

O tratamento farmacológico é necessário em indivíduos com risco elevado de recorrência, sempre em associação a medidas nutricionais e comportamentais

## Litíase renal II

### Prevenção farmacológica

DATA 2021-04-28 AUTOR Ana Paula Mendes, *Farmacêutica do CIM*

Após um primeiro episódio de cálculos renais deve ocorrer uma avaliação que permita aferir o risco de recorrência e a necessidade de tratamento preventivo. A prevenção farmacológica da litíase urinária é complexa, pois a sua formação pode resultar de múltiplas etiologias. Assim, irão somente ser descritas abordagens gerais.

A recorrência da litíase renal (LR) é comum. As taxas de recorrência reportadas são muito variáveis, já que dependem de diversos fatores,<sup>1</sup> podendo atingir 50% aos 5 anos.<sup>2,3</sup> As medidas destinadas a prevenir a recorrência da LR têm como propósito a diminuição da concentração de fatores litogênicos (p. ex. cálcio e oxalato) e o aumento da concentração de inibidores da formação de cálculos (p. ex. citrato). Isto obtêm-se quer através de medidas dietéticas, como por abordagens farmacológicas.<sup>3</sup> O tratamento farmacológico é necessário em indivíduos com risco elevado de recorrência,<sup>2,4</sup> sempre em associação a medidas nutricionais e comportamentais.<sup>2</sup> O fármaco ideal deve impedir a formação de cálculos, não possuir efeitos adversos e ser de fácil administração; todos estes aspetos são importantes para obter uma boa adesão ao tratamento.<sup>4</sup>

#### Cálculos de cálcio ou de composição desconhecida

A informação sobre a composição do cálculo obtém-se através da análise mineralógica do cálculo eliminado.<sup>5,6</sup> Caso a composição dos cálculos seja desconhecida é razoável assumir, dada a sua maior frequência, que os cálculos serão de cálcio,<sup>1,2,5,7</sup> geralmente oxalato.<sup>7</sup> É necessário fazer um estudo para detetar anomalias metabólicas que oriente o tratamento preventivo.<sup>2,5</sup> Contudo, alguns indivíduos com cálculos cálcicos recorrentes não possuem qualquer anomalia metabólica identificável.<sup>1,7</sup> Existe evidência de que, mesmo dentro dos intervalos ditos normais, o risco de formação de cálculos tem um aumento gradual, não existindo um limiar absoluto.<sup>7</sup>

Entre as alterações metabólicas mais habitualmente associadas à formação de cálculos cálcicos incluem-se:

- Hiperocalciúria,<sup>1,2,4,5,8,9</sup> com ou sem hipercalcémia;<sup>1,4</sup>
- Hipocitratúria;<sup>1,2,4,5,8,9</sup>
- Hiperuricosúria;<sup>4,5,8,9</sup>

- Hiperossalúria;<sup>1,4,5,8</sup>
- pH urinário persistentemente alcalino.<sup>1,2</sup>

#### Hiperocalciúria

Os **diuréticos tiazídicos** e seus análogos são habitualmente utilizados para reduzir a excreção urinária de cálcio,<sup>1,2,5,7-10</sup> tendo mostrado eficácia na redução de recorrências.<sup>6,7,10-12</sup> Estão recomendados pelas normas europeias e norte-americanas para prevenção da recorrência de cálculos à base de cálcio e com hiperocalciúria;<sup>8</sup> contudo, também podem ser benéficos em indivíduos normocalciúricos<sup>2,7,11</sup> pois mostraram, em diversos ensaios aleatorizados e controlados, reduzir o risco de recorrência de cálculos em ambas as situações.<sup>2,11</sup>

Os diuréticos tiazídicos aumentam a reabsorção renal tubular de cálcio.<sup>7-9</sup> Uma meta-análise mostrou uma redução do risco relativo de recorrências de 47%.<sup>8</sup>

As doses mais frequentemente descritas incluem:

- Hidroclorotiazida 25 mg 2x/dia;
- Clortalidona 25-50 mg/dia;
- Indapamida 2,5 mg/dia.<sup>6,8,9,12</sup>

