

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE MEDICINA**

**LETÍCIA ROMEIRA BELCHIOR
MARCONDES BOSSO DE BARROS FILHO**

**ASPECTOS GENÉTICOS E AMBIENTAIS NA ETIOLOGIA DA
NEFROLITÍASE: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Goiânia-GO
2023**

LETÍCIA ROMEIRA BELCHIOR
MARCONDES BOSSO DE BARROS FILHO

**ASPECTOS GENÉTICOS E AMBIENTAIS NA ETIOLOGIA DA
NEFROLITÍASE: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Projeto apresentado na Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso III para composição da nota dos alunos do Módulo VIII do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva.

Goiânia-GO

2023

RESUMO

Introdução: A nefrolitíase (NL) é a formação e deposição de cristais, também chamados de cálculos ou pedras, nos rins. A prevalência geral da NL encontra-se em crescimento global. Ao analisar os aspectos genéticos relacionados à doença em questão, observa-se na literatura médica, a prevalência de distúrbios de natureza monogênica, já dentre os aspectos ambientais, a nutrição está fortemente associada ao risco de NL. **Objetivo:** Avaliar os fatores genéticos e ambientais associados à NL. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, desenhada conforme estratégia PICO e baseada no protocolo PRISMA, com 92 artigos, inicialmente triados para a revisão, analisados pelos critérios de inclusão e exclusão, com seleção final de 23 artigos para confecção deste estudo. **Resultados:** Observou-se que o IMC elevado e a alta ingestão de cálcio e proteínas aumentam o risco de NL, enquanto a adesão à dieta DASH (Abordagem dietética para interromper a hipertensão, do inglês, *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) e o consumo de frutas e vegetais reduz o risco. O consumo de bebidas alcoólicas foi contraditório, ora apontado com protetor, ora como fator de risco. O hipoparatiroidismo, hiperparatiroidismo, distúrbios metabólicos, doenças cardiovasculares e a acidose tubular renal foram doenças associadas de maneira causal ou consequente à NL. Foram relacionados à NL os seguintes genes e polimorfismos: rs1056628 e C1562T no gene *MMP9*, rs6776158 e rs7627468 no gene *CaSR*, rs35747824 no gene *PDILT*, rs6667242 e rs1256328 no gene *ALPL*, rs1544935 em *KCNK5*, rs7328064 em *DGKH*, rs13041834 em *BCAS1*, rs182089527 no gene *PDE1A*, e os genes *alfa-2-MRAP*, *TCF7L2*, *GSTM1*, *GSTT1*. **Conclusão:** Conclui-se que tanto os fatores genéticos quanto os ambientais influenciam de maneira significativa o desenvolvimento da NL, entretanto, novas pesquisas são necessárias para esclarecer contradições, como o papel da ingestão de álcool no contexto da doença.

Palavras-Chave: Nefrolitíase; genética; alimentação; fatores de risco.

ABSTRACT

Introduction: Nephrolithiasis (NL) is the formation and deposition of crystals, also called calculi or stones, in the kidneys. The overall prevalence of nephrolithiasis is globally on the rise. When analyzing the genetic aspects related to the disease in question, the prevalence of monogenic disorders is observed in the medical literature. Among the environmental aspects, nutrition is strongly associated with the risk of nephrolithiasis. **Objective:** Evaluate genetic and environmental factors associated with NL. **Methods:** Systematic review of the literature, designed according to the PICO strategy and based on the PRISMA protocol, with 92 articles initially screened for the review, analyzed according to the inclusion and exclusion criteria, with a final selection of 23 articles for the study. **Results:** It is observed that high BMI, high calcium and protein intake increase the risk of NL, while adherence to the DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) diet and consumption of fruits and vegetables reduces the risk, while the consumption of alcoholic beverages was contradictory, now pointed out with sunscreen as a risk factor. Hypoparathyroidism, hyperparathyroidism, metabolic disorders, cardiovascular diseases and renal tubular acidosis were diseases that were causally or consequentially associated with NL. The following genes and polymorphisms have been related to NL: rs1056628 and C1562T in the *MMP9* gene, rs6776158 and rs7627468 in the *CaSR* gene, rs35747824 in the *PDILT* gene, rs6667242 and rs1256328 in the *ALPL* gene, rs1544935 in *KCNK5*, rs7 328064 in *DGKH*, rs13041834 in *BCAS1*, rs182089527 in *PDE1A* gene, and *alpha-2-MRAP*, *TCF7L2*, *GSTM1*, *GSTT1* genes. **Conclusion:** It is concluded that both genetic and environmental factors significantly influence the development of NL, however, further research is needed to clarify contradictions, such as the role of alcohol intake in the disease. **Keywords:** Nephrolithiasis; genetics; food; risk factors.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	4
2 METODOLOGIA	7
3 RESULTADOS	10
4 DISCUSSÃO	15
5 CONCLUSÃO	18
REFERÊNCIAS	19
ANEXO	23

