

# Investigação metabólica em pacientes com nefrolitíase

## Metabolic investigation in patients with nephrolithiasis

Francilayne Moretto dos Santos<sup>1</sup>, Aline Krampe Peres<sup>1</sup>, Michel Roberto Mandotti<sup>1</sup>, Luis Alberto Batista Peres<sup>1</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a prevalência dos distúrbios metabólicos associados à nefrolitíase em uma população feminina. **Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo em 1.737 pacientes com evidência de formação recente de cálculos renais, sendo 54% do sexo feminino. A avaliação laboratorial constou de duas ou mais amostras de sangue e urina de 24 horas com dosagens de cálcio, ácido úrico, citrato e creatinina cistinúria qualitativa, pH urinário em jejum e restrição hídrica de 12 horas, urocultura, creatinina e paratormônio séricos. **Resultados:** As alterações mais encontradas foram hipercalcúria (40,9%), infecção do trato urinário (23,2%), hipocitúria (22,4%), baixo volume urinário (20,5%) e hiperuricosúria (16%). **Conclusão:** As alterações metabólicas mais frequentes na população feminina foram hipocitúria, infecção do trato urinário, baixo volume urinário e hiperuricosúria.

**Descritores:** Nefrolitíase/metabolismo; Hipercalcúria; Ácido úrico

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the prevalence of metabolic disorders associated with nephrolithiasis in a female population. **Methods:** A retrospective study on 1,737 patients with evidence of recent formation of renal stones, being 54% females. The laboratory investigation consisted of at least two samples of blood and 24-hour urine to assess calcium, uric acid, citrate and creatinine levels, qualitative cystinuria, urinary pH following fasting and 12-hour water restriction, urine culture, serum creatinine and parathyroid hormone. **Results:** The most frequent alterations were hypercalciuria (40.9%), urinary tract infection (23.2%), hypocitaturia (22.4%), low urinary volume (20.5%) and hyperuricosuria (16%). **Conclusion:** The most frequent metabolic alterations in females were hypocitaturia, urinary tract infection, low urinary volume and hyperuricosuria.

**Keywords:** Nephrolithiasis/metabolism; Hypercalciuria; Uric acid

### INTRODUÇÃO

A nefrolitíase acomete entre 5 a 10% da população mundial,<sup>(1)</sup> com maior frequência nos homens do que nas mulheres, 13 e 7%, respectivamente.<sup>(2)</sup> Até 15% da população mundial sofrerá com um episódio de cálculo renal durante a vida, e mais de 50% terão recorrência dentro de 10 anos.<sup>(2,3)</sup> O pico de ocorrência, na população feminina, dá-se por volta dos 30 anos de idade e decai após os 50 anos, enquanto que, nos homens, o pico ocorre entre a quarta e a sexta década de vida.<sup>(3)</sup>

Os cálculos renais se desenvolvem, principalmente, nos cálices e pelve renal. Sua formação é influenciada pelo pH urinário, volume urinário diminuído e presença de bactérias, e tem como principal determinante a supersaturação urinária de cristais. Em torno de 70% dos mesmos são formadas por sais de oxalato de cálcio; outros 15% são compostos de fosfato amônio magnésio (cálculos de estruvita); 5 a 10% são de ácido úrico; e de 1 a 5%, cistina.<sup>(4)</sup> Quando os cálculos aumentam de tamanho, cursam com lesão grave do rim, mesmo sem evidências clínicas, podendo complicar, com obstrução e infecção do trato urinário.<sup>(5)</sup>

Diversos fatores estão relacionados à predisposição à litíase renal, como: idade, sexo, sedentarismo, comorbidades (hipertensão e diabetes), medicamentos em uso, história prévia familiar ou pessoal de litíase, ocupação, questões dietéticas, aspectos geográficos e climáticos, alterações anatômicas e metabólicas.<sup>(5)</sup> A literatura tem mostrado maior incidência de nefrolitíase no sexo masculino, no entanto, pesquisas recentes têm apontado para um aumento da incidência no sexo feminino.<sup>(6)</sup>

<sup>1</sup> Centro Universitário Faculdade Assis Gurgacz, Cascavel, PR, Brasil.