Um efeito adverso comum das tiazidas é a hipocaliemia, que pode causar hipocitratúria.<sup>7,8,10,11</sup> Assim, recomenda-se suplementação de potássio, podendo ser preferível a utilização de citrato de potássio.<sup>8,10,11</sup>

A administração de **citratos alcalinizantes**, nomeadamente o citrato de potássio, desempenha um papel preventivo na formação de cálculos por vários mecanismos: modificação do pH urinário, correção da hipocitratúria e inibição da cristalização.<sup>4,12</sup> e pode ser usado quando o cálcio urinário não reduz como desejado com um diurético tiazídico, ou quando este não é bem tolerado.<sup>7</sup> A dose diária varia entre 5-12 g/dia, dependendo do valor urinário de pH quando administrado para alcalinização.<sup>4</sup>

#### Hipocitratúria

Indivíduos com baixos níveis de citrato urinário apresentam risco aumentado para a formação de cálculos.<sup>9</sup> A hipocitratúria tem sido reportada em 15-63% dos indivíduos com cálculos renais, e ocorre muitas vezes em associação a outras alterações metabólicas.<sup>8</sup> O citrato é um importante inibidor da formação de cálculos,<sup>2,8,9</sup> uma

## Litíase renal II

AUTOR Ana Paula Mendes, Farmacêutica do CIM | DATA 2021-04-28

vez que atua como inibidor da formação, crescimento e agregação de cristais,<sup>9</sup> nomeadamente de oxalato e/ou fosfato de cálcio, e complexa com o cálcio, reduzindo a saturação urinária de sais cálcicos.<sup>7,8</sup>

A suplementação é feita preferencialmente com **citrato de potássio**,<sup>1,5-8,10,12</sup> mas também pode ser usado o **bicarbonato de potássio**.<sup>1,5,7</sup> A administração de citrato de potássio aumenta o pH e o citrato urinários, diminui o cálcio urinário e diminui a sobressaturação urinária relacionada com o oxalato de cálcio.<sup>11</sup> A suplementação com citrato também se mostrou eficaz na prevenção da formação de cálculos cálcicos em indivíduos sem hipocitraturia.<sup>9,10</sup> Diversos ensaios aleatorizados e controlados mostraram redução da recorrência de cálculos em indivíduos com ou sem hipocitraturia.<sup>11</sup>

Os efeitos adversos mais comuns são alterações gastrointestinais (GI),<sup>6,8</sup> como dor abdominal e diarreia. Tomar juntamente com alimentos pode prevenir estes sintomas em alguns doentes. Caso ocorra intolerância, ou exista risco de hipercaliémia, pode ser utilizado o bicarbonato de sódio,<sup>8</sup> o citrato de sódio,<sup>6</sup> ou uma associação de citrato de sódio e ácido cítrico.<sup>8</sup> Contudo, os sais sódicos são habitualmente evitados,<sup>2,9,10,12</sup> devido ao receio de aumento da excreção urinária de cálcio devido ao aporte de sódio.<sup>2,6,8-10,12</sup> Se o pH urinário for > 6,5, a suplementação com citratos pode não estar indicada, pois a alcalinização causada pode aumentar o risco de formação de cálculos que requerem valores elevados de pH,<sup>1,5,7</sup> como os de fosfato de cálcio.<sup>7</sup>

### Hiperuricosúria

A hiperuricosúria diminui a solubilidade do oxalato de cálcio *in vitro* e pensa-se que contribua para o risco de recorrência em formadores de cálculos cálcicos,<sup>9</sup> sendo observada em cerca de 20% dos indivíduos.<sup>8</sup> A restrição de ingestão de purinas<sup>5,9</sup> e de proteína animal é recomendada como abordagem inicial em indivíduos com cálculos cálcicos hiperuricosúricos,<sup>8,9</sup> pois esta última permite diminuir o cálcio urinário.<sup>9</sup> Caso as medidas dietéticas não sejam suficientes para normalizar os níveis urinários de ácido úrico, ou exista uma predisposição genética, pode ser utilizado o **alopurinol**, que diminui o ácido úrico sérico e urinário<sup>8</sup> e mostrou diminuir o risco de recorrência de cálculos de oxalato cálcico.<sup>2,10,11</sup> O seu efeito benéfico parece ser restrito a indivíduos hiperuricosúricos e normocalciúricos.<sup>8,11,12</sup>