1 INTRODUÇÃO

A NL é a formação e deposição de cristais, também chamados de cálculos ou pedras, nos rins. A prevalência geral da NL encontra-se em crescimento global. Entretanto, sua epidemiologia possui caráter heterogêneo, variando de 1 a 20%, em todo o mundo, com taxa de 11%, nos Estados Unidos. Tal variação é fruto da distribuição distinta de fatores desencadeadores nas diferentes regiões do mundo, que vão de estilo de vida e predisposição genética até questões geográficas e socioeconômicas do território em questão (BAI et al., 2023; CAO et al., 2023; STAMATELOU; GOLDFARB, 2023). A NL é um expoente importante de morbidade populacional. Além de ser importante causa de injúria renal, em adultos, é uma grande preocupação para o sistema de saúde pública, tanto pelos gastos com a doença, quanto pelo impacto negativo no bem-estar do indivíduo acometido (INJEYAN et al., 2023).

A apresentação do quadro clínico na NL é tipicamente relacionada a sintomas de início súbito, que se baseiam em: febre, cólicas nos flancos, hematúria macro ou microscópica, náuseas e vômitos. Entretanto, o aumento da idade do paciente está associado a apresentações atípicas, sem febre e sem dor, principalmente, em idosos. Já as crianças, geralmente, apresentam sintomas vagos, como: náuseas, vômitos e irritabilidade, e o diagnóstico ocasionalmente é feito após achados na radiografia (MAYANS, 2019; MIAH; KAMAT, 2017).

Os cálculos renais podem ser compostos de variados elementos e misturas, destes, os mais frequentes são compostos de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio. A formação dos cálculos é procedente da saturação urinária por cristais, este evento está relacionado à ingestão insuficiente de água, hiperexcreção urinária de elementos que contribuem para essa saturação, como o cálcio e o oxalato, e a diminuição de fatores de proteção, como citrato e magnésio. No entanto, em crianças, as causas principais de NL são associadas a aspectos genéticos e problemas metabólicos urinários, já em adultos, é idiopática ou associada aos hábitos de vida, como a alimentação (INJEYAN et al., 2023).

Ao analisar os aspectos genéticos relacionados à doença em questão, observa-se, na literatura médica, a prevalência de distúrbios de natureza monogênica, inferindo em acidose tubular renal, síndrome de Bartter, hiperoxalúria e cistinúria, em, aproximadamente, 15% dos pacientes que enfrentam calculose renal. No caso de mecanismos idiopáticos, estima-se que a herdabilidade seja responsável por 45 a 50% dos casos. Além disso, fatores monogênicos e poligênicos possuem papéis cruciais na determinação da gênese do cálculos, por participarem de mecanismos chaves, como: manuseio tubular renal de substratos litogênicos e de inibidores da cristalização, transportadores de íons, prótons e aminoácidos, receptor de detecção de cálcio, metabolização da vitamina D, oxalato, cisteína, purina e ácido úrico (HOWLES; THAKKER, 2020; SINGH et al., 2022).

Dentre os aspectos ambientais, a nutrição está fortemente associada ao risco de NL. Alguns hábitos dietéticos, como uma adequada ingestão de líquidos, diminuem potencialmente o risco da ocorrência de cálculos renais, sendo que, para cada 200 mL de água consumida, o risco é atenuado em 13%. Já o consumo exagerado de sódio e proteínas de origem animal são potencializadores na formação de pedras. Cabe ressaltar, que o consumo de fluídos tem suas exceções, já que os refrigerantes possuem quantidades significativas de frutose, o que aumenta a excreção de cálcio, oxalato e ácido úrico, aumentando o risco de NL. Porém, o consumo de sucos de frutas cítricas, chás e cafeína foram associados a um efeito preventivo, o que pode ser explicado pela ação diurética dessas bebidas (FERRARO; BARGAGLI, 2021; SIENER, 2021). Outrossim, a NL possui influência da geografia e das condições do meio físico, os quais podem agir como fatores de risco (BJN, 2022; ZIEMBA; MATLAGA, 2017).

É importante salientar, que a NL, de acordo com estudos recentes, pode ser um marcador de distúrbios sistêmicos e predispor o desenvolvimento de hipertensão, doença cardiovascular, além de haver componentes da síndrome metabólica, diabetes mellitus e hiperlipidemia, que são mais comuns naqueles que formam cálculos renais do que naqueles que não os formam (DE LIMA et al., 2023; SINGH et al., 2022). Além dos níveis elevados de colesterol e

triglicéridos, que também podem ser observados nessa relação (INCI et al., 2012; REINER et al., 2011; SINGH et al., 2022; ZIEMBA; MATLAGA, 2017).

