrico (mg/24h)	577,9 ± 261	489,4 ± 160,2	0,020*
Fósforo (mg/24h)	819,3 ± 215,7	745,9 ± 244,8	0,060
Relação cálcio/citrato (mg/mg)	0,29 ± 0,22	0,23 ± 0,18	0,135

6) Discussão

O estudo presente teve como objetivo a caracterização metabólica e clínica dos indivíduos litíasicos com cálculos puros de ácido úrico. Foi observado que 100% dos indivíduos apresentaram pH abaixo de 5,5, sendo 40% com pH < de 5,0, níveis muito baixos de pH urinário, apenas 19% tinham hiperuricosúria e 23% hiperuricemia.

Observamos alta proporção de pessoas com sobrepeso e obesidade, conforme previamente demonstrado na literatura, com IMC médio de $30,01 \pm 5,96$ kg/m², uma proporção relativamente baixa de indivíduos diabéticos, contando 30% da amostra avaliada e com glicemia média de $113,28 \pm 37,03$ mg/dl e HbA1C média de $6,11 \pm 0,86\%$. Provavelmente uma parte dos indivíduos são pré-diabéticos ou podem evoluir com esse diagnóstico no futuro, em especulação. Além disso, contamos com considerável amostra de indivíduos com doença renal crônica. Nossa amostra contou ainda com indivíduos com altíssima recorrência de cálculos (98%) ao momento da entrada do estudo.

Ainda no que diz respeito ainda a análise bioquímica da urina de 24 horas, observamos que os distúrbios mais frequentes a hipernatriúria e hiperfosfatúria, contando respectivamente com 62% e 52% da amostra, dado compatível com hábitos alimentares de alta ingestão de sódio e de proteína animal, que poderia ser esperado entre indivíduos com síndrome metabólica não tratada.

Trinchieri et al. em 2018 compararam perfil bioquímico e dietético entre formadores de cálculos de ácido úrico puros e mistos. Obtivemos valores semelhantes de perfil epidemiológico na relação 4:1 entre homens e mulheres e no que diz respeito a idade média de surgimento dos cálculos (57 ± 11 anos versus $54,1 \pm 13,9$). (TRINCHIERI; MONTANARI, 2018). Além disso, nesse trabalho o pH urinário médio encontrado em pacientes formadores de ácido úrico puro foi de $5,57 \pm 0,58$, maior que o encontrado em nosso estudo de $5,08 \pm 0,21$. Nossa amostra contou com 40% dos indivíduos com pH menor que 5,0, fato que certamente contribuiu para esse resultado. Nesse trabalho, o IMC médio encontrado nesses indivíduos foi menor que o encontrado em nossa amostra ($26,3 \pm 3,6$ versus $30,01 \pm 5,96$ kg/m²), compatível com maior acidez urinária encontrada.

Negri et al. Compararam o perfil clínico e bioquímico entre formadores de cálculos de AU e oxalato de cálcio, com resultados equiparáveis aos encontrados neste estudo. Nele, formadores de cálculos de AU tiveram maior natriúria e fosfatúria que os formadores de OxCa, com valores médios de $207,2 \pm 70,9$ mg e $954,3 \pm 303,2$ mg, respectivamente. Além disso, foi observado que 84% dos pacientes tinham IMC maior que 25 kg/m^2 . O pH urinário médio foi de $5,17 \pm 0,2$, similar ao que foi encontrado em nosso estudo, e menor quando comparado a formadores de OxCa, assim como a uricemia média também foi maior que nesse grupo, que foi de $6,26 \pm 1,43$ mg/dl, similar a encontrada pelo nosso grupo $6,06 \pm 1,61$ mg/dl (NEGRI et al., 2007)

Em relação a hipertrigliceridemia, outro grupo comparou 18 indivíduos litiásicos por AU puro com grupos controle, por OxCa e cálculos mistos, liderado por Sakhaee et al. Eles encontraram hipertrigliceridemia significativamente maior nesse grupo em relação a um grupo controle, com valores de 299 ± 223 mg/dl. (SAKHAEE et al., 2002) Nosso valor encontrado foi de $237,30 \pm 72,22$ mg/dl, menor que o encontrado na literatura, mas acima dos valores da normalidade e portanto compatíveis com o forte perfil de síndrome metabólica não tratada.

Daudon et al. em 2018 avaliaram as taxas de recorrências de cálculos renais de acordo com a análise de cálculos de acordo com a sua classificação. Foi observado em uma casuística de 1070 indivíduos formadores de cálculos de ácido úrico puro que esse tipo de cálculo é mais recorrente que a média de recorrência de cálculos ($51,6\%$ versus $42,7\%$, $p < 0,001$). (DAUDON et al., 2018) Encontramos uma taxa de recorrência bastante elevada de 98% dos indivíduos em uma amostra menor de indivíduos, possivelmente por viés de seleção ou pelo tempo de espera na fila do SUS, por se tratar de amostragem de paciente encaminhados a um hospital quaternário para investigação e seguimento.

Nefrolitíase é um fator de risco bem estabelecido para DRC, há na literatura alguns trabalhos que sugerem que indivíduos portadores de litíase úrica têm maior risco e menores TFG quando comparados a portadores com outros tipos de cálculos. (WORCESTER et al., 2006) Em um deles, em um grupo de 46 indivíduos, 50% deles apresentavam $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, sendo a TFG média de $62,1 \pm 27,9 \text{ ml/min/1,73m}^2$, lembrando que nossa amostra contou com TFG média de $71,86 \pm 20,24 \text{ ml/min/1,73m}^2$, sendo 28% com $<$

60ml/min/1,73m². (NASSIR et al., 2018) A mesma relação foi observada por outro grupo em um estudo unicêntrico retrospectivo, que encontrou a mesma relação entre DRC e litíase úrica, em que a análise multivariada encontrou odds ratio (OR) de 2,86 para pior prognóstico na TFG em indivíduos com cálculos de ácido úrico em e (LI et al., 2018) Esses dados poderiam ser explicados pelos fatores de risco compartilhados em comum para DRC e para litíase urina, tais como diabetes e obesidade e também ajudam a ressaltar que pacientes formadores de cálculo de ácido úrico são um sinal de alerta para o pronto controle destes fatores de risco.

Quanto aos resultados observados em nosso estudo pós terapia de dissolução, foi documentado apenas 1 paciente com pH persistentemente acima do desejado para o tratamento. O pH médio encontrado foi de $6,23 \pm 0,55$ e encontra-se no alvo para dissolução, estando 62% dos pacientes com pH adequadamente acima de 6,2. Dentre os achados na urina de 24h, fica evidente que o tratamento com inibidor da xantina oxidase e orientações dietéticas foram bem-sucedidas, com todos os pacientes com uricosúria normal ao seguimento.

Conforme descrito, houve significância no aumento de pH urinário após alcalinização, com níveis para dissolução dos cálculos, além do aumento da caliúria e da citratúria e melhora de uricosúria. Esse fato é compatível com a adesão ao tratamento medicamentoso nesse grupo de indivíduos, tratados com citrato de potássio e inibidores da xantina oxidase (alopurinol).

Existem alguns trabalhos na literatura avaliando o seguimento de indivíduos com litíase úrica após terapia de dissolução oral, porém a maioria apresenta um baixo número de pacientes e a maioria com seguimento curto (6-12semanas) e avaliaram apenas a taxa de dissolução dos cálculos, sem considerar a análise bioquímica. (GRIDLEY et al., 2019) Até que, em 2019, um grupo americano na Flórida, liderado por Canales et al. publicou um estudo retrospectivo, unicêntrico, não randomizado que comparou a taxa de recorrência e comparação na bioquímica urinária pré e pós tratamento em indivíduos aderentes e não aderentes ao tratamento, porém a seleção não contou com análise cristalográfica do cálculo e o pH urinário foi considerado em urina de 24h. (CANALES et al., 2019) Nele, ele comparou 28 indivíduos aderentes e 25 não aderentes, e observou que, apesar de não terem diferença na recorrência, os

indivíduos aderentes tiveram recorrências com cálculos menores e tiveram 28% menos probabilidade de necessitar de intervenção cirúrgica, em comparação aos não aderentes. Em relação à bioquímica urinária pré e a pós, esse autor falhou em demonstrar diferença significativa relevante, ao contrário do nosso grupo, salvo o aumento da calúria em pacientes aderentes ao citrato de potássio e a ausência de significância estatística na variação de pH urinário.

Conforme falado, os estudos em litíase úrica carecem de análise cristalográfica, sendo feita a terapia de alcalinização em paciente contendo cálculos radiolúcentes ou com densidade tomográfica baixa (HU abaixo de 450 ou 500. (ONG et al., 2023)

Um grupo alemão em 2020 publicou um trabalho unicêntrico retrospectivo com 216 indivíduos comparando a terapia de dissolução oral com álcalis e intervenções cirúrgicas. Nele foi utilizada a fita de urinálise habitual para seguimento do pH urinário e incluindo pacientes com cálculos radiolúcentes e de baixa densidade em imagens tomográficas, observando 61% de dissolução completa dos cálculos. Em apenas 30 indivíduos que falharam o tratamento, foi obtida a análise cristalográfica, que revelou que 40% não tinham ácido úrico na composição e 16,7% tinham cálculos mistos. (TSATURYAN et al., 2020). Nele, não foi comparada a análise bioquímica urinária pós alcalinização. Esse resultado traz luz à problemática de indivíduos tratados como portadores de litíase úrica, porém sem confirmação diagnóstica, pois o tratamento de alcalinização oral não é isento de complicações deve ser administrado em indivíduos que irão se beneficiar do seguimento.