O alopurinol é utilizado em doses entre 100-300 mg/dia.<sup>4,5,8</sup> É geralmente bem tolerado, mas, raramente, pode causar síndrome Stevens-Johnson, pelo que o aparecimento de *rash* requer a sua descontinuação imediata. O aumento das enzimas hepáticas é outro efeito adverso, geralmente reversível com a descontinuação.<sup>8</sup> Não existe evidência que a sua combinação com tiazidas ou citratos alcalinizantes seja mais eficaz do que a monoterapia.<sup>3,6</sup>

### Hiperoxalúria

A suplementação com **cálcio** está indicada na presença de hiperoxalúria entérica, como modo de reduzir a absorção de oxalato.<sup>4,7</sup> Deve ser administrado 30 minutos antes das refeições, numa dose de 1000 mg/dia.<sup>4</sup>

A **piridoxina** está indicada em situações de hiperoxalúria primária, de causa genética,<sup>4,8,11</sup> ao atuar como cofator numa via metabólica que permite a redução da conversão do glicoxilato a

oxalato e, assim, diminuir a sua excreção urinária. Está indicada uma dose inicial de 5 mg/kg/dia, até um máximo de 20 mg/kg/dia.<sup>4</sup> Tem também sido proposta como terapêutica preventiva na hiperoxalúria idiopática, apesar de alguns autores considerarem que a evidência é insuficiente. Caso seja utilizada, deverá ser iniciada numa dose baixa, titulada gradualmente até um máximo de 200 mg/dia, devido ao risco de desenvolvimento de neuropatia.<sup>8</sup>

Os diuréticos tiazídicos, o alopurinol e a suplementação com citratos são eficazes para prevenir cálculos cálcicos que recorram após medidas não farmacológicas,<sup>3,6</sup> mesmo na ausência alterações metabólicas urinárias.<sup>6</sup> A terapêutica com tiazidas e citrato de potássio mostrou prevenir recorrências em indivíduos com intervalos normais de cálcio e citrato urinários, respetivamente. Assim, pode ser adequado utilizar estes fármacos em doentes com litíase recorrente que não demonstrem anomalias urinárias específicas.<sup>12</sup>

### Cálculos de ácido úrico

Os três principais fatores que predispõem à formação de cálculos de ácido úrico são um baixo pH urinário<sup>1,2,8,9,11,13</sup> – pH < 5,5, o que promove a precipitação do ácido úrico<sup>1,8</sup> – um baixo volume urinário e a hiperuricosúria.<sup>1,2,8,9,11,13</sup>

A alcalinização urinária e o aumento da ingestão de fluidos são medidas indicadas em quase todos os indivíduos.<sup>9,13</sup> A base do tratamento farmacológico preventivo consiste na administração de alcalinizantes para aumentar o pH urinário.<sup>2,4,8,9,11-13</sup> Um valor alvo de 6,0-6,5<sup>8,11,12</sup> ou 6,5-7<sup>2,9,13</sup> pode prevenir eficazmente e dissolver cálculos de ácido úrico.<sup>8,11,13</sup> O **citrato de potássio**, titulado para alcançar o pH alvo, é o tratamento de primeira linha,<sup>8,11,12</sup> com o bicarbonato de sódio reservado para casos de intolerância ao citrato de potássio,<sup>8,11</sup> ou quando exista disfunção renal ou hipercaliémia.<sup>8</sup> As doses recomendadas são 9-12 g/dia de citrato ou 1,5 g/3 x dia de bicarbonato de sódio.<sup>4</sup> Na presença de hiperuricosúria está indicada a toma de **alopurinol**,<sup>4,13</sup> numa dose entre 100-300 mg/dia, dependendo do teor urinário de ácido úrico.<sup>4</sup> O alopurinol não deve ser utilizado em primeira linha no caso de cálculos úricos idiopáticos e ser reservado apenas para doentes que continuam a formar cálculos de ácido úrico apesar de alcalinização adequada<sup>8,11-13</sup> e aumento da ingestão de fluidos.<sup>13</sup>

### Cálculos de cistina

Estes cálculos decorrem, como anteriormente referido, de uma alteração genética que causa diminuição da reabsorção tubular de cistina,<sup>2,8,11</sup> que possui baixa solubilidade urinária (limite 250 mg/L)<sup>8,11</sup> e resulta da complexação do aminoácido cisteína.<sup>11</sup>