A NL tem forte impacto sobre os aspectos físicos, emocionais, sociais e psicológicos dos pacientes (CHEN et al., 2022; HOWLES; THAKKER, 2020; IBRAHIM; WISEMAN, 2021). Ademais, o prognóstico da doença depende do diagnóstico precoce e tratamento eficaz, adentrando em suas características moleculares e ambientais (SINGH et al., 2020).

A maioria dos casos de NL tem por melhor hipótese aceita a etiologia multifatorial (HOWLES; THAKKER, 2020; SINGH et al., 2022). Diante disso, o presente estudo tem como principal objetivo avaliar a genética e os fatores ambientais associados à NL, a partir da identificação dos principais genes e polimorfismos genéticos associados à caracterização do perfil epidemiológico dos pacientes acometidos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, desenvolvida conforme os critérios da estratégia PICO, que representa: população, intervenção, comparação e desfecho (*outcomes*), para elaboração da questão norteadora da pesquisa: “Quais os principais aspectos genéticos e ambientais associados à NL?”. Outrossim, este estudo foi baseado no protocolo PRISMA (do inglês, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisões sistemáticas e metanálises.

Em revisões sistemáticas, busca-se encontrar, selecionar, avaliar e sintetizar os dados mais relevantes das publicações, sendo estas, consideradas estudos secundários, isto é, realizados a partir dos dados de estudos primários, que são analisados de forma individual e coletiva, e, posteriormente, sintetizados em um único estudo. Dessa maneira, quando é feita a análise criteriosa dos estudos, considera-se a revisão sistemática como o melhor nível de evidência para as tomadas de decisões e condutas em saúde.

A pesquisa seguiu as seguintes etapas:

- 1.1 Busca dos artigos:** realizou-se busca de artigos na base de dados PubMed. As publicações foram localizadas, utilizando os descritores, definidos pela plataforma DeSC/MeSH, e operadores booleanos: “Nephrolitiasis [title] AND Genetics, Nephrolitiasis [title] AND Diet, Nephrolitiasis [title] AND Exercises”; foram utilizados os seguintes filtros: “*full text*” e “*publication date: 5 years*”.
- 1.2 Seleção dos artigos:** durante a busca inicial dos artigos, os títulos e resumos foram avaliados por dois pesquisadores, de forma independente, obedecendo rigorosamente os critérios de elegibilidade estabelecidos.
 - 1.2.1 Critérios de inclusão:** Foram incluídos artigos que apresentavam no assunto pelo menos um dos descritores utilizados; com texto completo disponível; publicados em qualquer idioma; no período estabelecido; e estudos em seres humanos.

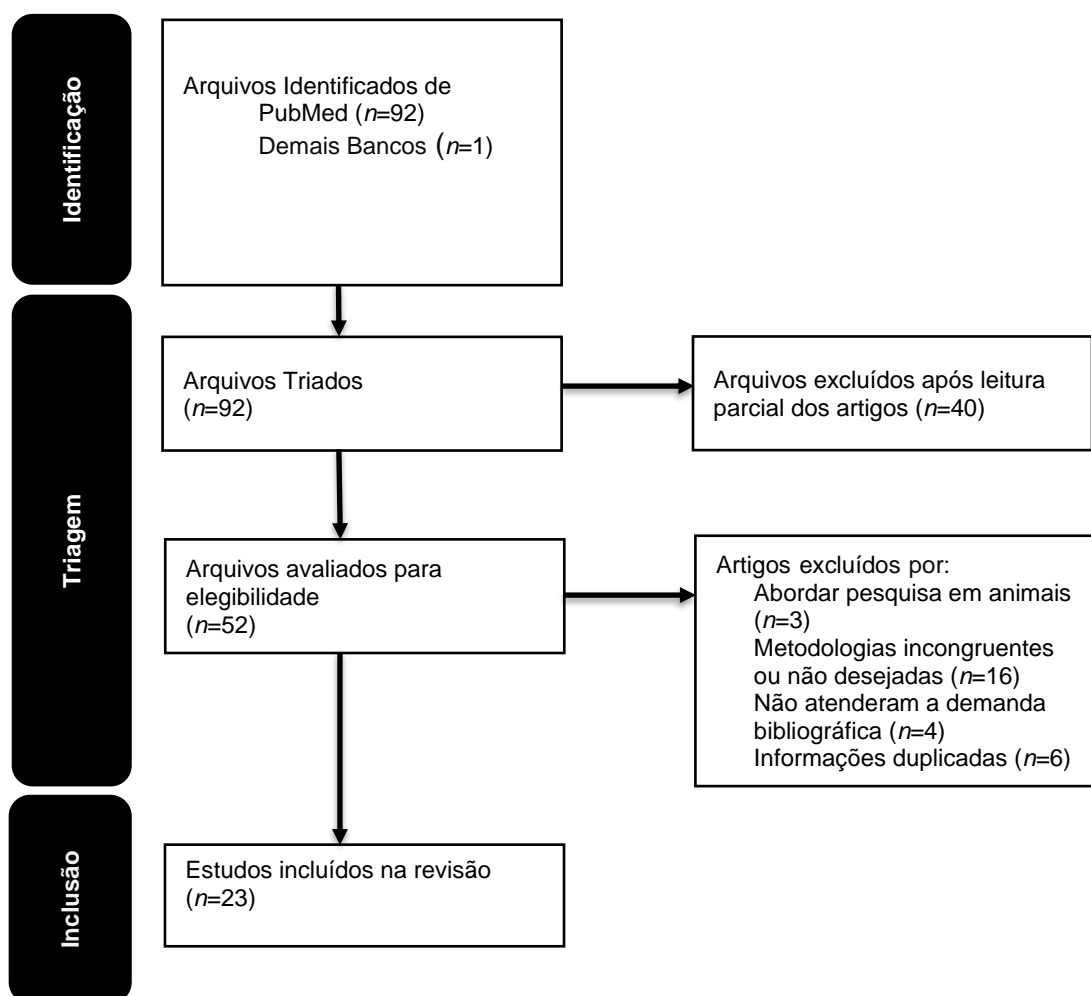
1.2.2 Critérios de exclusão: foram excluídos os trabalhos que correspondiam a pesquisas em animais; não atendiam à demanda bibliográfica desta pesquisa; metodologicamente eram fracos e/ou inconsistentes; apresentavam informações repetidas ou disponíveis em outros artigos.