Outro trabalho publicado também recentemente por Moore et al. em 2021 um grupo da Mayo Clinic do Arizona avaliou o seguimento de 27 pacientes com litíase úrica com terapia de dissolução oral de cálculos, em que foi demonstrado tempo médio de 12 semanas de dissolução de cálculos, porém houve heterogeneidade na coleta de pH urinário entre pacientes que responderam e não responderam à terapia de alcalinização urinária. Esse foi o único trial encontrado que incluiu apenas indivíduos com análise cristalográfica com ácido úrico puro. Nele, não houve comparação bioquímica após alcalinização, apenas entre grupos respondedores e não respondedores. (MOORE et al., 2022)

Os dados urológicos desses indivíduos foram obtidos e fica exposto que

a maioria dos indivíduos apresentaram à admissão cálculos com > 10mm, e unilaterais, sendo apenas 9% sem cálculos (“stone free”) durante a coleta dos dados. A eliminação de cálculos espontaneamente foi relatada por 62% dos indivíduos. A elevada recorrência dos indivíduos da amostra (98%) corrobora a constatação de que os cálculos são de rápida formação, além disso, chama a atenção o número considerável de necessidade de intervenção urológica com 85% necessitando de URL e 19%, de intervenções mais invasivas como as percutâneas. Ademais, 6% da amostra apresentou sepse no pós-operatório, demonstrando a elevada morbidade a que esses sujeitos estão expostos. Já após a alcalinização, apesar de poucos indivíduos avaliados, nenhum deles apresentou cálculo maior que 5 mm.

7) Conclusão

O estudo revelou o perfil clínico-laboratorial de uma amostra de indivíduos com litíase úrica pura confirmada por análise cristalográfica e virgens de tratamento e documentou mudanças ocorridas após tratamento de alcalinização urinárias.

Na amostra de indivíduos selecionados, ficou evidente a elevada taxa de recorrência desse tipo de cálculo, elevado número de procedimentos cirúrgicos, incluindo procedimentos percutâneos e invasivos, com número considerável de pacientes com complicações pós-cirúrgicas. Os indivíduos eram em sua maioria portadores de sobrepeso ou obesidade, hipertensos e dislipidêmicos. A bioquímica urinária inicial corroborou hábitos alimentares fora do ideal, com destaque à hipernatriúria, hiperfosfatúria e pH urinário menor que 5,5 em todos os indivíduos, enquanto no seu seguimento mostrou o sucesso da alcalinização, com p valor com significância estatística, e com melhora dos índices urinários, como a citratúria, caliúria e uricosúria, também com p significativo.

Sua elevada morbidade demonstra uma deficiência nos serviços médicos que falham no tratamento de um subtipo de cálculo que possui terapia de dissolução bem elucidada, e cujo mecanismo de formação é adquirido e modificável. Além disso, seu diagnóstico tardio pode levar a sérias consequências renais, como evolução para Doença Renal Crônica, além de elevada morbidade com evolução não rara para quadro sépticos, com mortalidade elevada.

A litíase úrica é, portanto, uma métrica de um estado de saúde. Profissionais de saúde devem estar atentos a esse tipo de cálculo, que representa um alerta para melhor controle da síndrome metabólica e suas consequências.

Fica demonstrada, portanto, a importância de diagnóstico correto do tipo de cálculo para o sucesso do tratamento de alcalinização e demonstração do perfil clínico e de bioquímica urinária para seguimento desses indivíduos.

8) Referências bibliográficas

- ABATE, N. et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: Novel features of renal manifestation of insulin resistance. **Kidney International**, v. 65, p. 386–392, 2004.
- ABUFARAJ, M. et al. Prevalence and Trends in Kidney Stone Among Adults in the USA: Analyses of National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2018 Data. **European Urology Focus**, p. S2405456920302248, set. 2020.
- ABUFARAJ, M. et al. Association Between Body Fat Mass and Kidney Stones in US Adults: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 2011–2018. **European Urology Focus**, p. S2405456921000675, mar. 2021.
- BOBULESCU, I. A. et al. Effect of renal lipid accumulation on proximal tubule Na⁺ / H⁺ exchange and ammonium secretion. v. 8856, p. 1315–1322, 2008.
- BOBULESCU, I. A. et al. Reduction of renal triglyceride accumulation : effects on proximal tubule Na⁺ / H⁺ exchange and urinary acidification. p. 1419–1427, 2009.
- BOBULESCU, I. A. Renal lipid metabolism and lipotoxicity: **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 19, n. 4, p. 393–402, jul. 2010.
- CAMERON, M. A. et al. Circadian variation in urine pH and uric acid nephrolithiasis risk. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 22, n. 8, p. 2375–2378, ago. 2007.
- CANALES, B. K. et al. Long-term Recurrence Rates in Uric Acid Stone Formers With or Without Medical Management. **Urology**, v. 131, p. 46–52, set. 2019.
- CHEN, Z.; PROSPERI, M.; BIRD, V. Y. Prevalence of kidney stones in the USA: The National Health and Nutrition Evaluation Survey. **Journal of Clinical Urology**, v. 12, n. 4, p. 296–302, jul. 2019.
- CICERELLO, E. Uric acid nephrolithiasis: An update. **Urologia**, v. 85, n. 3, p. 93–98, 2018.
- CICERELLO, E. et al. Changing in gender prevalence of nephrolithiasis. **Urologia Journal**, v. 88, n. 2, p. 90–93, maio 2021.
- CLOUTIER, J. et al. Kidney stone analysis: “Give me your stone, I will tell you who you are!” **World Journal of Urology**, v. 33, n. 2, p. 157–169, fev. 2015.
- DAUDON, M. et al. Recurrence rates of urinary calculi according to stone composition and morphology. **Urolithiasis**, v. 46, n. 5, p. 459–470, out. 2018.
- DAUDON, M. et al. Urinary Calculi: Review of Classification Methods and Correlations with Etiology. p. 27, [s.d.].
- DAUDON, M.; LACOUR, B.; JUNGERS, P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. **Urological Research**, v. 34, n. 3, p. 193–199, jun. 2006.
- ENOMOTO, A. et al. Molecular identification of a renal urate–anion exchanger that regulates blood urate levels. **Nature**, v. 417, n. 6887, p. 447–452, maio 2002.

EVAN, A. P. et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. **Journal of Clinical Investigation**, v. 111, n. 5, p. 607–616, 1 mar. 2003.

EVAN, A. P. et al. Mechanisms of human kidney stone formation. **Urolithiasis**, v. 43, n. S1, p. 19–32, jan. 2015.

GRIDLEY, C. M. et al. Medical dissolution therapy for the treatment of uric acid nephrolithiasis. **World Journal of Urology**, v. 37, n. 11, p. 2509–2515, 2019.

HESS, B. Acid–base metabolism: implications for kidney stone formation. **Urological Research**, v. 34, n. 2, p. 134–138, abr. 2006.

HESS, B. Metabolic syndrome, obesity and kidney stones. **Arab Journal of Urology**, v. 10, n. 3, p. 258–264, set. 2012.

IBA, A. et al. Insulin resistance increases the risk of urinary stone formation in a rat model of metabolic syndrome. **BJU International**, v. 106, n. 10, p. 1550–1554, 2010.

JALÓN MONZÓN, A. et al. Interpretación del estudio metabólico en la litiasis renal y su tratamiento. **Medicina de Familia. SEMERGEN**, v. 47, n. 1, p. 38–46, jan. 2021.

KAMPHUIS, G. M. et al. Method of alkalization and monitoring of urinary pH for prevention of recurrent uric acid urolithiasis: a systematic review. **Translational Andrology and Urology**, v. 8, n. S4, p. S448–S456, set. 2019.

KENNY, J.-E. S.; GOLDFARB, D. S. Update on the Pathophysiology and Management of Uric Acid Renal Stones. **Current Rheumatology Reports**, v. 12, n. 2, p. 125–129, abr. 2010.

KIM, S. C. et al. Stone formation is proportional to papillary surface coverage by Randall's plaque. **Journal of Urology**, v. 173, n. 1, p. 117–119, 2005.

KORKES, F.; HEILBERG, I. P. Costs for in hospital treatment of urinary lithiasis in the Brazilian public health system Custo do tratamento hospitalar da litíase urinária para o Sistema Único de Saúde brasileiro. v. 9, p. 518–522, 2011.

LEITE, E. G. DEFICIÊNCIA DA HIPOXANTINA-GUANINA FOSFORRIBOSIL TRANSFERASE E A SÍNDROME DE LESCH-NYHAN. p. 12, [s.d.].

LI, C.-C. et al. Uric acid stones increase the risk of chronic kidney disease. **Urolithiasis**, v. 46, n. 6, p. 543–547, nov. 2018.

MA, Q. et al. Uric acid stones, clinical manifestations and therapeutic considerations. **Postgraduate Medical Journal**, p. 1–5, 2018a.

MA, Q. et al. Uric acid stones, clinical manifestations and therapeutic considerations. **Postgraduate Medical Journal**, jul. 2018b.

MAALOUF, N. M. et al. Increased production and reduced urinary buffering of acid in uric acid stone formers is ameliorated by pioglitazone. **Kidney International**, v. 95, n. 5, p. 1262–1268, 2019.