Autor correspondente: Luis Alberto Batista Peres – Rua Paraná, 2.311 – Centro - CEP: 85812-011 – Cascavel, PR, Brasil – Tel.: (11) 3038-8010 – E-mail: nefroperes@gmail.com

Data de submissão: 17/2/2017 – Data de aceite: 4/8/2017

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.1590/S1679-45082017AO4029

Alterações anatômicas maiores ocorrem em até 40% de portadores de nefrolitíase, dentre elas obstrução da junção ureteropélvica, rim em ferradura, duplicação ureteral completa ou incompleta, rim espongiomedular e rim pélvico.<sup>(7)</sup>

## OBJETIVO

Avaliar a prevalência dos distúrbios metabólicos associados à nefrolitíase em uma população feminina.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, baseado na análise de prontuários de 1.737 pacientes adultos, litíasicos, na cidade de Cascavel (PR), que foram atendidos em uma clínica privada de nefrologia no período de 2005 a 2016. Os critérios de inclusão foram a eliminação espontânea, endoscópica e cirúrgica de cálculos renais e/ou confirmação radiológica de sua presença no trato urinário. Foram coletados os seguintes dados: identificação, sexo, idade, história familiar, apresentação clínica, exames laboratoriais e exames de imagem. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da instituição, sob o número 1.604.236, CAAE: 57213316.4.0000.5219.

A investigação laboratorial incluiu duas ou mais amostras de urina de 24 horas para dosagem de cálcio, ácido úrico, citrato, creatinina e oxalato; cálcio, ácido úrico, creatinina e paratormônio séricos; urocultura e urina coletada após jejum e restrição de água por 12 horas com o objetivo de pesquisar cistinúria qualitativa, cristais no sedimento urinário e o pH urinário.

Os métodos laboratoriais empregados e os valores de referência adotados para amostras de urina de 24 horas foram, para cálcio, método de espectrometria de absorção atômica (<4,0mg/kg/dia); para ácido úrico, uricase método enzimático (<750mg para as mulheres e <800mg para os homens); para citrato, citrato liase enzimática (>320mg); para oxalato, método de cromatografia líquida de alta eficiência (>44mg); para creatinina, método de picrato alcalino (>1.000mg); e para volume de urina, medição volumétrica em um coletor de Becker para análise visual. Para a dosagem plasmática, os métodos empregados foram, para cálcio, método colorimétrico (8,5 a 10,5mg/dL); para ácido úrico, uricase método colorimétrico (2,0 a 7,0mg/dL); para creatinina, método do picrato alcalino (0,7 a 1,4mg/dL); e para paratormônio, teste intacto da molécula (10 a 70ng/L). Para os testes em amostras isoladas de urina, os métodos utilizados foram, para cistinúria qualitativa, teste de

nitroprussiato de sódio; e para urina pH, medição por meio de tiras reativas com sistema de indicador de pH vermelho de metilo e azul-bromo-azul. A diminuição do volume de urina tem sido considerada quando pelo menos uma das amostras mostrou um volume de urina de 24 horas inferior a 15mL/kg.

A investigação de imagens incluiu ecografia do aparelho urinário e urografia excretora de rotina, bem como tomografia computadorizada em casos selecionados.

Para a análise dos dados, foram calculados média e desvio padrão, e percentagem. Foram utilizados os testes  $\chi^2$  e teste exato de Fisher, conforme adequado. Os principais distúrbios metabólicos foram comparados entre os sexos, bem como as alterações anatômicas. Para todas as análises foi adotado como nível de significância  $p < 0,05$ . O tratamento estatístico de todas as informações foi efetuado utilizando o *Statistical Package of the Social Science (SPSS)* versão 15.0 e *Excel*.

## RESULTADOS

Foram levantados os prontuários de 1.737 pacientes, sendo 952 mulheres (54,8%) e 785 homens (45,1%). A relação homem/mulher observada foi de 1:1,2. O histórico sintomatológico mais encontrado no momento do diagnóstico foi de cólica nefrética, perfazendo um total de 53,3% e 57,4% entre mulheres e homens, respectivamente. O antecedente familiar de litíase foi positivo para 39,8% das mulheres e 40,5% para os homens.