1.3 Extração de dados: nesta fase, os trabalhos selecionados, que obedeceram aos critérios de inclusão e com boa qualidade metodológica, foram analisados criteriosamente para extração dos dados necessários para esta pesquisa. Nesse sentido, os dados recolhidos foram informações sobre: características do estudo, demografia de base de pacientes do estudo, temática envolvida e características do estudo.

1.4 Análise dos dados coletados: os dados foram organizados em tabela padronizada com auxílio do software Microsoft Excel® e analisados de acordo com as frequências absoluta e relativa e comparados entre si no que concerne ao tipo de relação dada com a doença estudada.

Foram identificados 92 estudos primários, sendo: 92 artigos selecionados na base de dados PubMed. Após a leitura dos títulos e do resumo/*abstract*, foram excluídos 40 artigos que não descreviam correlação com NL. Assim, foi realizada a leitura completa das 52 publicações restantes e 23 foram consideradas elegíveis para elaboração desta revisão. O fluxograma que descreve a metodologia da pesquisa utilizada nesta revisão é apresentado na Figura 1, como recomendado pelo grupo PRISMA (Anexo 1).

Figura 1. Fluxograma da metodologia de seleção de artigos científicos, segundo critérios do PRISMA.



Fonte: Autoria própria, segundo modelo PRISMA (Page et al., 2020).

O presente estudo não necessitou ser submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), de acordo com a Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, isso porque os dados coletados não necessitaram da abordagem direta ou indireta de pacientes, pois foram provenientes de fontes de domínio público.

3 RESULTADOS

Com base nos estudos, citados na Tabela 1, observa-se que diversos fatores apresentam associação na gênese da NL, incluindo: o índice de massa corporal elevado (IMC), a ingestão de cálcio na dieta, a adesão à dieta DASH, a ingestão de energia dietética, carboidratos e ácidos graxos poliinsaturados, o *score* índice inflamatório dietético alto, a ingestão média de proteína e álcool, bem como a ingestão de vegetais, frutas e nozes.

Cabe ressaltar que a composição do cálculo renal e sua relação com os fatores mencionados nos estudos não foram completamente esclarecidos.

Tabela 1. Características dietéticas e perfil corporal dos pacientes portadores de NL.

