

EPIDEMIOLOGICAL AND METABOLIC EVALUATION IN RENAL STONE PATIENTS LIVING IN AN SPECIFIC REGION OF BRAZIL

WALDEMAR S. ALMEIDA, NESTOR SCHOR

Division of Nephrology, Paulista School of Medicine, Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

ABSTRACT

Objectives: 1)- To evaluate the epidemiological and metabolic factors in renal stone patients (RSP) in the central region of Brazil; 2)- To study the bone mass (BW) of RSP with and without hypercalciuria (HCa) [HCa > 4 mg/kg of BW/24 h] through bone mineral density (BMD).

Material and Methods: RSP (n = 120) have been studied through a laboratory protocol previously presented. Bone mineral density was analyzed in 35 patients. Sixteen were hypercalciuric and nineteen were not.

Results: Main metabolic alterations were hyperuricosuria in 91 (76%); hypocitraturia in 52 (43%); reduced urinary volume (< 20 ml/kg of BW) in 59 (49%); mild hyperoxaluria in 17 (14%); renal tubular acidosis in 4 (3%); cistinuria in 2 (2%); idiopathic hypercalciuria detected in 17 patients (14%). Osteopenia was found in 12 (75%) of the 16 hypercalciuric patients evaluated, especially in 5 (71%) of 7 hypercalciuric men with average of 29 ± 16 years, and absent in 9 (100%) of 9 normocalciuric men with average of 36 ± 15 years.

Conclusions: 1)- Environmental and nutritional factors can cause and/or increase the metabolic risk for kidney stone formation; 2)- It was possible to find out metabolic disturbances in 98% of RSP, showing a positive relationship between the cost and benefit; 3)- The presence of osteopenia in hypercalciuric young men suggests bone participation in the pathophysiology and therefore bone evaluation must be carried through in the presence of this metabolic alteration.

Key words: kidney calculi; metabolic disease; risk factors; calcium; urolithiasis
Braz J Urol, 27: 432-439, 2001

INTRODUÇÃO

A nefrolitíase tem aumentado nos países industrializados e naqueles em desenvolvimento, atingindo de 10% a 15% da população (1). Nos Estados Unidos, a doença determina de 7 a 10 em cada 1000 admissões hospitalares. A recorrência é de 15% em 1 ano, 50% em 5 anos e chega a 80% em 25 anos, após o primeiro episódio de cólica nefrética (2).

Na dependência da região estudada em nosso país, devido à extensão continental, diferenças climáticas, raciais, sócio-econômico-culturais e de hábitos alimentares, a morbidade da litíase urinária tornam a frequência variável. Desta maneira, estudos clínicos prospectivos, estudando populações regionais

devem ser realizados para contribuir para o conhecimento das alterações metabólicas e dos fatores epidemiológicos envolvidos.

Foi estabelecido um ambulatório especializado em litíase urinária Campo Grande-MS. Esta região do centro-oeste, que inclui a maior parte do Pantanal Mato-grossense, tem índice pluviométrico de 1.087,8 milímetros, clima quente com média anual de 25°C de temperatura, atingindo 39°C durante o verão e umidade relativa do ar anual em torno de 65%, sendo que nos meses de inverno esta média chega a níveis muito reduzidos (< 30%), conforme dados obtidos no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A população tem hábito alimentar rico em proteínas animais, especialmente carne vermelha, e chá de erva-mate em infusão gelada ou quente.

MATERIAL E MÉTODOS

Os pacientes com imagem positiva para cálculo urinário na ultra-sonografia renal (USR), urografia excretora (UGE) ou passado com episódio(s) de cólica(s) ou cirurgia do aparelho urinário para retirada de cálculo, com creatinina plasmática de até 1.3mg% foram incluídos no estudo.

A investigação foi exclusivamente ambulatorial, sob dieta e ingestão hídrica habituais na ausência do uso de medicamentos que alterem a composição físico-química da urina.

O estudo incluiu 120 pacientes, sendo 56 homens e 64 mulheres com idades de 40 ± 14 e 42 ± 14 anos, respectivamente.

Na história clínica deu-se ênfase a antecedentes familiares de litíase e patológicos como presença de hematuria, infecção urinária, episódios de cólicas com eliminação espontânea de cálculo, ou retirados por litotripsia extracorpórea por Ondas de Choque (LECO)/cirurgia. Outras variáveis como fatores nutricionais, ambientais, ingestão de líquidos, rendimento médio mensal e atividade física, também foram examinados.