A base da prevenção de cálculos de cistina é reduzir a sua concentração urinária, assegurando uma ingestão de fluidos que permita um elevado volume urinário,<sup>2,4,8,11</sup> e, por outro lado, aumentar a sua solubilidade, de modo a evitar a cristalização urinária.<sup>2,4,8,9,11</sup> A principal opção terapêutica para evitar a cristalização da cistina é manter o pH urinário > 7,0<sup>2,8,9,11,12</sup> ou > 7,5,<sup>2,4,8</sup> uma vez que a solubilidade da cistina é marcadamente influenciada pelo pH urinário.<sup>4,8,9</sup> A alcalinização urinária deve efetuar-se com a administração de **citrato de potássio**,<sup>4,8,11,12</sup> 3-10 mmol 2-3 x/dia, de modo a obter o valor alvo de pH.<sup>4</sup>

## Litíase renal II

AUTOR Ana Paula Mendes, Farmacêutica do CIM | DATA 2021-04-28

O citrato de potássio é de escolha relativamente ao bicarbonato de sódio,<sup>8</sup> uma vez que o sódio aumenta a excreção urinária de cistina. A restrição de ingestão de sódio na dieta é, aliás, outra das medidas preconizadas.<sup>4,5,8</sup>

Caso estas medidas sejam insuficientes, a concentração de cistina livre pode ser diminuída através da administração de substâncias redutoras, que quebram a ligação dissulfureto<sup>4</sup> e complexam com a cisteína, formando um composto muito mais solúvel.<sup>8,10,11</sup>

Os mais habitualmente usados incluem a **tiopronina** (alfa-mercaptopropionilglicina) e a **D-penicilamina**.<sup>2,8-12</sup> O seu efeito é dependente da dose<sup>8</sup> e, geralmente, têm eficácia semelhante.<sup>9</sup> Ambas podem, contudo, causar efeitos adversos significativos,<sup>9,11</sup> tais como febre, *rash*, leucopenia, anemia aplásica, proteinúria e hepatotoxicidade.<sup>9</sup> A tiopronina parece ser mais bem tolerada,<sup>8,9,12</sup> mas os seus efeitos adversos conduzem frequentemente a descontinuação.<sup>8</sup>

A tiopronina (indisponível em Portugal) é considerada de primeira linha,<sup>2,4,8,12</sup> numa dose inicial de 200 mg 2-3x/dia, titulada para obter uma concentração urinária de cistina < 250 mg/L<sup>8</sup> até 2000 mg/dia.<sup>4</sup> A D-penicilamina tem um perfil de efeitos adversos mais extenso, sendo por isso menos utilizada. A dose inicial é habitualmente de 250 mg 2-3x/dia, titulada até obtenção do efeito. O tratamento prolongado pode conduzir a deficiência de vitamina B6, que pode requerer suplementação (50 mg/dia).<sup>8</sup>

O captopril mostrou, *in vitro*, aumentar a solubilidade da cistina. Contudo, pensa-se que as doses recomendadas *in vivo* não sejam suficientes para induzir um efeito terapêutico na formação de cálculos de cistina, não existindo também ensaios clínicos rigorosos.<sup>8</sup> Ainda assim, tem sido utilizado em doses de 75-150 mg/dia.<sup>5</sup>

## Cálculos de estruvite

Como anteriormente referido, os cálculos de estruvite – cristais de fosfato de amónio e magnésio, formam-se em consequência de infeções recorrentes por organismos produtores de urease,<sup>2,4,8,9,11,12</sup> que originam o aumento do teor urinário de amónia, causando a alcalinização da urina e a precipitação de estruvite.<sup>2,4,11</sup>

Estes cálculos podem originar estruturas ramificadas, são muito difíceis de tratar,<sup>2,9,11</sup> e acarretam o risco de hemorragia, obstrução e diminuição da função renal.<sup>11</sup> Requerem remoção cirúrgica e antibioterapia,<sup>2,4,5,8,11</sup> com o objetivo de esterilizar a urina e prevenir reinfeções e recorrência dos cálculos.<sup>2,8</sup> Só a remoção completa permite uma prevenção eficaz.<sup>2</sup> É importante assegurar também a acidificação da urina, de modo a prevenir infeções recorrentes, através da administração de **cloreto de amónio** 1g 2-3x/dia, ou **metionina** 200-500 mg 1-3x/dia.<sup>4,5</sup>