Autor/Ano	Amostra	Resultados	Composição do cálculo
TICINESI et al., 2018	52 pacientes com histórico ou presença de NL e 48 controles	O IMC elevado ($p=0,009$) e a ingestão de cálcio na dieta ($p=0,04$) demonstraram associação com a NL	Microbiota intestinal
WANG et al., 2022	691 pacientes com histórico ou presença de NL e 1008 controles	O IMC elevado ($p=0,003$) demonstrou-se associado a NL	Cálcio
MADDAHI et al., 2020	264 homens com suspeita de NL	A maior adesão a dieta DASH demonstrou diminuir o risco de desenvolvimento de NL, por levar ao estado de hipercitraturia e diminuir creatinina, oxalato e cálcio urinário	NA
ICER; GEZMEN-KARADAG; SOZEN, 2018	44 pacientes com diagnóstico de NL e 44 controles	Peso, circunferência da cintura, quadril e IMC adequados foram descritos como protetores em relação a NL ($p=0,05$). Já a ingestão de energia dietética, carboidratos e ácidos graxos poliinsaturados demonstrou-se relacionada ao risco de NL ($p=0,05$)	NA
MADDAHI et al., 2020	264 homens com histórico de NL	Um <i>score</i> índice inflamatório dietético alto foi relacionado a distúrbios metabólicos urinários que levam ao maior risco de NL, como: hipercreatininúria (OR=7,60; IC95%: 3,28–17,61; $p\leq 0,001$), hipercalcúria (OR=10,45; IC95%: 3,84–28,39; $p\leq 0,001$), hiperuricosúria (OR=4,40; IC95%: 2,16–8,94; $p\leq 0,001$) e	NA

		hipocitratúria (OR=6,04; IC95%: 2,35–15,55; $p \leq 0,001$)	
TRINCHIERI et al., 2020	35 pacientes com histórico de NL e 49 controles	A ingestão média de proteína e álcool foram maiores nos pacientes com histórico de NL (respectivamente, $p=0,006$ e $p=0,002$)	Ácido úrico
LEONE et al., 2017	16094 pessoas	A ingestão de vegetais, frutas e nozes mostrou-se protetora em relação a NL ($p=0,01$ e $p=0,08$)	NA

Legenda: NA: não avaliado; NL: nefrolitíase; IMC: índice de massa corporal; DASH: *Dietary Approaches to Stop Hypertension*; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; p : p-valor.

Na Tabela 2, compreendem-se dados referentes a doenças que se associam à NL de formas distintas, como: facilitadora do desenvolvimento dos cálculos ou como consequência da doença calculosa dos rins. Observa-se que as disfunções da glândula paratireoide são descritas como potencial causador da NL, enquanto as doenças cardiovasculares são associadas de maneira diferente, ao levar em consideração que ambas as doenças, cardiovasculares e NL, possuem fatores predisponentes em comum, logo, se retroalimentam, sendo, uma, fator de risco para a outra.

Além disso, os distúrbios metabólicos renais estão fortemente associados ao desenvolvimento de NL, com destaque para a NL infantil, onde, segundo Kari et al. (2022), cerca de 61% da NL é oriunda dessas condições.

Tabela 2. Doenças associadas à NL.

Autor/Ano	Amostra	Resultados	Fatores de Risco
KETTELER et al., 2021	8.051 pacientes com hipoparatiroidismo e 40.466 controles	O hiperparatiroidismo e o hipoparatiroidismo crônico se mostraram como um risco significativamente aumentado de NL na análise de Kaplan-Meier ($p < 0,001$). Nas análises ajustadas, o hipoparatiroidismo crônico foi associado a maiores riscos de NL (HR=1,81; IC95%: 1,60–2,04), bem como nas análises não ajustadas (HR=2,44 IC95%: 2,20–2,71]; $p < 0,001$)	Hiperparatiroidismo e Hipoparatiroidismo
KARI et al., 2022	86 pacientes com NL	O grupo de NL associado a causas metabólicas apresentou maior concentração média de creatinina em comparação com os grupos de acidose tubular renal distal (dRTA) e hipomagnesemia familiar, hipercalcúria e nefrocalcinose (FHHNC), demonstrando associação maior à NL (103,7 $\mu\text{mol/L}$ vs. 72,7	Distúrbios Metabólicos

$\mu\text{mol/L}$ vs. $71,8 \mu\text{mol/L}$). Os pacientes com FHHNC apresentavam concentrações elevadas de cálcio na urina (razão média de cálcio/creatinina na urina: $2,43 \text{ mmol/mmol}$, IC95%: $1,62-3,24$), hipermagnesúria (média de FEMg%: $15,46\%$, IC95%: $11,09-19,82$), alcalose significativa (pH médio: $7,48$, IC95%: $7,46-7,50$). Já em casos de dRTA, observa-se acidose metabólica (pH médio: $7,25$, IC95%: $7,21-7,30$), e fosfato transtubular baixo limitrofe reabsorção (média: $83,6\%$, IC95%: $76,9-90,4$).