O rendimento médio mensal das pessoas de 10 anos ou mais de idade, residentes em área urbana é dado em salários mínimos segundo a classificação do IBGE:

a)- mais de 20 salários mínimos; b)- mais de 10 a 20 salários mínimos; c)- mais de 5 a 10 salários mínimos; d)- mais de 3 a 5 salários mínimos.

A atividade física diária foi inferida de acordo com as informações colhidas:

a)- muito leve: sentado, estudando, conversando, em pé até 2 horas; b)- leve: professor, comércio, laboratório, datilógrafo, caminha pouco; c)- moderada: lides do lar, mecânico, jardinagem, senta pouco, caminha de 6 a 7 km/dia; d) - pesada: serviço braçal, dança, atletismo.

Os pacientes inicialmente foram submetidos a exames laboratoriais: dosagens sanguíneas de creatinina, cálcio, fósforo, ácido úrico e paratormônio fração intacta (PTH-i), urocultura com antibiograma e cistina qualitativa.

Na segunda etapa, sob dieta habitual e com urocultura negativa, duas coletas de urina de 24 h

foram obtidas, com intervalo mínimo de uma semana, para dosar creatinina, cálcio, oxalato, citrato, ácido úrico, cistina quantitativa e sódio. Os frascos para coletar urina para dosagens de cálcio, citrato e oxalato, continham ácido clorídrico 20 ml/l a 50%. Nos frascos para coletar urina para dosar o ácido úrico, o conservante era carbonato de sódio 5 g/l de urina.

Para medir pH urinário, uma amostra de urina matinal foi colhida sob vaselina, após restrição de líquidos por 12 h. Se este fosse maior do que 5.5 repetíamos a medida do pH urinário após sobrecarga oral de cloreto de amônio (100 mg/Kg de peso). Mantida a incapacidade de acidificação, o diagnóstico de Acidose Tubular Renal fica estabelecido.

As técnicas laboratoriais utilizadas foram as convencionais: método enzimático colorimétrico para ácido úrico, cálcio e cistina; método de recristalização do ácido amino naftal sulfônico para o fósforo; método do picrato alcalino, segundo reação de Jaffé, para a creatinina; reação enzimática utilizando-se citrato-lyase para o citrato; determinação quantitativa enzimática usando oxalato oxidase (Sigma Kit) para o oxalato; através do eletrodo íon seletivo marca AVL Mod. 9180, o sódio; através de pHmetro o pH urinário; por quimioluminescência (IMMULITE) o PTH-I.

A hiperoxalúria leve (HOx1) foi diagnosticada quando as dosagens de oxalato na urina eram de 44 - 50 mg/24 h.

Foram solicitados exames de imagem (US, UGE) para os pacientes que ainda não os tinham realizado ou quando esses não eram elucidativos.

Em 35 pacientes foi realizada a densitometria óssea (DMO) da coluna lombar em AP e do 1/3 proximal do fêmur. Os valores densitométricos utilizados foram os estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde e recomendados pela Sociedade Brasileira de Densitometria Óssea, considerando-se como referência o desvio padrão (DP) em relação à média dos valores do adulto jovem (T score).

Para análise estatística, aplicaram-se:

- 1)- teste t de Student para amostras independentes;
- 2)- teste para comparação de duas proporções;
- 3)- teste exato de Fisher. Os resultados foram expressos como média e desvio padrão ($X \pm DP$). As significâncias estatísticas foram definidas como $p < 0.05$.

CHARACTERISTICS OF SPECIFIC RENAL STONE PATIENTS

Table 1 - General characteristics of the studied population.

Patients n = 120	Males 47%	Females 53%	Total 100%
Age (years)	40 ± 14	42 ± 14	41 ± 14
IBM (kg/m ²)	26 ± 3*	24 ± 4	25 ± 4
Whites	42%	51%	93%
Other races	2%	5%	7%
Physical activities (low/moderate)	70%-30%	50%-50%	60%-40%
Social status level (B/C/D)	15%-30%-10%	20%-15%-10%	35%-45%-20%

*IBM = index of body mass; mean ± standard deviation; *p < 0.05 vs. females.*

RESULTADOS

Foram estudados 120 pacientes litíasicos quanto aos prováveis fatores de risco, epidemiológicos, metabólicos urinários. As Tables-1-8 expressam os resultados observados.