- MAALOUF, N. M. et al. Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. p. 181–189, [s.d.].
- MAYANS, L. Nephrolithiasis. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 46, n. 2, p. 203–212, jun. 2019.
- MEHTA, T. H.; GOLDFARB, D. S. Uric Acid Stones and Hyperuricosuria. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 19, n. 6, p. 413–418, nov. 2012.
- MOE, O. W.; ABATE, N.; SAKHAE, K. Pathophysiology of uric acid nephrolithiasis. v. 31, p. 895–914, 2002.
- MOE, O. W.; PEARLE, M. S.; SAKHAE, K. Pharmacotherapy of urolithiasis : evidence from clinical trials. **Kidney International**, v. 79, n. 4, p. 385–392, 2010.
- MOORE, J. et al. Outcomes and rates of dissolution therapy for uric acid stones. **Journal of Nephrology**, v. 35, n. 2, p. 665–669, mar. 2022.
- MORAN, M. E. Uric acid stone disease. **Frontiers in Bioscience**, v. 8, n. 6, p. s1339-1355, 2003.
- MOSLI, H. A.; MOSLI, H. H. Increased Body Mass Index is Associated With Larger Renal Calculi. **Urology**, v. 80, n. 5, p. 974–979, nov. 2012.
- NASSIR, A. et al. The impact of stone composition on renal function. **Urology Annals**, v. 10, n. 2, p. 215, 2018.
- NEGRI, A. L. et al. Clinical and biochemical profile of patients with “pure” uric acid nephrolithiasis compared with “pure” calcium oxalate stone formers. **Urological Research**, v. 35, n. 5, p. 247–251, out. 2007.
- ONG, A. et al. Selection and Outcomes for Dissolution Therapy in Uric Acid Stones: A Systematic Review of Literature. **Current Urology Reports**, 20 abr. 2023.
- PAK, C. Y. C. et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. **Urology**, v. 61, n. 3, p. 523–527, mar. 2003.
- PIGNA, F. et al. Body Fat Content and Distribution and Urinary Risk Factors for Nephrolithiasis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 9, n. 1, p. 159–165, 7 jan. 2014.
- RAMIS, M. et al. Simple classification of renal calculi closely related to their micromorphology and etiology. v. 322, p. 29–36, 2002.
- RANDALL, A. BULLETIN OF THE NEW YORK ACADEMY OF MEDICINE RECENT ADVANCES IN KNOWLEDGE RELATING TO THE FORMATION, RECOGNITION AND TREATMENT OF KIDNEY CALCULI*. 1944.
- RANDALL, A.; PHILADELPHIA, P. A. **THE ORIGIN AND GROWTH OF RENAL CALCULI**. [s.l.: s.n.].
- SAKHAE, K. et al. Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. **Kidney International**, v. 24, n. 3, p. 348–352, set. 1983.

SAKHAE, K. et al. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. **Kidney International**, v. 62, n. 3, p. 971–979, set. 2002.

SAKHAE, K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. **Journal of Nephrology**, v. 27, n. 3, p. 241–245, 2014.

SCALES, C. D. et al. Prevalence of Kidney Stones in the United States. **European Urology**, v. 62, n. 1, p. 160–165, jul. 2012.

SICA, D. A.; SCHOOLWERTH, A. C. Part 1. Uric acid and losartan: **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 11, n. 5, p. 475–482, set. 2002.

SPATOLA, L. et al. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: insulin resistance in focus. **Metabolism**, v. 83, p. 225–233, jun. 2018.

TAYLOR, E. N.; CURHAN, G. C. Body Size and 24-Hour Urine Composition. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 48, n. 6, p. 905–915, dez. 2006.

TAYLOR, E. N.; STAMPFER, M. J.; CURHAN, G. C. Obesity, Weight Gain, and the Risk of Kidney Stones. p. 8, [s.d.].

TRINCHIERI, A.; MONTANARI, E. Biochemical and dietary factors of uric acid stone formation. **Urolithiasis**, v. 46, n. 2, p. 167–172, abr. 2018.

TSATURYAN, A. et al. Oral chemolysis is an effective, non-invasive therapy for urinary stones suspected of uric acid content. **Urolithiasis**, v. 48, n. 6, p. 501–507, dez. 2020.

WIEDERKEHR, M. R.; MOE, O. W. Uric Acid Nephrolithiasis : A Systemic Metabolic Disorder. p. 207–217, 2011.

WILCOX, W. R. et al. Solubility of uric acid and monosodium urate. **Medical & Biological Engineering**, v. 10, n. 4, p. 522–531, jul. 1972.

WORCESTER, E. M. et al. Renal Function in Patients With Nephrolithiasis. **Journal of Urology**, v. 176, n. 2, p. 600–603, ago. 2006.

WRIGHT, P. A. NITROGEN EXCRETION: THREE END PRODUCTS, MANY PHYSIOLOGICAL ROLES. p. 9, [s.d.].

XU, L. H. R. et al. Temporal Changes in Kidney Stone Composition and in Risk Factors Predisposing to Stone Formation. **Journal of Urology**, v. 197, n. 6, p. 1465–1471, 2017.

ZIEMBA, J. B.; MATLAGA, B. R. Epidemiology and economics of nephrolithiasis. **Investigative and Clinical Urology**, v. 58, n. 5, p. 299, 2017.

9) ANEXOS

A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido PERFIL METABÓLICO EM INDIVÍDUOS FORMADORES DE CÁLCULOS DE ÁCIDO ÚRICO

Pesquisador Responsável: Dra Tamara Cunha

Prezado (a) Paciente:

Seguem algumas informações importantes sobre essa pesquisa que você precisa saber:

Os rins filtram diariamente várias substâncias do sangue que são eliminadas na urina. Quando estas substâncias são eliminadas em uma quantidade maior do que a normal, podem aumentar a chance de formar cristais que ao crescerem e se juntarem uns aos outros podem formar os cálculos renais (pedras nos rins). Por outro lado, também existem substâncias eliminadas na urina que ajudam a proteger contra a formação dos cristais.

O Sr(a) possui cálculos formados por ácido úrico. Isto significa que a acidez da urina (urina muito ácida) está contribuindo para formação das pedras renais.

Para que o problema seja controlado o Sr(a) foi orientado a iniciar medidas de ajudam a elevar o pH da urina (combatendo a acidez). Dentre estas medidas o Sr(a) foi orientado a iniciar uso de Citrato de potássio, um medicamento via oral e também recebeu orientações para mudar na sua dieta com objetivo de melhorar a acidez da urina.

Nosso estudo tem por objetivo avaliar se estas medidas estão sendo efetivas no controle da acidez da sua urina e para isso medimos o pH da urina (com fitas ou com um aparelho em nosso ambulatório que se chama pHmetro).

Caso o Sr(a) for utilizar as fitas para medir o pH em casa, lhe daremos todas as instruções. Os resultados obtidos terão como benefício o seguimento rigoroso da sua doença com objetivo de aprimorar o seu tratamento.

Os materiais biológicos (sangue e urina) coletados serão prontamente descartados após análise dos mesmos, de acordo com as normas de segurança de descarte de material biológico hospitalar.

Os exames de sangue e urina serão realizados através de coleta ou entrega no laboratório central do hospital. A coleta de sangue será mediante punção de veia do antebraço, conforme coleta habitual de sangue periférico pelo laboratório central, seguida de compressão local por 2 minutos. Pode haver desconforto local no momento da coleta devido à introdução da agulha. A urina coletada durante 24 horas será feita pelo Sr.(a) no domicílio (iremos fornecer as instruções) e entregue ao laboratório no mesmo dia da coleta do sangue .

Serão também considerados no estudo os dados das consultas ambulatoriais, medicações em uso, seu peso e composição corporal. O Sr(a) terá acesso aos resultados de seus exames e seguirá seu acompanhamento normalmente em nosso ambulatório no HUCFF, que funciona às segundas feiras no turno da manhã na sala 145.

DIREITO DOS PARTICIPANTES:

- Todas as informações obtidas a seu respeito neste estudo, serão analisadas em conjunto com as de outros voluntários, não sendo divulgado a sua identificação ou de outros pacientes em nenhum momento.
- O(a) Sr(a). tem toda a liberdade de retirar o seu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento sem penalização alguma. Neste caso o(a) Sr(a). poderá continuar seu tratamento na Instituição sem problemas.
- O(a) Sr(a). tem a garantia de que todos os dados obtidos a seu respeito, assim como qualquer material coletado só serão utilizados neste estudo.

- Caso seja necessário, o(a) Sr(a). terá assistência permanente durante o estudo, ou mesmo após o término ou interrupção do estudo.
- O(a) Sr(a). não receberá nenhuma compensação financeira relacionada à sua participação neste estudo. Da mesma forma, o(a) Sr(a). não terá nenhuma despesa pessoal em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas.
- A qualquer momento, se for de seu interesse, o(a) Sr(a). poderá ter acesso a todas as informações obtidas a seu respeito neste estudo, ou a respeito dos resultados gerais do estudo.
- Quando o estudo for finalizado, o(a) Sr(a). será informado sobre os principais resultados e conclusões obtidas no estudo. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Tamara Cunha que pode ser encontrada no HUCFF, endereço R. Prof. Rodolpho Paulo Rocco 255, primeiro andar, sala 145, as segundas feiras pela manhã e pelo telefone 021 97288-3396. Esse termo foi elaborado em duas vias originais devidamente assinadas, sendo que uma ficará com o Sr(a) e a outra conosco. Todas as folhas devem ser rubricadas pelo Sr(a) e pelo pesquisador responsável.
- Se o Sr(a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUCFF – telefone (021) 3938-2480/ fax (021) 3938-2481/ endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco 255, 7 andar, ala E, Cidade Universitária, RJ, CEP 21941-913 de segundas as sextas de 8h as 16h.

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações sobre o estudo acima citado, que li ou que foram lidas para mim. Eu discuti com a Dra Tamara Cunha, e tive tempo adequado para refletir sobre minha decisão em participar desse estudo.

Concordo voluntariamente em participar desse estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento antes ou durante o mesmo, sem

penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido no meu atendimento nessa instituição.

Nome do participante da Pesquisa

Data: ___/___/___

Assinatura do participante da Pesquisa

Nome do Pesquisador Responsável

Data: ___/___/___

Assinatura do Pesquisador Responsável

B – Artigo para submissão**THE METABOLIC PROFILE OF INDIVIDUALS WITH URIC ACID STONES**

Authors: Fernanda Lima¹, João Paulo Zumack¹, Tamra da Silva Cunha¹, Maurilo Leite Jr¹

Authors affiliation:

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Division of Nephrology, Rio de Janeiro, Brazil.