KOVACEVIC et al., 2018	35 pacientes com NL	Existe uma associação significativa entre NL hipercalcêmica e hipocitrúrica e doenças cardiovasculares (DCV) ($p < 0,0001$) em crianças. Os fatores de risco compartilhados entre ambas as doenças são disfunção endotelial e aterosclerose causada por coagulação anormal, adesão, distúrbio do transporte e metabolismo lipídico, estresse oxidativo e inflamação.	Doenças cardiovasculares
D'AMBROSIO, 2021	22 pacientes com NL	Cinco genes foram sequenciados: <i>SLC4A1</i> , <i>ATP6V1B</i> , <i>ATP6V0A4</i> , <i>FOX11</i> e <i>WDR72</i> . Dois indivíduos apresentaram duas variantes diferentes em <i>SLC4A1</i> que nunca haviam sido descritas. A primeira variante foi c.92T>G predizendo um p.(Met31Arg) em um formador de cálculo recorrente e a segunda foi c.1976T>C prevendo um p.(Phe659Ser) em uma mulher com histórico de densidade mineral óssea reduzida e distúrbio ventilatório restritivo grave, demonstrando associação de dRTA com NL.	dRTA - acidose tubular renal distal

LEGENDA: NL: Nefrolitíase; dRTA: acidose tubular renal distal; FHHNC: hipomagnesemia familiar, hipercalcemia e nefrocalcinose; DCV: Doenças cardiovasculares; HR: *hazard ratio*, razão de risco; IC95%: intervalo de confiança de 95%; p: p-valor.

Na Tabela 3, foram citados diferentes polimorfismos genéticos de diferentes genes, dentre eles, destacam-se: o gene *MMP9* e o gene *CaSR*, ambos possuem polimorfismos citados na tabela e prevalência maior na literatura. De acordo com os dados analisados no presente estudo, ambos os genes possuem influência significativa no desenvolvimento da NL. Ao que se trata do gene *MMP9*, o polimorfismo relacionado à NL é o rs1056628, em pacientes com idade superior a 30 anos, e o polimorfismo C1562T. Já o gene *CaSR* possui os segmentos polimorfismos associados: rs6776158 ao aumento do risco de NL, e rs7627468 à diminuição do pH urinário, o que predispõe o desenvolvimento da NL.

Tabela 3. Fatores genéticos associados à NL.

Autor/ano	Amostra	Genes e polimorfismos
BU et al., 2020	428 pacientes com NL e 450 controles	O polimorfismo rs1056628 do gene <i>MMP9</i> demonstrou risco aumentado de NL em pacientes maiores de 30 anos portadores do genótipo CC ($p=0,039$).
ZHOU et al., 2018	319 pacientes com NL e 378 controles	O polimorfismo rs6776158 do gene <i>CaSR</i> pode elevar o risco de NL (AA 50 NL, 91 controles, $p=0,021$ AG 146 NL, 160 controles, $p=0,015$ GG 123 NL, 127 controles, $p=0,009$ AG/GG 269 NL, 287 controles, $p=0,006$ alelo A 246 NL, 342 controles, $p=0,012$).
WANG et al., 2022	691 pacientes com NL e 1008 controles	Polimorfismo rs35747824 no gene <i>PDILT</i> ($p=0,043$), rs6667242 no gene <i>ALPL</i> ($p=0,029$), rs1544935 em <i>KCNK5</i> ($p=0,013$), rs7328064 em <i>DGKH</i> ($p=0,007$) e rs13041834 em <i>BCAS1</i> ($p=0,038$) foram associados à NL cálcica.
YANG et al., 2017	993 pacientes com NL e 1314 controles	Polimorfismo rs182089527 no gene <i>PDE1A</i> (AA/AC/CC = NL: 977/15/1, Controles 1310/3/0 $p=0,0003$ Alelos A/C = NL: 1969/17, Controles: 2623/3 $p=0,00015$) demonstrou associação com NL de oxalato de cálcio.
MEHDE et al., 2017	120 pacientes com NL e 120 controles	O gene <i>alfa-2-MRAP</i> mostrou-se diminuído no grupo controle. Genótipo ID: 54 NFL, 44 controles ($p=0,009$), Genótipo II: 24 NFL, 5 controles ($p=0,00001$) e Alelo I (frequência) 186 NFL, 54 controles ($p=0,000001$), demonstraram risco aumentado de NL.
MEHDE et al., 2018	120 pacientes com NL e 120 controles	O polimorfismo C1562T do gene <i>MMP9</i> (MMP-9/C1562T: TT 19 NFL, 4 Controles MMP9/C1562T: CT+TT 50 NFL, 27 controles MMP-9/C1562T: Alelo T: 69 NFL, 31 controles) foi relacionado com o desenvolvimento de NL.
GE et al., 2021	56 pacientes com NL	Alterações em 7 genes autossômicos recessivos: <i>HOGA1</i> (16 casos), <i>AGXT</i> (15 casos), <i>SLC3A1</i> (6 casos), <i>GRHPR</i> (5 casos), <i>SLC26A1</i> (2 casos), <i>SLC34A3</i> (2 casos), <i>CLDN16</i> (1 caso); 1 gene recessivo ligado ao X, <i>CLCN5</i> (1 caso); 3 genes dominantes e recessivos: <i>SLC7A9</i> (5 casos), <i>SLC4A1</i> (2 casos) e <i>SLC6A20</i> (1 caso), entre as quais, a mutação do gene <i>HOGA1</i> e a mutação do gene <i>AGXT</i> representam 29% (16/56) e 27% (15/56), respectivamente, na associação com NL. Os tipos de mutação incluíram mutações <i>nosense</i> , mutações <i>frameshift</i> e mutações de <i>splicing</i> , com 14 novas mutações. Genes, como <i>AGXT</i> , <i>GRHPR</i> e <i>HOGA1</i> , têm mutações de <i>hotspot</i> ou regiões de mutação de <i>hotspot</i> , que são c.815-816 insGA e c.mutação 33dupC, mutação c.864-865delTG e c.região de mutação 834-834+1.
WANG et al., 2022	230 pacientes com NL e 250 controles	Indivíduos com o polimorfismo rs3761376 A têm risco significativamente aumentado de NL do que aqueles com genótipos GG (OR=1,35, IC95%: 1,05-1.73).
D'AMBROSIO et al., 2021	22 pacientes com NL	Dois indivíduos apresentaram duas variantes diferentes em <i>SLC4A1</i> : c.92T>G ocasionando p.(Met31Arg) e c.1976T>C ocasionando p.(Phe659Ser).