DISCUSSÃO

Possivelmente o somatório: dieta rica em proteína animal, considerada o principal fator dietético na formação de litíase renal (3); a maior ingestão de oxalato, no chá de erva-mate em infusão; características climáticas da região, que por ser ensolarada é quente no verão e, no inverno de baixa umidade relativa do ar, sejam os fatores de risco (4), preponderantes nesta série. Neste estudo foram examinados 120 pacientes litíasicos, a maioria (93%) da raça branca como noutras séries (5), provavelmente devido a fatores genéticos, o que explicaria a menor frequência da litíase urinária em outras raças, em especial na raça negra.

Houve maior número de pacientes litíasicos com atividade física leve e sobrepeso, fatores considerados de risco para a formação de litíase renal. A nefrolitíase predominou entre os pacientes das classes B e C, com rendimento médio mensal superior a 5 salários mínimos, portanto, em pacientes de maior poder aquisitivo, semelhante a outras séries publicadas (6-8). Estes dados sugerem aumento no consumo de proteína animal (9), acarretando anormalidades metabólicas, talvez de maior impacto que o sedentarismo e a obesidade.

Nesta série, as alterações metabólicas estiveram presentes em 98% dos casos, sendo que a minoria, menos de 10%, tinha apenas uma alteração metabólica; mais de 30%, duas anormalidades e próximo de 60%, três ou mais alterações. Estes números são expressivos e confirmam a importância da multiplicidade de fatores na gênese do cálculo.

É sabido que a HEAcUr têm incidência bastante variável, dependendo da região estudada, e tem grande impacto epidemiológico pois esta população de litíasicos apresenta maior recorrência

Table 2 - Serum biochemical parameters (mg / %).

Exams	Males	Females	Total
Uric acid	5.4 ± 1.4*	3.8 ± 1.2	4.5 ± 1.5
Creatinine	0.95 ± 0.25*	0.73 ± 0.17	0.84 ± 0.2
Calcium	9.5 ± 0.6	9.5 ± 0.6	9.5 ± 0.7
Phosphorus	3.5 ± 0.8	3.5 ± 0.6	3.5 ± 0.7

*mean ± standard deviation, *p < 0.05 vs. females.*

CHARACTERISTICS OF SPECIFIC RENAL STONE PATIENTS

Table 3 - Urinary biochemical parameters.

Exams	Males	Females	Total
Creatinine (mg/l)	1585 ± 377*	960 ± 154	1252 ± 420
Calcium (mg/24h)	199 ± 76*	170 ± 75	184 ± 76
Calcium (mg/Kg/24h)	2.7 ± 1	2.9 ± 1.5	2.8 ± 1.3
Sodium (mEq/24h)	202 ± 45*	178 ± 43	182 ± 42
Uric Acid (mg/24h)	802 ± 229*	646 ± 194	720 ± 224
Oxalate (mg/24h)	36 ± 11	33 ± 10	35 ± 11
Citrate (mg/24h)	512 ± 215	470 ± 202	490 ± 209
pH pre	5.7 ± 0.6	5.9 ± 0.7	5.8 ± 0.6
Urinary volume (ml/kg/24h)	20 ± 8	26 ± 11†	23 ± 10

mean ± standard deviation; **p* < 0.05 vs. females; † vs. males.

(10), acrescida de maior morbidade. Neste estudo foi detectada em 76% dos casos, incidência elevada quando comparada com a frequência de 25% verificada nos EUA (11), entretanto, próxima da incidência relatada em Israel (75%) (12) e em algumas séries nacionais (13,14), provavelmente reflexo da grande e variada ingestão de proteína animal, principal via de produção do ácido úrico. A elevada ingestão de proteína animal bovina é comum na população estudada, que tem na pecuária de corte a grande fonte de renda do Estado. É importante ressaltar que a hiperuricemia e a hiperuricosúria isoladas foram pouco frequentes e que as principais anormalidades metabólicas associadas aqui listadas, por ordem de frequência, a hipocitratúria (HCit), hipercalcúria (HCa) e hiperoxalúria leve (HOxl), também são relacionadas à dieta. Estes distúrbios metabólicos urinários múltiplos, somados à diurese reduzida, facilitariam e potencializariam a saturação da urina, a nucleação, a agregação e retenção de cristais nos rins, ocasionando alterações biológicas celulares e moleculares e a formação do cálculo.