Corresponding author:

Fernanda Lima Costa Brito, M.D

Master's student

Division of Internal Medicine

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255. Ilha do Fundão. Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Zip code: 21941-913

Phone: +55 21 39382836

nandalima.med@gmail.com.br

Abbreviations:

AUA – American Urological Association

HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

BMI – Body mass index

CKD – Chronic kidney disease

RRT – renal replacement therapy

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of uric acid nephrolithiasis has been increasing in recent decades, accounting for more than 10% of all kidney stones. The etiopathogenic mechanism of this type of stone is well established, invariably requiring an environment with a pH below 5.5 for development. Other factors that contribute to their formation are hyperuricosuria and low urine volume. The profile of uric acid stone-forming individuals is also well established in the literature, and includes individuals with obesity and diabetes mellitus.

Materials and methods: This was a prospective study of 47 participants with a uric acid stone-forming profile confirmed by morpho-constitutional and crystallographic analysis and changes in the biochemical profile after treatment by urine alkalinization.

Results: Of the 47 participants, 82% were overweight or obese, 62% were hypertensive, and 30% were diabetic. The recurrence rate before the study was 98%, requiring flexible ureterolithotripsy in 85% of cases and percutaneous nephrolithotripsy in 19%, which are invasive procedures. Stones larger than 10 mm were present in 59% of the cases. The relevant urinary changes included pHs < 5.5 in 100% of the participants, pHs < 5.0 in 40%, 65% with hypernatruria (), and 52% with hyperphosphaturia (), which corroborates inadequate dietary habits in these individuals. Hyperuricosuria was present in 19% of the studied sample. Urinary alkalinization with potassium citrate was performed in 89% of the sample and with sodium bicarbonate in 19%. A pH above 6.2 was detected in 62% of the sample on an outpatient visit, with only one individual having an excessively alkaline pH (above 7.0). Changes observed in the 24-hour urine test after treatment included phosphaturia (42%) and hypernatruria (27%), possibly due to poor dietary compliance. After treating individuals with hyperuricosuria with allopurinol, none showed evidence of the disorder at follow-up.

Conclusion: The high morbidity of uric acid nephrolithiasis demonstrates a deficiency in medical services that fail to treat a subtype of kidney stones that has a well-established dissolution therapy and an acquired, modifiable formation mechanism.

Keywords: 1. uric acid stones. 2. nephrolithiasis. 3. urinary alkalinization. 4. stone dissolution 5. crystallographic analysis 6. urinary crystallization

Introduction

Data up to the early 1990s indicated a prevalence of nephrolithiasis in men approximately twice as high as that in women (SCALES et al., 2012). However, more recent data point to a smaller difference due to an increase in the prevalence of kidney stones in women (ABUFARAJ et al., 2020). One of the factors implicated in the increase in the worldwide prevalence of kidney stones has been the increase in the prevalence of metabolic syndrome and obesity (ABUFARAJ et al., 2021). Data from the literature indicate a clear association between components of metabolic syndrome and an increased risk of developing kidney stones, especially uric acid stones (TAYLOR; STAMPFER; CURHAN, [s.d.]).

The estimated prevalence of uric acid stones varies by region. European data from Mediterranean countries indicate a prevalence of approximately 10% of the total stones analyzed (CICERELLO, 2018). These values are even higher in regions with a high intake of animal protein and a low intake of fruit and vegetables. Pakistani data point to 28% of all kidney stones analyzed (SAKHAEE, 2014)(MOE; ABATE; SAKHAEE, 2002). The proportion was up to 15% in Japan, 5% in Sweden, 25% in Germany, and 40% in Israel (MEHTA; GOLDFARB, 2012). In addition, some American data show an increase in the proportion of uric acid stones in relation to other types of stones, from 7% to 14% in the last three decades, occurring more commonly in older patients and those with higher body mass index (BMI) when compared to individuals with calcium oxalate stones (XU et al., 2017).

Uric acid stones have already been associated with overweight, diabetes mellitus, low urine volume, low urine pH, and hyperuricosuria (CICERELLO, 2018). More than half of uric acid stone-forming individuals are known to have diabetes mellitus or glucose intolerance, with 33% of diabetic stone-forming patients having uric acid stones (PAK et al., 2003). In addition, dietary factors

such as high intake of animal protein, which increases urine acidity, also contribute to kidney stone formation. According to the data from the literature, the most important factor determining the formation of this type of kidney stone is low urine pH, particularly pHs that are persistently below 5.5 (SAKHAEE et al., 2002). The pathophysiological relationship between these risk factors and the appearance of uric acid stones has been extensively investigated. The currently accepted explanation is that insulin increases renal ammoniogenesis from glutamine by stimulating the Na^+/H^+ exchanger (NHE3) in the proximal convoluted tubule (PCT) (IBA et al., 2010) (MAALOUF et al., [s.d.]). In addition, studies with non-diabetic and non-stone-forming participants demonstrated a direct relationship between acute hyperinsulinemia, increased urine pH, and temporary ammonia excretion (ABATE et al., 2004).

In insulin resistant environments, the urine pH decreases. In non-insulin resistant environments, such as the PCT, urine acidity is maintained at the expense of the NHE3, which forms an antiport at the expense of the gradient generated by the Na^+/K^+ ATPase pump located in the basolateral membrane. In addition, NH_3 (ammonia) is generated by the metabolism of glutamine into alpha-ketoglutarate, which returns to the Krebs Cycle. The NH_3 crosses the cell membrane by diffusion and binds to H^+ , generating NH_4^+ (ammonium), serving as a buffer to the urine pH. Moreover, the NBCe1 ($\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$) cotransporter is present in the apical membrane, the main mechanism for renal bicarbonate reabsorption, generating cellular influx of these substrates, which is another mechanism that helps regulate urine pH. The first two mechanisms are stimulated by insulin, both the NHE3 exchanger and cellular glutamine metabolism, with the latter also being closely linked to the insulin receptor IRS-2 (insulin receptor substrate 2) (MOE; ABATE; SAKHAEE, 2002; SPATOLA et al., 2018).

Therefore, in situations of insulin resistance, the antiport of Na^+/H^+ is inhibited, as is glutamine metabolism in the generation of NH_3 , and thus NH_4^+ (SPATOLA et al., 2018). This ultimately leads to increased intraluminal H^+ and decreased urine pH.

It has also been shown that an increase in free fatty acids is responsible for this defective ammoniogenesis in the PCT, a result of the lipotoxicity caused by

the accumulation of lipids in the PCT, which occurs in situations of insulin resistance and metabolic syndrome. This phenomenon was called "renal steatosis" by Bobulescu et al. Free fatty acids enter the intracellular environment carried by albumin, and in excess overloads the mitochondrial mechanisms of its degradation, causing cellular stress (BOBULESCU, 2010). This defect in ammoniogenesis was also demonstrated in animal models and cell cultures, in which a reduction in NHE3 exchanger activity was observed, explaining urine acidity (BOBULESCU et al., 2008)(BOBULESCU et al., 2009). Additionally, the transporter responsible for uric acid reabsorption in the PCT has reduced functioning in states of insulin resistance, increasing its intraluminal concentration, which favors the formation of uric acid stones (SPATOLA et al., 2018). In summary, the most accepted hypothesis, therefore, is that individuals with insulin resistance have impaired ammoniogenesis and the urine pH becomes more acidic, predisposing to the formation of uric acid stones (HESS, 2006) (IBA et al., 2010) (HESS, 2012). Several papers have demonstrated an inverse relationship between urine pH and BMI. Most have shown a direct relationship between urine acidity and BMI, while others have been able to correlate obesity and increased uric acid supersaturation in obese individuals, just as increased excretion of oxalate, calcium, and sodium has been demonstrated to be directly related to BMI (TAYLOR; CURHAN, 2006). However, calcium oxalate supersaturation is not increased in these individuals, leading to the belief that the increased risk of lithiasis in obese individuals is due to low urine pH and the risk of uric acid stones (TAYLOR; CURHAN, 2006). This relationship is more evident in individuals under the age of 60 (DAUDON; LACOUR; JUNGERS, 2006).

BMI also appears to be related to the size of kidney stones. A study with a sample of obese and overweight individuals with uric acid stones showed an increase in stone size, which included stones larger than 1 cm and staghorn stones (MOSLI; MOSLI, 2012).The determining factor for the risk of uric acid stones is high adiposity and the volume of fat mass. Knowing the limitations of BMI in quantifying this aspect, Pigna et al. published a study in 2014 that demonstrated a direct relationship between urinary supersaturation of uric acid, the percentage and amount of total fat, and between trunk fat and low urine pH

in these individuals (PIGNA et al., 2014). Uric acid is a weak acid; therefore, its dissociation constant (pKa) is 5.5, and is 5.35 at 37 °C, the temperature of urine. The base formed by the dissociation of uric acid and urate is more soluble. Its solubility changes in aqueous media for urine by the action of other cations. At a pH of 5.35, 200 mg/L of uric acid is soluble before it becomes supersaturated, while at a pH of 6.5, 1,200 mg/L can be present in urine without exceeding its solubility (CICERELLO, 2018)(MAALOUF et al., [s.d.]). Although the urine pH determines the equilibrium between uric acid and urate, the solubility of the latter is not infinite; it is determined by the cationic environment in which it is found. It is known that sodium urate is more soluble than potassium urate (WILCOX et al., 1972). However, urinary alkalinization with potassium citrate or sodium citrate were compared and the same treatment efficacy was observed, but sodium citrate was also shown to increase the risk of calcium-dependent kidney stones (SAKHAEE et al., 1983).