MEHDI et al., 2018	240 NL e 240 controles	A média dos níveis séricos de TCF7L2 diminuiu significativamente nos pacientes com NL em comparação com o grupo controle. Observou-se conexão considerável dos polimorfismos dos genes <i>DEFB1</i> e <i>TCF7L2</i> com NL.
MEHDI et al., 2019	240 NL e 240 controles	Houve aumento nos níveis séricos de eNOs no grupo NL em comparação ao controle. Os resultados concluíram que os genótipos TT nos genes <i>GSTM1</i> e <i>GSTT1</i> , foram associados ao aumento do estresse oxidativo.
CHEN et al., 2019	454 pacientes com NL	Indivíduos com genótipo TT menor em rs1256328 (fosfatase alcalina, fígado/osso/rim – <i>ALPL</i>) têm maior suscetibilidade à NL (OR=2,03, $p=0,0013$). Portadores do genótipo AA menor em rs12654812 (regulador da sinalização da proteína G 14 – <i>RGS14</i>) têm maior suscetibilidade à NL (OR=1,91, $p=0,0017$). Indivíduos com GG em rs7627468 (<i>CASR</i>) têm nível de pH mais baixo na urina ($p=0,0088$).
HUANG et al., 2022	32 pacientes pediátricos com NL	Mutações monogênicas causadoras foram detectadas em 24 dos 32 pacientes NL/NC. Alterações nos genes <i>SLC4A1</i> , <i>ATP6V1B1</i> e <i>ATP6VOA4</i> , <i>CLCN5</i> , <i>OCRL1</i> , <i>AGXT</i> , <i>HOGA1</i> e <i>KMT2D</i> estão associadas à NL. As mutações genéticas encontradas foram 35, incluindo 23 <i>missense</i> , 4 <i>nonsense</i> , e 1 mutação <i>non-frameshift</i> , 3 mutações <i>frameshift</i> , 2 <i>splicing</i> e 1 perda de éxons.

LEGENDA: NL: nefrolitíase, NC: nefrocalcinose; A: adenina; T: timina; G: guanina; C: citosina; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; p : p-valor.

4 DISCUSSÃO

No que diz respeito à NL por causas dietéticas, o presente estudo observou-se associação entre IMC e NL, seja como fator de risco em casos de IMC elevado, ou como fator protetor em caso de medidas corporais adequadas (TICINESI et al., 2018; WANG et al., 2022; ICER; GEZMEN-KARADAG; SOZEN, 2018). Entretanto, segundo Alyami et al. (2023), embora a obesidade seja fator de risco para o desenvolvimento da NL, valores de IMC aumentados não estão relacionados a maiores chances de recorrência da doença na população estudada ($p=0,895$). Porém, em uma recente metanálise, com avaliação de 488.130 pacientes, demonstrou relação de valores elevados de IMC com o aumento do risco de formação e recidiva de cálculos renais ($p=0,016$) (WANG et al., 2022).