Dos 902 pacientes que completaram o estudo metabólico, 482 eram mulheres (53,4%) e 420 homens (46,6%). Destes, observou-se que as alterações metabólicas mais encontradas, por ordem de frequência, foram: hipercalcúria (45,4%), hiperuricosúria (25,1%), hipocitratúria (21,4%), baixo volume urinário (18%), infecção do trato urinário (11,6%), hiperoxalúria (5,3%), hiperparatireoidismo (4,3%), cistinúria (0,5%) e acidose tubular (0,4%). Quando observado por sexo, os achados mais encontrados nas mulheres foram: hipercalcúria (40,9%), infecção do trato urinário (23,2%), hipocitratúria (22,4%), baixo volume urinário (20,5%) e hiperuricosúria (16%). Nos homens, as alterações metabólicas mais encontradas, por ordem de frequência, foram: hipercalcúria (50%), hiperuricosúria (34,3%), hipocitratúria (20,5%) e baixo volume urinário (15,5%). A tabela 1 apresenta todas as alterações metabólicas encontradas.

As principais alterações anatômicas observadas foram cisto renal, duplicação pielocalicial, obstrução da junção ureteropélvica, rim em ferradura, rim espongiomedular, rim pélvico e ptose renal. A tabela 2 mostra todas as alterações anatômicas encontradas.

**Tabela 1.** Alterações encontradas em 902 pacientes com nefrolitíase de acordo com o sexo

Alterações metabólicas	Feminino (n=482) n (%)	Masculino (n=420) n (%)	Valor de p
Hipercaleciúria	197 (40,9)	210 (50,0)	0,0059*
Hipocitraturia	108 (22,4)	86 (20,5)	0,4815*
Hiperuricosúria	77 (16,0)	144 (34,3)	0,0000*
Baixo volume urinário	99 (20,5)	65 (15,5)	0,0492*
Hiperossalúria	26 (5,4)	22 (5,2)	0,9170*
Infecção trato urinário	112 (23,2)	13 (3,1)	0,0000*
Hiperparatireoidismo	22 (4,6)	17 (4,0)	0,7035*
Acidose tubular renal	1 (0,2)	3 (0,7)	0,3433†
Cistinúria	3 (0,6)	2 (0,5)	1,0000†
Alterações não detectadas	173 (35,9)	47 (11,2)	0,0000*

\*  $\chi^2$ ; † teste exato de Fisher.**Tabela 2.** Alterações anatômicas encontradas em 148 pacientes com nefrolitíase de acordo com o sexo

Alterações anatômicas	Feminino (n=87) n (%)	Masculino (n=61) n (%)	Valor de p
Cisto renal	32 (36,8)	26 (42,6)	0,4736*
Duplicação Pieloureteral	18 (20,7)	11 (18,0)	0,6885*
Estenose junção Ureteropélvica	7 (8,0)	5 (8,2)	0,9736*
Rim único	6 (6,9)	1 (1,6)	0,2401†
Rim atrófico	6 (6,9)	3 (4,9)	0,7367†
Ptose renal	3 (3,4)	0 (0)	0,2682†
Rins policísticos	3 (3,4)	3 (4,9)	0,6907†
Rim esponjo medular	2 (2,3)	2 (3,3)	1,0000†
Outras alterações	10 (11,5)	10 (16,4)	0,3908*

\*  $\chi^2$ ; † teste exato de Fisher.

## DISCUSSÃO

O pico de incidência da nefrolitíase ocorre entre os 40 a 60 anos de idade.<sup>(3)</sup> Neste estudo, observamos que a média de idade dos pacientes no momento da investigação metabólica foi de 49 anos, com leve predomínio de mulheres, o que pode sugerir maior adesão delas à investigação metabólica.

Compatível com a literatura, a história familiar positiva para nefrolitíase, que varia entre 25% e 55%, neste estudo foi de cerca de 40%. O histórico familiar não implica somente na herança genética, visto que indivíduos da mesma família podem compartilhar hábitos de vida, como os dietéticos. Por exemplo, a elevada ingestão de sódio tem alta implicação no desenvolvimento de hipercaleciúria.<sup>(8-10)</sup>

Foram encontradas alterações metabólicas distintas em ambos os sexos, enquanto que no sexo feminino ocorreu mais infecção urinária, no masculino observamos mais hipercaleciúria e hiperuricosúria.