Vale lembrar que em apenas 10% dos pacientes os cálculos eram radio-transparentes, puros de ácido úrico. Na grande maioria a nefrolitíase era cálcica, resultante de cristais de ácido úrico que podem funcionar como núcleo heterogêneo para promover a cristalização de oxalato de cálcio ou através de outros mecanismos possíveis ainda não bem entendidos (10).

A hipocitratúria (HCit) ocorreu isoladamente em apenas 2% e em 43% dos casos estava associada

a outros distúrbios. Esta frequência é semelhante a de outras séries internacionais, que indicam hipocitratúria em 20 a 60% dos pacientes (15,16), e brasileiras (14,17-19). Estas diferenças poderiam corresponder a maior e variável ingestão de proteína animal, que também levaria a outros distúrbios associados nesta série e descritos em ordem decrescente de frequência: HEAcUr + HEAcUrm, HCa e HOxl. Nestes pacientes hipocitratúricos, a presença de volume urinário reduzido, em 48%, pode estar contribuindo para a formação de cálculo.

O volume urinário inferior a 20 ml/Kg/24 h em presença de hiperoxalúria e hipocitratúria é considerado o principal fator indutor da cristalização do oxalato de cálcio, (20, 21). Além disso, propõe-se que a lentificação do fluxo urinário favoreça a

Table 4 - Incidence of patients with urolithiasis and the correspondent metabolic disease.

Metabolic Disease	Cases (n = 120)	Incidence (%)
Hyperexcretion of uric acid	91	76
Hypocitratúria	52	43
Reduced diuresis	59	49
Low hyperoxaluria	17	14

CHARACTERISTICS OF SPECIFIC RENAL STONE PATIENTS

Table 5 - Urinary parameters of patients with and without incomplete renal tubular acidosis (IRTA).

Patients with Urolithiasis	Calcium mg/24h	Citrate mg/24h	Oxalate mg/24h	pH pre	pH after Ammonium Chloride
With IRTA (3%)	250 ± 56	310 ± 43*	40 ± 7	6.9 ± 0.5*	5.7 ± 0.05*
Without IRTA (97%)	184 ± 76	490 ± 209	34 ± 11	5.8 ± 0.6	5 ± 0.3

mean ± standard deviation; *p < 0.05 vs. without IRTA.

retenção de cristais (22). Nesta série foi encontrado em 49% dos casos, frequência elevada quando comparada a outras séries descritas na literatura internacional, que em média atinge de 13% a 19% dos pacientes com litíase urinária, bem como nas séries nacionais (14,18,19).

São vários os métodos utilizados para dosar a oxalúria; nenhum deles é considerado ideal e, por conseguinte, os valores normais de oxalúria variam muito na literatura (23). Nesta série, observou-se que a excreção de oxalato foi de 35 ± 11 mg/24h, numericamente superior aos padrões de excreção de oxalato descritos, que variam entre 27 e 30 mg/24h em pacientes com ingestão de cálcio em torno de 1000 mg/dia (24). Tem sido observado correlação positiva entre dieta rica em proteína animal e maior oxalúria (25). Além disso, é importante lembrar que a nossa população ingere reduzida quantidade de cálcio, o que propiciaria maior absorção de oxalato e hiperoxalúria leve (44 - 50 mg/24 h) (26), que nesta série foi encontrada em 14% dos pacientes, número semelhante quando comparado a outras séries da literatura. No presente estudo, todos os casos de (HOxI) estavam associados a alguma outra anormalidade urinária. Aproximadamente 50% da excreção urinária de oxalato, na maioria dos indivíduos, é dependente do oxalato dietético. Nos últimos anos tem sido dada maior importância à oxalúria leve como fator de risco

para a litogênese (27). É sabido que, devido à relação de Ca/Ox na urina ser de 5 : 1, pequenas alterações nas concentrações urinárias de oxalato elevam significativamente a saturação do oxalato de cálcio na urina e o risco de formação de cálculo (27).