The current pharmacological treatment of uric acid stones includes potassium citrate at an initial dose of 40 mEq/day, which can vary according to individual conditions identified during consultation and can be titrated to achieve a target pH greater than or equal to 6.2, and less than 7.0, to avoid a risk zone for calcium phosphate stones. In addition, allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor, is indicated for patients with hyperuricemia at a dose of 300 mg/day, women with uricosuria at a dose greater than 750 mg/day, and men with uricosuria at a dose greater than 800 mg/day, even after recommended lifestyle improvements. There are no randomized trials with the outcomes of urine alkalinization with sodium bicarbonate (MOE; PEARLE; SAKHAEE, 2010).

Few papers exist in the literature showing the effectiveness of uric acid stone treatment, and rare papers specifically show patient-documented home urine pH monitoring during alkalinization treatment guided by the results. The only meta-analysis on the subject, published in 2019, revealed the heterogeneity of papers regarding patient follow-up and urine pH measurement, with the majority being long interval measurements using paper pH strips. Even scarcer are the papers with home urine pH measurement (KAMPHUIS et al., 2019).

New evidence has suggested treatment with thiazolidinedione, a PPAR gamma agonist. Studies with experimental rat models for diabetes mellitus

showed an increase in urine pH after 4 weeks of pioglitazone administration, without altering citraturia (IBA et al., 2010). Groups of uric acid stone-forming individuals showed an increase in citraturia, titratable acidity, and urine pH, and an increase in urine pH was observed in humans after a short period of pioglitazone use in a controlled diet clinical trial (MAALOUF et al., 2019). The experimental model that supported this hypothesis arose when diabetic rats were treated with thiazolidinedione and there was increased NHE3 (Na⁺/H⁺) exchanger activity in the brush border of rats, reduced renal fat, and increased urine pH (BOBULESCU et al., 2009).

For this reason, some groups have been designing therapeutic possibilities using pioglitazone, an insulin sensitizing pharmacological treatment, which is a new horizon for uric acid stone treatment (LI et al., 2018). However, research is still lacking on whether higher doses or longer treatments alter clinical outcomes, such as stone recurrence.

The main objective of this study was to characterize the clinical-laboratory profile of individuals with pure uric acid stones who were not undergoing treatment and with a diagnosis confirmed by crystallographic analysis of renal stones. These individuals were selected from the Renal Lithiasis Outpatient Clinic of HUCFF/UFRJ. The secondary objectives were to observe possible changes in the metabolic profile and urine pH and to analyze urine crystallization promoters and inhibitors after individualized urinary alkalinization treatment.

Materials and Methods

This prospective study was conducted with participants with a confirmed diagnosis of uric acid lithiasis and an indication to start clinical treatment with urinary alkalinization.

Patients were selected from the Renal Lithiasis Outpatient Clinic of the Department of Nephrology – UFRJ, located at the HUCFF, on Monday mornings in room 145 from March 2018 to June 2021. We selected adult patients, of both sexes, with a diagnosis of uric acid lithiasis confirmed by crystallographic analysis of stones eliminated spontaneously or after surgical intervention and

who were evaluated by a urologist and had no indication for surgical intervention at the time of entry into the study.

Individuals with non-pure uric acid stones (mixed forms), active cancer, chronic lung disease, untreated urinary tract infection, or on medications that interfere with lithogenic parameters, determined in 24-hour urine, were excluded. Initially, individuals with pure uric acid lithiasis were recruited, all of them untreated and from any nephrological outpatient follow-up for determination of the clinical-laboratory profile. Post-treatment follow-up data were obtained for a subgroup of patients.

The whole kidney stones, or their fragments, collected during previous surgeries or eliminated spontaneously were sent for crystallographic analysis, and the diagnosis of uric acid lithiasis was established.

The first stage of material analysis was stereoscopy performed by a nephrologist with specialized training, using a stereoscope (Opton model TNG 01B, Germany) to assess nucleation and growth. In the second stage, sample analysis, the material was analyzed by infrared spectroscopy using a spectrometer (model Alpha FT-IR Bruker, Germany).

All the participants received nutritional guidance on the appropriate dietary measures for their condition, according to the routine used in outpatient care. They were treated with potassium citrate at a dose of 40 mEq/day (divided into 2 doses of 20 mEq, one each in the morning and evening) and given high-definition tapes to measure their urine pH twice daily at home (on awakening and before bedtime) and record the results in a diary. When the urine pH was below 6.2 in the morning urine, they were instructed to take a 20 mEq dose of potassium citrate at noon, keeping the scheduled evening dose. If at any time the urine pH was higher than 7.0, they omitted the next dose of 20 mEq of potassium citrate. They were instructed to record all pH measurements in a diary, so the dose would be reassessed in the routine monthly visit based on the diary. Urine pH was also measured monthly with an ambulatory pH meter.

Patients with contraindications to alkalinization with citrate, or who did not tolerate side effects, received an initial dose of 1.2 g/day of sodium bicarbonate, and the dose was titrated according to urine pH. Microessential (https://www.microessentiallab.com/Category/132_1/pH.20_Paper.as px) high-

definition strips were used for urine pH measurement. They are already widely used in the care of these patients in the USA.

The patients' specimens underwent laboratory analysis, with collection of fasting blood samples and 24-hour urine samples under usual diet before starting treatment. This is done routinely in the follow-up of renal lithiasis patients in our central laboratory.

For the blood sample, the following parameters were measured: creatinine, urea, potassium, uric acid, calcium, bicarbonate, and total cholesterol and fractions. For the 24-hour urine the following were measured: volume, creatinine, calcium, uric acid, sodium, potassium, phosphorus, citrate, oxalate, magnesium, and urea. These are the usual analyses done in patients with renal lithiasis.

All the study participants were evaluated in a consultation for weight, height, age, sex, number of episodes of nephrolithiasis, previous surgeries, usual medications, and blood pressure. Body composition was assessed through bioimpedance (Onrom equipment model HBF-514C) in the subgroup in which it was possible to obtain this data. An initial imaging exam (non-contrast computed tomography of the abdomen and pelvis or ultrasound of the urinary tract) was also performed to ascertain stone numbers and sizes. The participants followed pharmacological treatment regimens and received nutritional guidance to drink 30 ml/kg/day of liquids, eat up to 6 g of kitchen salt daily, and maintain a normoprotein diet. Those with indications were prescribed allopurinol at a dose of 300 mg/day. Guidance was given to adjust the alkali dose according to the measured urine pH. Those who could not tolerate the dose of potassium citrate due to side effects, or those who had contraindications, had their treatment changed to sodium bicarbonate.

Descriptive statistical analysis was performed and continuous variables were reported as means and standard deviations, while categorical variables were expressed as percentages. Paired t-tests were performed for paired results from the same sample to obtain the *P* values. This study was approved by the Research Ethics Committee (CEP) of HUCFF/UFRJ.

Results

Table 1 shows the characteristics of the participants, including a mean age of 57 ± 11 years; the ratio of males to females in the sample was 4:1. Hypertensive individuals constituted 62% of the sample, diabetics 30%, those with dyslipidemia 62%, and those with chronic kidney disease 28%. The mean BMI was 30.01 ± 5.96 m²/kg, and the proportion of overweight or obese individuals was 82%. Hyperuricemia (> 7 mg/dL in men and > 6 mg/dL in women) was observed in 23%. Stone recurrence in the past was reported by 98%, and a history of recurrent urinary tract infections and gastrointestinal tract changes were present in only 4% and 6%, respectively. One individual, representing 2% of the sample, had previously undergone renal replacement therapy (RRT) for complications of uric acid lithiasis.

Regarding the urological data of the participants shown in Table 2, 59% had stones > 10 mm, and only 9% had no stones ("stone free") during data collection. Most (93%) had unilateral stones. Most (85%) underwent flexible ureterorenolithotripsy, while 15% underwent percutaneous nephrolithotomy, and 6% had postoperative sepsis. Spontaneous stone elimination was reported by 62%.

Table 3 shows biochemical data from 46 participants. The mean glomerular filtration rate (GFR) was 71.86 ± 20.24 mL/min/1.73m², the mean blood glucose was 113.28 ± 37.03 mg/dL, and the mean HbA1C was $6.11 \pm 0.86\%$. Mean uricemia was 6.06 ± 1.61 mg/dL and mean triglyceridemia was 237.30 ± 72.22 , with a maximum value of 1,336 mg/dL.

The results of the analysis of the 24-hour urine samples before alkalinization treatment are shown in Tables 4 and 5. The mean urine pH was 5.08 ± 0.21 , with 100% of the participants having a urine pH < 5.5 , and 40% having a pH below 5.0. As shown in Figure 1, alkalinization therapy was very effective in all the patients, with effective urine pH attainment ($p < 0.001$). In addition to reducing the risk of stone formation, the achieved pH was sufficient to dissolve the stones. The mean natriuria of 43 participants was 183.18 ± 76.49 mEq/24h, and hypernatriuria (> 150 mEq/24h) was present in 65% of this sample. An altered calcium/citrate ratio (> 0.25 mg/mg) was found in 29% of 35

participants. A mean uricosuria of 599.66 ± 282.19 mg/dL is still evident in these tables, and hyperuricosuria (> 750 mg/24h in women and > 800 mg/24h in men) was present in 19% of the sample of 43 participants. In addition, the mean phosphaturia was 814.9 ± 256.19 mg/dL, with hyperphosphaturia, considered to be above 800 mg/24h, found in 52% of 42 participants.

Tables 6 and 7 show the results of urine biochemistry analysis of 35 participants after urinary alkalinization. The mean time between collections was 110 ± 78 days. The mean urinary pH was 6.23 ± 0.55 ; 62% had pHs > 6.2 and only one had a pH > 7.0 , representing 3% of the sample.