O citrato urinário promove uma redução na formação e recorrência dos cálculos renais por se ligar ao cálcio, inibindo a nucleação espontânea e a agregação de cristais de oxalato, além de interagir com a proteína de Tamm-Horsfall para inibir a cristalização do oxalato de cálcio.<sup>(2)</sup> Nos dados da literatura, as mulheres apresentam maior excreção de citrato na urina do que os homens, o que diminui a formação de cálculos urinários na população feminina em geral.<sup>(11)</sup> Hipóteses explicativas para tal fato são de mudança do hábito alimentar, elevados níveis de estrogênios, gravidez, desequilíbrios acidobásicos, vitamina D e paratormônio.<sup>(12)</sup> Em nosso estudo, houve maior incidência de hipocitraturia em mulheres com nefrolitíase submetidas à investigação metabólica.

Montilla et al., em um estudo transversal com 154 mulheres, observaram que as mulheres apresentaram consumo proteico superior às suas necessidades nutricionais.<sup>(13)</sup> Considerando que a alta ingestão de proteínas de origem animal tem uma elevada carga ácida, o citrato urinário diminui por aumento da sua reabsorção tubular proximal e por redução de sua excreção pelas células tubulares.<sup>(12,14)</sup>

Em uma pesquisa norte-americana, que avaliou o risco de incidência de litíase renal em 91.731 mulheres saudáveis na menopausa e pós-menopausa, foi observado que, após a administração diária de estrogênio oral conjugado (1,25mg) durante 4 dias, mantendo-se uma dieta restrita a purinas, a excreção de ácido úrico urinário aumentou 23% ( $p < 0,05$ ) em comparação com o valor basal em sete mulheres pós-menopáusicas. Resultados semelhantes foram observados em um estudo de 22 homens transexuais adultos tratados com estrogênio, onde a excreção média de ácido úrico aumentou 28%, sendo a diferença estatisticamente significativa.<sup>(11,15,16)</sup>

Durante o período gravídico, constatamos inúmeras transformações pró-litogênicas. Uma delas é a hidronefrose fisiológica, que propicia estase urinária, atuando como um grande fator de risco para a ocorrência de calculose renal, bem como de infecções urinárias. Além disso, há também um aumento na taxa de filtração glomerular, superior a 40%. Por conseguinte, alguns fatores litogênicos, como a hipercaleciúria, elevação do pH urinário e a hiperabsorção intestinal de cálcio sofrem um incremento na gestante, favorecendo a supersaturação de sais na urina. Por outro lado, já fora observada a ocorrência, na gravidez, de alguns fatores inibitórios que reduzem a agregação de cristais e, conseqüentemente, a formação de cálculos urinários. Dentre eles podemos citar as uromodulinas, a nefrocalcina, as glicoproteínas, o aumento do pH urinário, e o aumento da excreção renal de cálcio e de magnésio.<sup>(17)</sup>

O hiperparatireoismo primário é mais comum em mulheres.<sup>(18,19)</sup> Nesta entidade temos uma secreção aumentada do hormônio da paratireoide, que estimula a síntese de calcitriol e o conseqüente aumento da absorção intestinal de cálcio e da reabsorção óssea, culminando com hipercalcúria. Este desequilíbrio hormonal, juntamente do aumento nos níveis da vitamina D, englobam uma das causas de nefrolitíase por aumento dos níveis séricos e urinários de cálcio.<sup>(12)</sup>

Em estudo anterior, realizado em nosso meio, as alterações metabólicas mais encontradas foram: hipercalcúria em 51,8% dos pacientes; hiperexcreção de ácido úrico em 27,6%; hipocitratúria em 23,5%; baixo volume urinário em 19,8%; infecção do trato urinário em 13,5%; hiperossalúria em 8,0%; hiperparatireoidismo em 5,6%; acidose tubular renal em 0,7%; e cistinúria em 0,7%. Comparando os distúrbios metabólicos mais prevalentes entre os sexos, a hiperexcreção de ácido úrico foi mais frequente no masculino e a infecção do trato urinário, no feminino. Estes dados são concordantes com o observado nesse estudo.<sup>(20)</sup>