A acidose tubular renal incompleta (ATRi) foi diagnosticada em apenas 3% dos pacientes litíásicos, frequência superior à de outros estudos nacionais (14,17,19). Nos pacientes com ATRi a hipocitratúria foi significativamente menor em relação àqueles que normalmente acidificam a urina, propiciando a agregação de cristais e formação de cálculos urinários. Talvez o fato mais importante é se ter comprovado que um simples exame de urina, coletada em jejum sob vaselina após 12 h de restrição de líquidos e uma segunda coleta após adequada sobrecarga ácida com cloreto de amônio (28) através de pHmetro, seja bastante para este diagnóstico.

A cistinúria foi detectada em 2% dos casos. Na literatura é descrita a sua incidência em 0.05% na população e em 0.9 a 6.8% em pacientes litíásicos (15).

A HCa, superior a 4 mg/Kg/24 h para ambos os sexos, ocorreu em 14%. Incidência aquém de outras citações (29). Provavelmente, esta diferença de incidência se deva ao método de dosagem, pois não foi utilizada a espectrofotometria de absorção atômica, que apresenta maior precisão. Nos últimos

Table 6 - Incidence of patients with and without osteopenia in the groups of patients With and Without idiopathic hypercalciuria (HCa), according to age and sex (n = 35).

Males / Females	With HCa (7 / 9)	Without HCa (9 / 10)	Age
With Osteopenia	75% †	16%	
Males / Females	5 / 7	0 / 3	29 ± 16* / 46 ± 12
Without Osteopenia	25%	84%	
Males / Females	2 / 2	9 / 7	36 ± 15 / 39 ± 15

mean ± standard deviation, p < 0.05 † vs. without osteopenia, *vs. females.

CHARACTERISTICS OF SPECIFIC RENAL STONE PATIENTS

Table 7 - Distribution of patients with osteopenia, according to sex, age, urinary calcium and intact parathormone [PTH-i]-1 (n = 12).

Region	Standard Deviation / T-score	Ca mg/24h	PTH-I pg/ml	Age
Males (n = 5)				
Femur	0.14	301 ± 84	24 ± 7	29 ± 16*
Spine	- 1.21			
Female (n = 7)				
Femur	- 0.70	269 ± 74	27 ± 6	48 ± 11
Spine	- 1.18			

mean ± standard deviation; p < 0.05 *vs. females T-score = mean values of osseous density in young adults.

anos tem sido proposto que a hipercalcúria idiopática seria resultante de reabsorção óssea, na ausência de hiperparatireoidismo e de hipercalcemia. Em estudo realizado no nosso meio, concluiu-se que a nossa população tem reduzida ingestão de cálcio, em torno de 558 ± 329 mg/dia entre as mulheres e 564 ± 220 mg/dia para os homens (24), o que causaria balanço negativo de cálcio, aumentando o risco de desmineralização óssea. A dieta rica em proteína animal, comum entre pacientes litíasicos, causa acidose metabólica leve e como consequência reabsorção óssea para tamponamento dos íons hidrogênio, além de redução da reabsorção tubular renal de cálcio, por efeito direto, ambos contribuindo para a hipercalcúria (30,31). Mediante estes dados, tem sido postulado um novo critério diagnóstico para a hipercalcúria, como resultante de uma doença óssea primária (5,32). Na presente pesquisa o estudo ósseo foi realizado, através da densitometria (DMO), em um subgrupo de 35 litíasicos.

Neste subgrupo a osteopenia esteve presente em 16% dos pacientes normocalciúricos, todos de sexo feminino, e em 75% dos pacientes com hipercalcúria que, quando separada por sexo, atinge 42% e 58% dos homens e mulheres, respectivamente.

Esta frequência é semelhante à descrita em estudo recente (33).

Quando os pacientes osteopenicos foram separados por sexo e idade, detectou-se que os homens jovens hipercalcúricos apresentavam desmineralização óssea semelhante às mulheres que tinham mais do que 45 anos de idade. O mesmo não ocorreu com homens em faixa etária mais elevada e normocalciúricos, cujas densitometrias ósseas estavam normais em 100%. É necessário ressaltar que mulheres hipercalcúricas, após a menopausa, podem ter sua perda óssea intensificada ou acelerada (34). Por outro lado, a redução da massa óssea em homens é de fato importante, pois, sabidamente, é reconhecido que homens apresentam osteopenia só em determinadas situações patológicas ou iatrogênicas que não estavam até então relacionadas com a HCa (35). É certo que estudos, com maior número de casos, prospectivos e randomizados com utilização de novos marcadores de consumo e produção óssea, bem como histomorfometria óssea, precisam ser realizados para a confirmação de que o comprometimento ósseo seja causa ou consequência da hipercalcúria. Espera-se que em futuro próximo, através de técnicas de biologia celular e molecular, novas informações permitam que

Table 8 - Distribution of male patients presenting urolithiasis with and without idiopathic hypercalciuria (HCa), which presented osteopenia.