The most significant changes in 24h urine after alkalinization were natriuria, phosphaturia, and uricosuria. Hypermatriuria was still observed in 27% of the participants after treatment, and the mean natriuria was 200.06 ± 84.76 mEq/L. Hyperphosphatemia, meanwhile, was also still present in 42%, with the mean being 745.88 ± 244.77 mg/dL. Meanwhile, hyperuricosuria was not present in any of the samples, the mean being 495.30 ± 161.25 mg/dL.

The patients received alkalinization therapy, most receiving potassium citrate (89%, 41 patients), with 19% (nine patients) receiving sodium bicarbonate either because of contraindications or intolerance to potassium citrate. It should be noted that four patients required double alkalinization to obtain a satisfactory pH.

Discussion

This study aimed to characterize the metabolic and clinical profile of lithiasic individuals with pure uric acid stones. It was observed that 100% of the individuals had pHs below 5.5, with 40% having pHs < 5.0 , which are very low urinary pH levels; only 19% had hyperuricosuria and 23% hyperuricemia.

We observed a high proportion of overweight and obese individuals, as previously demonstrated in the literature, with a mean BMI of 30.01 ± 5.96 kg/m². There was a relatively low proportion of diabetic individuals, accounting for 30% of the sample and with a mean blood glucose of 113.28 ± 37.03 mg/dL and mean HbA1C of $6.11 \pm 0.86\%$. In addition, we had a large proportion of individuals with

chronic kidney disease. Our sample also included individuals with very high stone recurrence (98%) at the time of study entry.

The biochemical analysis of the 24-hour urine showed that the most frequent disorders were hypernatruria and hyperphosphaturia, accounting for 62% and 52% of the sample, respectively. This is compatible with dietary habits of high sodium and animal protein intake, which can be expected among individuals with untreated metabolic syndrome.

Trinchieri et al., in 2018, compared biochemical and dietary profiles between pure and mixed uric acid stone formers. We obtained similar epidemiological profile values in the 4:1 ratio between men and women and the mean age of stone onset (57 ± 11 years versus 54.1 ± 13.9) (TRINCHIERI; MONTANARI, 2018). Furthermore, in that study the mean urinary pH in pure uric acid stone forming patients was 5.57 ± 0.58 , higher than the 5.08 ± 0.21 found in our study. Our sample had 40% of individuals with a pH lower than 5.0, a fact that certainly contributed to this result. In that study, the mean BMI in those individuals was lower than that found in our sample (26.3 ± 3.6 versus 30.01 ± 5.96 kg/m²), compatible with the higher urinary acidity that we found.

Negri et al. compared the clinical and biochemical profile between uric acid and calcium oxalate stone formers, with results comparable to those found in this study. They found that uric acid stone formers had higher natriuria and phosphaturia than OxCa formers, with mean values of 207.2 ± 70.9 mg and 954.3 ± 303.2 mg, respectively. In addition, it was noted that 84% of the patients had a BMI greater than 25 kg/m². The mean urinary pH was 5.17 ± 0.2 , similar to that found in our study, and lower when compared to OxCa formers. The mean uricemia of 6.26 ± 1.43 mg/dl was also higher than that of the OxCa formers and similar to that found in our group, 6.06 ± 1.61 mg/dL (NEGRI et al., 2007).

Regarding hypertriglyceridemia, a study led by Sakhaee et al compared 18 individuals with pure uric acid stones with control groups with OxCa and mixed stones. They found significantly higher hypertriglyceridemia in this group compared to the control group, with values of 299 ± 223 mg/dL (SAKHAEE et al., 2002). Our value was 237.30 ± 72.22 mg/dL, lower than that found in the literature, but above normal values and therefore compatible with a strong profile of untreated metabolic syndrome.

Daudon et al., in 2018, evaluated the recurrence rates of renal stones according to the analysis and classification of stones. Their study of 1,070 participants forming pure uric acid stones found that this type of stone is more recurrent than the average (51.6% versus 42.7%, $p < 0.001$) (DAUDON et al., 2018). We found a rather high recurrence rate of 98% in the participants in our smaller sample study, possibly due to selection bias or waiting time in the healthcare system queue, as this was a sampling of patients referred to a quaternary hospital for investigation and follow-up.

Nephrolithiasis is a well-established risk factor for CKD. There are some papers in the literature that suggest that individuals with uric acid lithiasis have higher risk and lower GFR compared to those with other types of stones (WORCESTER et al., 2006). In one of them, in a group of 46 participants, 50% had a GFR < 60 mL/min/1.73m², with a mean GFR of 62.1 ± 27.9 mL/min/1.73m², remembering that our sample had a mean GFR of 71.86 ± 20.24 mL/min/1.73m², with 28% with < 60 mL/min/1.73m² (NASSIR et al., 2018) This was also observed by another group in a retrospective single-center study, which found the same relationship between CKD and uric acid lithiasis, where multivariate analysis found an odds ratio (OR) of 2.86 for worse prognosis on GFR in individuals with uric acid stones (LI et al., 2018). These data could be explained by the common risk factors for CKD and urine lithiasis, such as diabetes and obesity, and also help to highlight that the formation of uric acid stones is a warning sign that requires prompt control of these risk factors.

There are a few papers in the literature evaluating the follow-up of individuals with uric acid lithiasis after oral dissolution therapy, but most have low patient numbers and short follow-up (6-12 weeks) and have evaluated only the dissolution rate of the stones, without considering biochemical analysis (GRIDLEY et al., 2019). As recently as 2019, an American group in Florida led by Canales et al. published a retrospective, single-center, non-randomized study that compared recurrence rate and urinary biochemistry pre- and post-treatment in treatment adherent and non-adherent individuals (CANALES et al., 2019). In this study, 28 adherent and 25 non-adherent individuals were compared and it was found that although they had no difference in recurrence, adherent individuals had recurrences with smaller stones and were 28% less likely to

require surgical intervention compared to non-adherents. Regarding pre- and post-urinary biochemistry, no relevant changes were observed, other than an increase in calcinuria in patients who were adherent to potassium citrate and the absence of statistical significance in the variation of urinary pH.

Regarding the results observed in our study after dissolution therapy, only one patient was found with a pH persistently above the desired pH for treatment. Figure 1 shows the pH increase after the beginning of therapy, with a strong tendency to rise ($p < 0.001$). The mean pH was 6.23 ± 0.55 , which was on target for dissolution, with 62% of the patients with pH adequately above 6.2. In the 24-hour urine findings, it is evident that treatment with a xanthine oxidase inhibitor and dietary guidelines were successful, with all patients having normal uricosuria at follow-up. However, it is noteworthy that these patients had excessively high natriuria, with a higher mean than that before treatment (200.06 ± 84.76 mg/dL versus 183.18 ± 76.49 mg/dL), but fewer individuals had hypernatriuria (27% versus 65%). This observation can be explained by the individuals who took sodium bicarbonate in significant doses to reach the proper pH, as they constituted 19% of the sample. Regarding documented hyperphosphaturia, it was still observed in 42% of treated individuals, which may indicate low dietary compliance.

The urological data of these participants were obtained upon entry into the study, and most individuals had unilateral stones > 10 mm, with only 9% being without stones ("stone free") during data collection. Spontaneous stone elimination was reported by 62% of the participants. The high recurrence rate in the sample (98%) corroborates the finding that the stones are rapidly formed. Moreover, the considerable number of cases requiring urological intervention is striking, with 85% requiring ureterorenolithotripsy, and 19% requiring more invasive interventions, such as percutaneous nephrolithotomy. Moreover, 6% of the sample had postoperative sepsis, demonstrating the high morbidity to which these patients are exposed. It is evident that uric acid lithiasis is an avoidable condition because it has acquired and modifiable formation mechanisms.

Conclusion

The study revealed the clinical-laboratory profile of a sample of individuals with pure uric acid lithiasis, confirmed by crystallographic analysis, who had never been treated, and documented changes that occurred after urinary alkalinization treatment.

In the sample of selected individuals, the high recurrence rate of this type of stone; the high number of surgical procedures, including percutaneous and invasive procedures; and the high prevalence of post-surgical complications, was evident. The participants were mostly overweight or obese, hypertensive, diabetic, and dyslipidemic. Initial urinary biochemistry corroborated non-ideal eating habits, with an emphasis on hypernatruria, hyperphosphaturia, and a urine pH lower than 5.5 in all individuals, while the follow-up demonstrated the success of the alkalinization treatment, with a *P* value denoting statistical significance and improvement in urinary indices in general.

This high morbidity demonstrates a deficiency in medical services that fail to treat a subtype of stones that has well established dissolution therapies and a formation mechanism that is acquired and modifiable. Moreover, its late diagnosis can lead to serious renal consequences, such as evolution to CKD, as well as a high morbidity with an evolution to septic conditions with high mortality that is not rare.

Moreover, as crystallographic analysis of kidney stones is not yet part of the widely available services for the great majority of the Brazilian population, many stones are not diagnosed and are, therefore, inadequately treated. In Brazil, uric acid lithiasis is possibly underdiagnosed and not optimally treated, since hyperuricosuria and hyperuricemia are not laboratory results found in most patients with uric acid lithiasis.

Uric acid lithiasis is, therefore, a metric of one's health status. Healthcare professionals should be aware of this type of stone, which represents a warning for better control of metabolic syndrome and its consequences.