Em pesquisa realizada com 182 pacientes maiores que 12 anos, as alterações encontradas, por ordem de apresentação, foram hipercalcúria (74%), hipocitratúria (37,3%), hiperossalúria (24,1%), hipomagnesemia (21%), hiperuricosúria (20,2%), hiperparatireoidismo primário (1,8%), hiperparatireoidismo secundário (0,6%) e acidose tubular renal (0,6%).<sup>(21)</sup> Observamos, em nosso estudo, incidência menor de hipercalcúria, hipocitratúria e hiperossalúria, sendo que a hiperexcreção de ácido úrico foi maior e que diagnosticamos alguns casos de cistinúria.

Em conformidade com dados da literatura, as alterações anatômicas mais encontradas foram o cisto renal, a duplicação pieloureteral e a estenose de junção ureteropélvica, em ambos os sexos.<sup>(7)</sup>

Estratégias de tratamento de recorrência dos cálculos renais poderão reduzir outras comorbidades, bem como o risco cardiovascular nessa população, uma vez que demonstrou-se a associação entre litíase renal e síndrome metabólica, sendo esta uma situação complexa, que engloba obesidade, dislipidemia, hipertensão, *diabetes mellitus* e resistência insulínica.<sup>(22)</sup> No IV Inquérito Nacional de Saúde de Portugal, 23.349 questionários foram aplicados em indivíduos com mais de 15 anos de idade e constatou-se que houve um aumento significativo da prevalência de algumas doenças crônicas associadas a maior risco de eventos cardiovasculares nos doentes com nefrolitíase em relação à população geral, incluindo hipertensão (50,4% versus 28,6%), obesidade (22,7% versus 16,9%), *diabetes mellitus* (16,6% versus 9,4%), infarto do miocárdio (3,3% versus 1,8%) e acidentes cerebrovasculares (3,8% versus 2,1%).<sup>(23)</sup>

Para além de diminuição de comorbidades e recorrências, a prevenção e o tratamento de litíase urinária implica redução do impacto gerado na saúde pública, uma vez que a nefrolitíase acomete principalmente adultos em idade produtiva, entre a segunda e sexta décadas de vida, sendo responsável por elevados números de internações hospitalares anuais, com elevado custo para o orçamento da saúde.<sup>(24,25)</sup>

As limitações do presente estudo incluem o fato de ser retrospectivo e aqueles inerentes aos estudos clínicos, porém os dados, foram coletados por dois pesquisadores, sendo homogêneos e fidedignos. O presente ambulatório foi iniciado pelo próprio pesquisador com protocolo adaptado de instituições de excelência na investigação metabólica de nefrolitíase. Os pacientes analisados foram avaliados por outras especialidades e encaminhados para a nefrologia especificamente para investigação metabólica de litíase. Quanto à infecção urinária, os pacientes foram encaminhados com o histórico de infecção do trato urinário de repetição com posterior formação de cálculos e não foram manejados pelo pesquisador no momento da infecção. O sódio urinário não foi dosado rotineiramente, no entanto, todos os pacientes tiveram a determinação da calcúria. Nos hipercalcúricos, foi recomendada restrição de sódio na dieta. A natriúria pode servir para avaliar a ingestão de sódio, sendo importante para avaliar a adesão a dieta. Há relatos na literatura sem avaliar o sódio urinário.<sup>(26)</sup> O potássio e o magnésio urinário também não foram dosados, utilizando-se a citratúria para avaliação dos inibidores da cristalização.

Futuros estudos são necessários para melhor compreender as alterações metabólicas em pacientes do sexo feminino, diminuir a recorrência da nefrolitíase e, conseqüentemente, reduzir o risco cardiovascular nesta população.

## CONCLUSÃO

As alterações metabólicas mais frequentes na população feminina foram hipocitratúria, infecção do trato urinário, baixo volume urinário e hiperuricosúria. Foram encontradas alterações metabólicas distintas em ambos os sexos; enquanto que, no sexo feminino, ocorreu mais infecção urinária, no masculino observamos mais hipercalcúria e hiperuricosúria.