Osseous Density	With HCa (7)	Without HCa (9)	Age
With osteopenia	5 (71%)*	0 (0%)	29 ± 16
Without osteopenia	2 (29%)	9 (100%)†	36 ± 15

p < 0.05 *vs. without HCa; † vs. osteopenia.

os pesquisadores adquiram maior conhecimento dos genes responsáveis pela osteogênese, possibilitando a sua manipulação terapêutica. É importante lembrar que as dosagens de PTH-I foram normais e comparáveis nos pacientes com ou sem hipercalcúria (35). Por outro lado, não se afasta que, apesar de resultados em média normais, possa ocorrer excesso relativo de PTH-I em pacientes, mesmo dentro da faixa de normalidade.

CONCLUSÃO

Foi possível diagnosticar alterações metabólicas em 98% dos pacientes estudados, indicando relação muito positiva entre custo-benefício.

Medidas dietéticas como aumento da ingestão hídrica e redução da hiperuricosúria (através de menor consumo de carne vermelha) poderão contribuir para a diminuição da formação e recorrência de cálculo, especialmente de oxalato de cálcio.

A presença de osteopenia em homens jovens e hipercalcúricos, nesta série, sugere que a hipercalcúria idiopática seja reabsortiva primária ou secundária a maior ingestão de proteína animal.

Quando em presença de hipercalcúria idiopática, sugere-se que seja realizado estudo da densidade mineral óssea.

REFERÊNCIAS

1. Preminger GM, Pak CYC: Nephrolithiasis. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds.). *The Principles and Practice of Nephrology*. St Louis, Sarvier, 149: 1015-103, 1995.
2. Wasserstein AG: Nephrolithiasis: acute management and prevention. *Dis Mon*, 44: 196-213, 1998.
3. Curhan GC: Dietary calcium, dietary protein, and kidney stone formation. *Miner Electrolyte Metab*, 23: 261-264, 1997.
4. Soucie JM, Thun MJ, Coates RJ, McClellan W, Austin H: Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney Int*, 46: 893-899, 1994.
5. Weisinger JR: News insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: The role of bone. *Kidney Int*, 49: 1507-1518, 1996.
6. Goldfarb S: Diet and nephrolithiasis. *Annu Rev Med*, 45: 235-243, 1994.
7. Martini LA, Heilberg IP, Cuppari L, Medeiros FAM, Draibe AS, Ajzen H, Schor N: Dietary habits of calcium stone formers. *Braz J Med Biol Res*, 26: 805-812, 1993.
8. Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Hanes FA, Swaminathan R: The Risk of Calcium Stone Formation in Relation to Influence and Dietary Animal Protein. In: Brockis JG, Finlayson B (eds.). *Urinary Calculi - International Stone Conference*. Littleton, PSG Publishing Co, 1: 3-12, 1981.
9. Baumann JM: Stone prevention: why so little progress? *Urol Res*, 26: 77-81, 1998.
10. Bruce Ettinger: Hyperuricosuria and calcium oxalate lithiasis: a critical review and future outlook. *Proceedings of the 8th European Symposium on Urolithiasis*. Parma, Italy, 51-57, 1999.
11. Coe FL: Uric acid and calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int*, 24: 392-403, 1983.
12. Atsmon A, Devries A, Frank M: *Uric Acid Lithiasis*. Amsterdam, Elsevier, pp.1, 1963.
13. Pinheiro ME, Schor N: Nefrolitíase por Ácido Úrico. In: Schor N, Heilberg LP (eds.). *Calculose Renal*. São Paulo, Sarvier, Cap. 7, pp. 53-69, 1995.
14. Veronese FV, Giugliani MC, Barros EJG, Mariano M. Multilit - Rio Grande do Sul. In: Schor N, Heilberg IP (eds.). *Calculose Renal*. São Paulo, Sarvier, Cap. 33, pp. 323-331, 1995.
15. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CYC: Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med*, 98: 50-59, 1995.
16. Pak CYC: Citrate and renal calculi: an update. *Miner Electrolyte Metab*, 20: 371-377, 1994.
17. Heilberg IP, Laranja SMR, Coêlho STSN, Schor N. Multilit - São Paulo. In: Schor N, Heilberg IP (eds.). *Calculose Renal*. São Paulo, Sarvier, Cap. 33, pp. 336-338, 1995.
18. Ayusso LL: Desenvolvimento de Serviço de Litíase Renal em Região de Clima Quente. Tese de Mestrado. Escola Paulista de Medicina, Unifesp. São Paulo, 1999.