Tables and Figures

Table 1: Participant characteristics

	TOTAL (N = 47)
Age (years)	57± 11
Sex Female / Male, n (%)	10 (21%) / 37 (79%)
BMI (kg/m ²)	30.01± 5.96 [‡]
Overweight and obesity, n (%)	27 (82%) [‡]
DM, n (%)	14 (30%)
SAH, n (%)	29 (62%)
Hyperuricemia*, n (%)	11 (23%)
Dyslipidemia, n (%)	29 (62%)
CKD*, n (%)	13 (28%)
Recurrent UTI, n (%)	2 (4%)
Recurrence, n (%)	46 (98%)
Previous hemodialysis, n (%)	1 (2%)

X±SD

BMI: Body Mass Index; DM: Diabetes Mellitus; SAH: systemic arterial hypertension; CKD: chronic kidney disease; UTI: urinary tract infection

*CKD-EPI < 60 mL/min/1.73m²

*Hyperuricemia: > 7 mg/dL (men) and > 6 mg/dL (women)

** Changes in gastrointestinal tract: resections or bypass

‡ Data from 33 study participants

Table 2. Urological data and surgical complications

	TOTAL (N = 47)
Unilateral/bilateral stones, n (%)	43 (93%) / 3 (7%)
Stone free, n (%)	4 (9%) [‡]
Stones < 5 mm, n (%)	10 (22%) [‡]
Stones 5 - 10 mm, n (%)	5 (11%) [‡]
Stones > 10 mm, n (%)	27 (59%) [‡]
PCNL, n (%)	9 (19%)
URL, n (%)	40 (85%)
Postoperative sepsis, n (%)	3 (6%)
Spontaneous elimination, n (%)	29 (62%)

‡ Data from 46 research participants

PCNL: percutaneous nephrolithotomy

URL: flexible ureterorenolithotripsy

Table 3: Serum biochemistry data of uric acid stone-forming participants

TOTAL (N = 46)	
Creatinine (mg/dL)	1.22± 0.36
Glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m ²)	71.86± 20.24
Blood glucose (mg/dL)	113.28± 37.03 [‡]
Bicarbonate / Alkaline reserve	27.66± 3.77 [†]
Urea (mg/dL)	45.48± 12.49 [¶]
Uric acid (mg/dL)	6.06± 1.61 [*]
Triglycerides (mg/dL)	237.30± 2.22 ^{**}
Total Cholesterol (mg/dL)	227.42± 4.51 ^{***}
HbA1C (%)	6.11± 0.86 ^{****}

X±SD

[‡] Data from 38 research participants

[†] Data referring to 37 research participants

[¶] Data referring to 39 research participants

^{*} Data from 41 research participants

^{**} Data referring to 33 research participants

^{***} Data referring to 35 research participants

^{****} Data from 36 research participants

Table 4: Metabolic profile of 24-hour urine in uric acid stone-forming participants before urinary alkalization

	TOTAL (N = 47)
Urine volume (mL)	1874.54± 682.21‡
pH	5.08± 0.21
Creatinine (mg/24h)	1500.16± 500.61†
Calcium (mg/24h)	111.22± 120.53†
Citrate (mg/24h)	525.46± 271.34*
Oxalate (mg/24h)	19.24± 16.02*
Sodium (mEq/24h)	183.18± 76.49†
Potassium (mEq/24h)	61.56± 28.11†
Urea (g/24h)	22.08± 17.02†
Magnesium (mg/24h)	79.96± 35.59†
Uric acid (mg/24h)	599.66± 282.19†
Phosphorus (mg/24h)	808.42± 256.37¶
Calcium/citrate ratio (mg/mg)	0.26± 0.21**

X±SD

‡ Data referring to 44 research participants

† Data referring to 43 research participants

¶ Data referring to 42 research participants

* Data from 41 research participants

** Data referring to 35 research participants

Table 5: Frequency of metabolic changes in the 24-hour urine of uric acid stone-forming participants fasting pH, before urinary alkalinization

	TOTAL (N = 47)
Hypercalciuria (> 250 mg, > 4 mg/kg or > 150 mg/g), n (%)	5 (12%) ‡
Hypercalciuria with hypernatruria (> 150 mEq/24h), n (%)	3 (7%) ¶
Hypernatruria (> 150 mEq/24h), n (%)	28 (65%) ‡
Hypocitraturia (< 320 mg/24h), n (%)	8 (20%) †
Hypercalciuria and hypocitraturia, n (%)	3 (8%) †
Calcium/citrate ratio > 0.25 mg/mg, n (%)	10 (29%) *
Hyperuricosuria (> 750 mg/24h (women)/> 800 mg/24h (men)), n	8 (19%) ‡ (%)
Hyperphosphaturia (> 800 mg/24h)	22 (52%) ¶
pH < 5.5	47 (100%)
pHu < 5.0	19 (40%)

‡ Data referring to 43 research participants

¶ Data referring to 42 research participants

† Data from 41 research participants

*Data referring to 35 research participants

Table 6: Metabolic profile of 24-hour urine in uric acid stone-forming participants after urinary alkalinization

	TOTAL (N = 35)
Urine volume (mL)	1987± 560‡
pH	6.23± 0.55
Creatinine (mg/24h)	1521.45± 446.96‡
Calcium (mg/24h)	119.59± 70.29‡
Citrate (mg/24h)	584.31± 175.81†
Oxalate (mg/24h)	14.64± 5.76†
Sodium (mEq/24h)	200.06± 84.76‡
Potassium (mEq/24h)	81.98± 27.95†
Urea (g/24h)	22.74± 12.05‡
Magnesium (mg/24h)	80.25± 26.93‡
Uric acid (mg/24h)	495.30± 161.25‡
Phosphorus (mg/24h)	745.88± 244.77‡
Calcium/citrate ratio (mg/mg)	0.22± 0.17†
Time between exams (days)	110± 78‡

X±SD

‡ Data from 33 research participants

† Data from 32 research participants

Table 7 Frequency of metabolic changes in the 24-hour urine of uric acid stone-forming participants, and fasting pH, after urinary alkalinization

	TOTAL (N = 35)
Hypercalciuria (> 250 mg, > 4 mg/kg or > 150 mg/g), n (%)	3 (9%) ‡
Hypercalciuria with hypernatriuria (> 150 mEq/24h), n (%)	3 (9%) ‡
Hypernatriuria (150 mEq/24h), n (%)	9 (27%) ‡
Hypocitraturia (< 320 mg/24h), n (%)	3 (9%) †
Hypercalciuria and hypocitraturia, n (%)	0 (0%) †
Calcium/citrate ratio > 0.25 mg/mg, n (%)	9 (28%) †
Hyperuricosuria (> 750 mg/24h (women)/> 800 mg/24h (men)), n (%)	0 (0%) ‡
Hyperphosphaturia (> 800 mg/24h)	14 (42%) ‡
pH > 6.2	22 (63%)
pH > 7.0	1 (3%)

‡ Data from 33 research participants

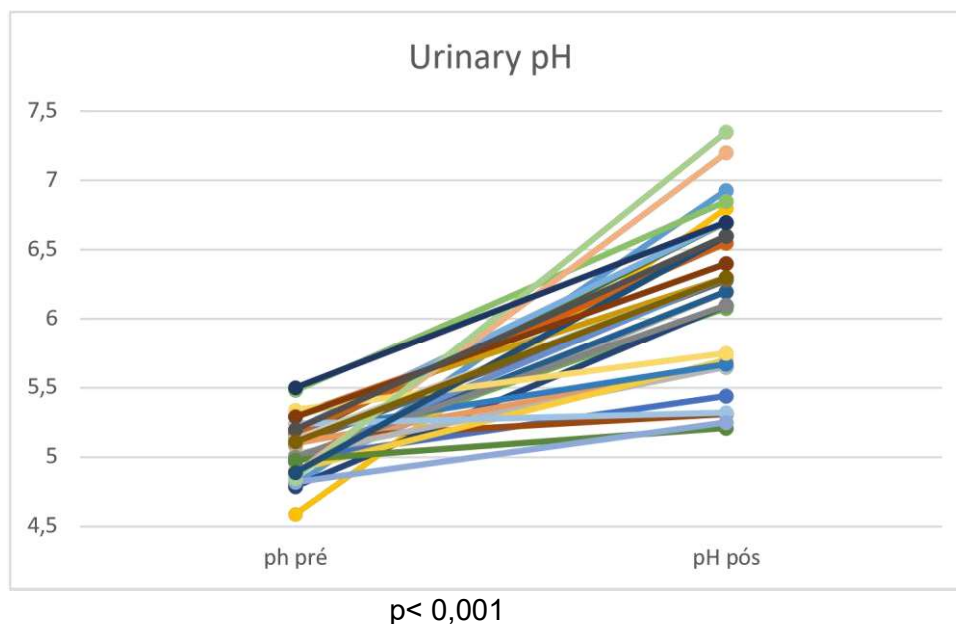
† Data from 32 research participants

Table 8: Data on alkalinization treatments

	TOTAL (N = 46)
Potassium citrate	41 (89%)
Sodium bicarbonate	9 (19%)

‡ 4 participants used potassium citrate and sodium bicarbonate to reach the target pH for stone dissolution

Figure 1: Evolution of pH according to urinary alkalinization therapy.



References

ABATE, N. et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: Novel features of renal manifestation of insulin resistance. **Kidney International**, v. 65, p. 386–392, 2004.

ABUFARAJ, M. et al. Prevalence and Trends in Kidney Stone Among Adults in the USA: Analyses of National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2018 Data. **European Urology Focus**, p. S2405456920302248, set. 2020.

ABUFARAJ, M. et al. Association Between Body Fat Mass and Kidney Stones in US Adults: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 2011–2018. **European Urology Focus**, p. S2405456921000675, mar. 2021.

BOBULESCU, I. A. et al. Effect of renal lipid accumulation on proximal tubule Na^+ / H^+ exchange and ammonium secretion. v. 8856, p. 1315–1322, 2008.

BOBULESCU, I. A. et al. Reduction of renal triglyceride accumulation : effects on proximal tubule Na^+ / H^+ exchange and urinary acidification. p. 1419–1427, 2009.

BOBULESCU, I. A. Renal lipid metabolism and lipotoxicity: **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 19, n. 4, p. 393–402, jul. 2010.

CAMERON, M. A. et al. Circadian variation in urine pH and uric acid nephrolithiasis risk. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 22, n. 8, p. 2375–2378, ago. 2007.