## REFERÊNCIAS

1. Gee HY, Jun I, Braun DA, Lawson JA, Halbritter J, Shril S, et al. Mutations in SLC26A1 cause nephrolithiasis. *Am J Hum Genet.* 2016;98(6):1228-34.
2. Pachaly MA, Baena, CP, Carvalho MD. Therapy of nephrolithiasis: where is the evidence from clinical trials? *J Bras Nefrol.* 2016;38(1):99-106.

3. Mazzucchi E, Srougi M. [What's new in the diagnosis and management of urinary lithiasis?]. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2009;55(6):723-8. Review. Portuguese.
4. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editores. *Robbins & Cotran patologia: bases patológicas das doenças*. 8a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
5. Porto CC, editor. *Semiologia médica*. 7a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.
6. Bar-Meir S. Gallstones: prevalence, diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J*. 2001;3(2):111-3. Review.
7. Peres LA, Ferreira JR, Beppu AP, de Araújo Junior ER, Vicenzi G, Yamamoto TY. Anatomical alterations in patients with nephrolithiasis. *J Bras Nefrol*. 2010; 32(1):33-6.
8. Anatol T, Pinto Pereira L, Simeon D, Sawh L. Risk factors for urinary tract calculi in Trinidad. *Trop Med Int Health*. 2003;8(4):348-53.
9. Sebben S, Brum SP. Urolitíase e fatores associados. *Arq Catarinenses Med*. 2007;36(2):99-106.
10. Damasio PC, Amaro CR, Berto SJ, Cunha NB, Pichutte AC, Padovani CR, et al. Urinary lithiasis and idiopathic hypercalciúria: the importance of dietary intake evaluation. *Int Braz J Urol*. 2010;36(5):557-62.
11. Parmar MS. Kidney stones. *BMJ*. 2004;328(7453):1420-4. Review.
12. Da Silva JD. *Nefrolitíase induzida por fármacos [teste]*. Portugal: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto; 2015. 31f.
13. Montilla Rd, Aldrighi JM, Marucci Mde F. [Calcium/protein relation of women on the climacteric]. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2004;50(1):52-4. Portuguese.
14. Mattix Kramer HJ, Grodstein F, Stampfer MJ, Curhan GC. Menopause and postmenopausal hormone use and risk of incident kidney stones. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(5):1272-7.
15. *Jama and Archives Journals*. Estrogen therapy may be associated with kidney stones in postmenopausal women [Internet]. *ScienceDaily*; 2010 [cited 2017 July 26]. Available from: <https://www.sciencedaily.com/releases/2010/10/101011173257.htm>
16. Korke F, Rauen EC, Heilberg IP. Urolithiasis and pregnancy. *J Bras Nefrol*. 2014;36(3):389-95. Review.
17. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Bandeira F, Griz L, Chaves N, Carvalho NC, Borges LM, et al. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism--a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57:406-24.
18. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3580-94.
19. Daudon M, Doré JC, Jungers P, Lacour B. Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urol Res*. 2004;32(3):241-7.
20. Amaro CR, Goldberg J, Amaro JL, Padovani CR. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *Int Braz J Urol*. 2005;31(1):29-33.
21. Amaro CR; Amaro JL, Goldberg J. Comportamento do magnésio urinário em pacientes com litíase renal. *J Bras Nefrol*. 2005;27(3):146-9.
22. Domingos F, Serra A. Nephrolithiasis is associated with an increased prevalence of cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):864-8.
23. Domingos F. *Estudo da actividade eferente do sistema nervoso autónomo na nefrolitíase recorrente [tese]*. Lisboa: Universidade de Lisboa; 2012. 173f.
24. Fernandes S, Silva R, Silva SL, Campos HH, Daher EF, Silva CA. [Demographic, clinical and laboratory data of patients with urinary lithiasis in Fortaleza, Ceará]. *J Bras Nefrol*. 2011;33(3):295-9. Portuguese.
25. Korke F, Silva li JL, Heilberg IP. Costs for in hospital treatment of urinary lithiasis in the Brazilian public health system. *einstein (Sao Paulo)*. 2011;9(4): 518-22.
26. Abu-Ghanem Y, Kleinmann N, Winkler HZ, Zilberman DE. Nephrolithiasis in Israel: epidemiological characteristics of return patients in a tertiary care center. *Isr Med Assoc J*. 2016;18(12):725-8.