O **ácido aceto-hidroxiâmico**, um inibidor da urease<sup>5,8-12</sup> (indisponível em Portugal) previne a alteração do meio urinário induzida pela urease bacteriana.<sup>8</sup> Mostrou eficácia em diversos ensaios aleatorizados.<sup>8,9</sup> Contudo, possui efeitos adversos significativos e potencialmente graves,<sup>8,9,11,12</sup> que incluem perturbações GI, cefaleias, *rash*, tromboembolismo,<sup>8,9</sup> tremor, palpitações, edema, proteinúria, alopecia e anemia,<sup>8</sup> pelo que o seu uso é reservado para infeções graves,<sup>4</sup> indivíduos com risco elevado de recorrência e/ou para os que não podem efetuar remoção cirúrgica,<sup>8</sup> ou caso não seja possível uma remoção completa.<sup>9</sup>

O farmacêutico poderá promover a adoção e manutenção das medidas relacionadas com a dieta e o estilo de vida, bem como acompanhar a adesão aos tratamentos e a sua segurança.

## Referências bibliográficas

1. Preminger GM, Curhan GC. Evaluation of the adult patient with established nephrolithiasis and treatment if stone composition is unknown. UpToDate®, topic last updated: Apr 25, 2019.
2. Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, Gambaro G, Canales BK, Doizi S, Traxer O, Tiselius HG. Kidney stones. Nat Rev Dis Primers. 2016 Feb 25; 2: 16008. doi: 10.1038/nrdp.2016.8.
3. Qaseem A, Dallas P, Forciea MA, Starkey M, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Dietary and pharmacologic management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2014 Nov 4; 161(9): 659-67. doi: 10.7326/M13-2908.
4. Türk C, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Skolarikos A, Thomas K, Davis NF, Donaldson JF, Lombardo R, Grivas N, Ruhayel Y. European Association of Urology (EAU): Guidelines on urolithiasis (2020) [accedido a 28-04-2021]. EAU Guidelines Office. Arnhem, The Netherlands. Disponível em: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis-2020v5.pdf>
5. Actualización en el tratamiento de la litiasis renal. Butlletí d'informació terapèutica. 2018 [accedido a 28-04-2021]; 29(4): 21-8. Disponível em: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3616/BIT\\_2018\\_29\\_04\\_cas.pdf?sequence=5&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3616/BIT_2018_29_04_cas.pdf?sequence=5&isAllowed=y)
6. Fontenelle LF, Sarti TD. Kidney Stones: Treatment and Prevention. Am Fam Physician. 2019 [accedido a 28-04-2021]; 99(8): 490-496. Disponível em: <https://www.aafp.org/afp/2019/0415/afp20190415p490.pdf>

7. Curhan GC. Prevention of recurrent calcium stones in adults. UpToDate®, topic last updated: Feb 26, 2021.
8. Sorokin I, Pearle MS. Medical therapy for nephrolithiasis: State of the art. Asian J Urol. 2018 Oct; 5(4): 243-255. doi: 10.1016/j.ajur.2018.08.005.
9. Zisman AL. Effectiveness of Treatment Modalities on Kidney Stone Recurrence. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Oct 6; 12(10): 1699-1708. doi: 10.2215/CJN.11201016.
10. Sakhaee K. Medical Measures for Secondary Prevention of Urolithiasis. Eur Urol Focus. 2017 Feb; 3(1): 10-12. doi: 10.1016/j.euf.2017.02.019.
11. Song L, Maalouf NM. Nephrolithiasis. 2020 Mar 9. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Hofland HJ, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Singer F, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279069/>
12. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR, Monga M, Penniston KL, Preminger GM, Turk TM, White JR; American Urological Association. Medical management of kidney stones: AUA guideline. J Urol. 2014 Aug; 192(2): 316-24. doi: 10.1016/j.juro.2014.05.006.
13. Curhan GC. Uric acid nephrolithiasis. UpToDate®, topic last updated: Aug 09, 2018.