CANALES, B. K. et al. Long-term Recurrence Rates in Uric Acid Stone Formers With or Without Medical Management. **Urology**, v. 131, p. 46–52, set. 2019.

CHEN, Z.; PROSPERI, M.; BIRD, V. Y. Prevalence of kidney stones in the USA: The National Health and Nutrition Evaluation Survey. **Journal of Clinical Urology**, v. 12, n. 4, p. 296–302, jul. 2019.

CICERELLO, E. Uric acid nephrolithiasis: An update. **Urologia**, v. 85, n. 3, p. 93–98, 2018.

CICERELLO, E. et al. Changing in gender prevalence of nephrolithiasis. **Urologia Journal**, v. 88, n. 2, p. 90–93, maio 2021.

CLOUTIER, J. et al. Kidney stone analysis: “Give me your stone, I will tell you who you are!” **World Journal of Urology**, v. 33, n. 2, p. 157–169, fev. 2015.

DAUDON, M. et al. Recurrence rates of urinary calculi according to stone composition and morphology. **Urolithiasis**, v. 46, n. 5, p. 459–470, out. 2018.

DAUDON, M. et al. Urinary Calculi: Review of Classification Methods and Correlations with Etiology. p. 27, [s.d.].

DAUDON, M.; LACOUR, B.; JUNGERS, P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. **Urological Research**, v. 34, n. 3, p. 193–199, jun. 2006.

ENOMOTO, A. et al. Molecular identification of a renal urate–anion exchanger that regulates blood urate levels. **Nature**, v. 417, n. 6887, p. 447–452, maio 2002.

EVAN, A. P. et al. Randall’s plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. **Journal of Clinical Investigation**, v. 111, n. 5, p. 607–616, 1 mar. 2003.

EVAN, A. P. et al. Mechanisms of human kidney stone formation. **Urolithiasis**, v. 43, n. S1, p. 19–32, jan. 2015.

GRIDLEY, C. M. et al. Medical dissolution therapy for the treatment of uric acid nephrolithiasis. **World Journal of Urology**, v. 37, n. 11, p. 2509–2515, 2019.

HESS, B. Acid–base metabolism: implications for kidney stone formation. **Urological Research**, v. 34, n. 2, p. 134–138, abr. 2006.

HESS, B. Metabolic syndrome, obesity and kidney stones. **Arab Journal of Urology**, v. 10, n. 3, p. 258–264, set. 2012.

IBA, A. et al. Insulin resistance increases the risk of urinary stone formation in a rat model of metabolic syndrome. **BJU International**, v. 106, n. 10, p. 1550–1554, 2010.

JALÓN MONZÓN, A. et al. Interpretación del estudio metabólico en la litiasis renal y su tratamiento. **Medicina de Familia. SEMERGEN**, v. 47, n. 1, p. 38–46, jan. 2021.

KAMPHUIS, G. M. et al. Method of alkalization and monitoring of urinary pH for prevention of recurrent uric acid urolithiasis: a systematic review. **Translational Andrology and Urology**, v. 8, n. S4, p. S448–S456, set. 2019.

KENNY, J.-E. S.; GOLDFARB, D. S. Update on the Pathophysiology and Management of Uric Acid Renal Stones. **Current Rheumatology Reports**, v. 12, n. 2, p. 125–129, abr. 2010.

KIM, S. C. et al. Stone formation is proportional to papillary surface coverage by Randall's plaque. **Journal of Urology**, v. 173, n. 1, p. 117–119, 2005.

KORKES, F.; HEILBERG, I. P. Costs for in hospital treatment of urinary lithiasis in the Brazilian public health system Custo do tratamento hospitalar da litíase urinária para o Sistema Único de Saúde brasileiro. v. 9, p. 518–522, 2011.

LEITE, E. G. DEFICIÊNCIA DA HIPOXANTINA-GUANINA FOSFORRIBOSIL TRANSFERASE E A SÍNDROME DE LESCH-NYHAN. p. 12, [s.d.].

LI, C.-C. et al. Uric acid stones increase the risk of chronic kidney disease. **Urolithiasis**, v. 46, n. 6, p. 543–547, nov. 2018.

MA, Q. et al. Uric acid stones, clinical manifestations and therapeutic considerations. **Postgraduate Medical Journal**, p. 1–5, 2018a.

MA, Q. et al. Uric acid stones, clinical manifestations and therapeutic considerations. **Postgraduate Medical Journal**, jul. 2018b.

MAALOUF, N. M. et al. Increased production and reduced urinary buffering of acid in uric acid stone formers is ameliorated by pioglitazone. **Kidney International**, v. 95, n. 5, p. 1262–1268, 2019.

MAALOUF, N. M. et al. Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. p. 181–189, [s.d.].

MAYANS, L. Nephrolithiasis. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 46, n. 2, p. 203–212, jun. 2019.

MEHTA, T. H.; GOLDFARB, D. S. Uric Acid Stones and Hyperuricosuria. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 19, n. 6, p. 413–418, nov. 2012.

MOE, O. W.; ABATE, N.; SAKHAE, K. Pathophysiology of uric acid nephrolithiasis. v. 31, p. 895–914, 2002.

MOE, O. W.; PEARLE, M. S.; SAKHAE, K. Pharmacotherapy of urolithiasis : evidence from clinical trials. **Kidney International**, v. 79, n. 4, p. 385–392, 2010.

MOORE, J. et al. Outcomes and rates of dissolution therapy for uric acid stones. **Journal of Nephrology**, v. 35, n. 2, p. 665–669, mar. 2022.

MORAN, M. E. Uric acid stone disease. **Frontiers in Bioscience**, v. 8, n. 6, p. s1339-1355, 2003.

MOSLI, H. A.; MOSLI, H. H. Increased Body Mass Index is Associated With Larger Renal Calculi. **Urology**, v. 80, n. 5, p. 974–979, nov. 2012.

NASSIR, A. et al. The impact of stone composition on renal function. **Urology Annals**, v. 10, n. 2, p. 215, 2018.

NEGRI, A. L. et al. Clinical and biochemical profile of patients with “pure” uric acid nephrolithiasis compared with “pure” calcium oxalate stone formers. **Urological Research**, v. 35, n. 5, p. 247–251, out. 2007.

- ONG, A. et al. Selection and Outcomes for Dissolution Therapy in Uric Acid Stones: A Systematic Review of Literature. **Current Urology Reports**, 20 abr. 2023.
- PAK, C. Y. C. et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. **Urology**, v. 61, n. 3, p. 523–527, mar. 2003.
- PIGNA, F. et al. Body Fat Content and Distribution and Urinary Risk Factors for Nephrolithiasis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 9, n. 1, p. 159–165, 7 jan. 2014.
- RAMIS, M. et al. Simple classification of renal calculi closely related to their micromorphology and etiology. v. 322, p. 29–36, 2002.
- RANDALL, A. BULLETIN OF THE NEW YORK ACADEMY OF MEDICINE RECENT ADVANCES IN KNOWLEDGE RELATING TO THE FORMATION, RECOGNITION AND TREATMENT OF KIDNEY CALCULI*. 1944.
- RANDALL, A.; PHILADELPHIA, P. A. **THE ORIGIN AND GROWTH OF RENAL CALCULI**. [s.l.: s.n.].
- SAKHAEI, K. et al. Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. **Kidney International**, v. 24, n. 3, p. 348–352, set. 1983.
- SAKHAEI, K. et al. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. **Kidney International**, v. 62, n. 3, p. 971–979, set. 2002.
- SAKHAEI, K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. **Journal of Nephrology**, v. 27, n. 3, p. 241–245, 2014.
- SCALES, C. D. et al. Prevalence of Kidney Stones in the United States. **European Urology**, v. 62, n. 1, p. 160–165, jul. 2012.
- SICA, D. A.; SCHOOLWERTH, A. C. Part 1. Uric acid and losartan: **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 11, n. 5, p. 475–482, set. 2002.
- SPATOLA, L. et al. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: insulin resistance in focus. **Metabolism**, v. 83, p. 225–233, jun. 2018.
- TAYLOR, E. N.; CURHAN, G. C. Body Size and 24-Hour Urine Composition. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 48, n. 6, p. 905–915, dez. 2006.
- TAYLOR, E. N.; STAMPFER, M. J.; CURHAN, G. C. Obesity, Weight Gain, and the Risk of Kidney Stones. p. 8, [s.d.].
- TRINCHIERI, A.; MONTANARI, E. Biochemical and dietary factors of uric acid stone formation. **Urolithiasis**, v. 46, n. 2, p. 167–172, abr. 2018.
- TSATURYAN, A. et al. Oral chemolysis is an effective, non-invasive therapy for urinary stones suspected of uric acid content. **Urolithiasis**, v. 48, n. 6, p. 501–507, dez. 2020.
- WIEDERKEHR, M. R.; MOE, O. W. Uric Acid Nephrolithiasis : A Systemic Metabolic Disorder. p. 207–217, 2011.

WILCOX, W. R. et al. Solubility of uric acid and monosodium urate. **Medical & Biological Engineering**, v. 10, n. 4, p. 522–531, jul. 1972.

WORCESTER, E. M. et al. Renal Function in Patients With Nephrolithiasis. **Journal of Urology**, v. 176, n. 2, p. 600–603, ago. 2006.

WRIGHT, P. A. NITROGEN EXCRETION: THREE END PRODUCTS, MANY PHYSIOLOGICAL ROLES. p. 9, [s.d.].

XU, L. H. R. et al. Temporal Changes in Kidney Stone Composition and in Risk Factors Predisposing to Stone Formation. **Journal of Urology**, v. 197, n. 6, p. 1465–1471, 2017.

ZIEMBA, J. B.; MATLAGA, B. R. Epidemiology and economics of nephrolithiasis. **Investigative and Clinical Urology**, v. 58, n. 5, p. 299, 2017.