19. Silva JAM, Penido MGG. Multilit - Minas Gerais. In: Schor N, Heilberg IP (eds.). *Calculose Renal*. São Paulo, Sarvier, Cap. 33, pp. 307-315, 1995.
20. Stapleton FB: Clinical approach to children with urolithiasis. *Semin Nephrol*, 16: 389-397, 1996.
21. Hess B: Diagnostic markers in calcium nephrolithiasis: current and traditional ideas with a new look. *Schweiz Med Wochenschr*, 125: 2460-2470, 1995.
22. Doré B, Dussol B: Lithiase Calcique: Aspects Néphrologiques et Urologiques. In: *Encycl Méd Chir*. Paris, Elsevier, Néphrologie-Urologie, 18104A40, p.12, 1998.
23. Zerwekh JE, Drake E, Gregory J, Griffith D, Hofmann AF, Menon M, Pak CYC: Assay of urinary oxalate: six methodologies compared. *Clin Chem*, 29:1977-1980, 1983.
24. Hess B, Jost C, Zipperle L, Takkinen R, Jaeger P: High-calcium intake abolishes hyperoxaluria and reduces urinary crystallization during a 20-fold normal oxalate load in humans. *Nephrol Dial Transplant*, 13: 2241-2247, 1998.
25. Robertson WG, Heyburn PJ, Peacock M, Hanes FA, Swaminathan R: The effect of high animal protein intake on the risk of calcium-stone formation in the urinary tract. *Clin Sci*, 57: 285-288, 1979.
26. Pak CYC: Kidney stones. *Lancet*, 351:1797-1801, 1998.
27. Willian G. Robertson: Mild hyperoxaluria: a critical review and future outlook. *Proceedings of the 8th European Symposium on Urolithiasis - Parma, Italy*, pp. 33-42, 1999.
28. Lash JP, Arruda JAL: Laboratory evaluation of renal tubular acidosis. *Clin Lab Med*, 13: 117-129, 1993.
29. Heilberg IP, Martini LA, Draibe SA, Ajzen H, Ramos OL, Schor N: Sensitivity to calcium intake in calcium stone forming patients. *Nephron*, 73: 145-153, 1996.
30. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CYC: Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 66: 140-146, 1988.
31. Goldfarb S: Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. *Kidney Int*, 34: 544-555, 1988.
32. Weisinger JR, Alonzo E, Bellorín Font E, Blasini AM, Rodriguez MA, Paz Martínez V, Martinis R: Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int*, 49: 244-250, 1996.
33. Trinchieri A, Nespoli R, Ostini F, Rovera F, Zanetti G, Pisani E: A study of dietary calcium and other nutrients in idiopathic renal calcium stones formers with low bone mineral content. *J Urol*, 3: 654-657, 1998.
34. Audran M, Legrand E, Chappard D, Bigorgne JC, Basle MF: Osteoporosis in males. *Ann Med Interne*, 151: 399-407, 2000.
35. Heilberg IP, Martini LA, Szejnfeld VL, Carvalho AB, Draibe AS, Ajzen H, Ramos OL, Schor N: Bone disease in calcium stone forming patients. *Clin Nephrol*, 42: 175-182, 1994.

Received: May 30, 2001

Accepted after revision: September 25, 2001

Correspondence address:

Dr. Nestor Schor
 Rua Botucatu, 740
 São Paulo, SP, 04023-900, Brazil
 Fax: ++ (55) (11) 5573-9652
 E-mail: nestor@nefro.epm.br