Além disso, níveis significativos de adesão à dieta DASH e o consumo de frutas, vegetais e nozes foram classificados como fatores de proteção para NL (LEONE et al., 2017; MADDAHI et al., 2020). Os resultados de LIN et al. (2020) corroboram os achados do presente estudo, demonstrando que a ingestão de frutas (risco relativo – RR=0,79; IC95%=0,71-0,89), de fibra dietética (RR=0,71; IC95%=0,64-0,79); e de vegetais (RR=0,84; IC95%=0,75-0,94) está associada à redução do risco de NL. Adicionalmente, a dieta DASH também apresentou queda significativa do risco (RR=0,69; IC95%=0,64–0,75).

O alto consumo de proteínas e a ingestão de álcool foram relacionadas ao risco de NL neste estudo, porém, LIN et al. (2020) qualificaram o uso de bebidas alcoólicas como fator protetor para o desenvolvimento de cálculos urinários, diminuindo em 31% a ocorrência dos mesmos. Apesar da discordância, o consumo de álcool deve sempre ser desestimulado, ao levar em consideração demais efeitos sistêmicos prejudiciais ao organismo (CARDOSO et al., 2021).

No que tange os fatores de risco e sua correlação com a NL, este estudo demonstrou que o hipoparatiroidismo crônico foi associado a maiores riscos de NL (razão de risco – HR=1,81; IC95%: 1,60–2,04), contudo, Camargo et al. (2021) concluíram que o hiperparatiroidismo primário (HPP) é a patologia oriunda de disfunção paratiroidiana que mais está associada ao

desenvolvimento de NL, isso porque, compreende-se como uma enfermidade que há elevação do hormônio paratormônio (PTH) na glândula paratireóide e a hiperfunção da glândula está associada ao desenvolvimento da hipercalcúria, preditor para o aumento de NL. Sobre os mecanismos de relação entre o hipoparatireoidismo e a NL, ainda são necessários mais estudos, porém é provável que o próprio curso do hipoparatireoidismo possa aumentar o risco de NL, isso, por causa da ausência do efeito estimulador do PTH na reabsorção de cálcio nos túbulos renais presentes nesta patologia, estando a NL listada como uma das principais consequências renais dessa doença paratireoidiana (SILVA, 2022).

Outro aspecto identificado neste estudo e que se destaca na literatura atual é a associação entre doenças cardiovasculares (DCV) e NL. Foi demonstrado que há uma associação significativa entre NL hipercalcúrica e hipocitrúrica e DCV ($p < 0,0001$) em crianças. Outros estudos evidenciaram que os resultados são similares na fase adulta: um estudo demonstrou que adultos jovens, que formam cálculos renais, têm maior prevalência de aterosclerose subclínica (REINER et al., 2011); indivíduos com NL têm maior risco de doença arterial coronariana (RULE et al., 2010); e mais da metade da amostra analisada ($n=170$), em outro estudo (LIMA et al., 2023), apresentou risco moderado a grave de desenvolver evento cardiovascular, em 10 anos, sendo que o risco cardiovascular foi estimado pelo escore de Framingham e a prevalência de alto risco de ocorrência de eventos cardiovasculares, em 10 anos, foi de 28,3% (IC95%: 19,9-38,5), de risco moderado foi de 23,9% (IC95%: 16,2-33,9) e de baixo risco foi de 47,8% (IC5%: 37,7-58,2).

Ademais, como tanto a NL como as DCV são resultados de eventos multifatoriais complexos (*Cross-talk*), e uma doença evidencia fator de risco prévio para o desenvolvimento da outra, sendo ambas correlacionadas em um eixo de causa e consequência (ALEXANDER et al. 2014, DE LIMA et al., 2023, DEVARAJAN, 2018).

De acordo com o levantamento de dados, o grupo de causas metabólicas apresentou maior associação com NL do que a acidose tubular renal distal (dRTA), mesmo a dRTA sendo também um fator de risco para NL. Dentre as doenças metabólicas associadas à NL por outro estudo, o diabetes mellitus é um

dos piores fatores de risco para NL, sendo que, o uso do inibidor de SGLT2 demonstrou efeito protetivo, com um risco 49% menor de NL em pacientes com diabetes melitus tipo 2 (DM2), em comparação com os agonistas do receptor GLP-1 (BALASUBRAMANIAN et al., 2022, SANTOS et al., 2017).

Já na abordagem de questões genéticas e suas associações à NL, entre os artigos pré-selecionados para a produção do estudo, destaca-se a elevada quantidade de genes e polimorfismos pesquisados que não apresentaram significativa relevância em relação à NL, como: os polimorfismos do gene do receptor de vitamina D: rs731236 e rs7975232 (YANG et al., 2019); os polimorfismos: rs10509291, rs3740051, rs932658, rs33957861, rs3818292 e rs1467568, do gene *SIRT1* (HOU et al., 2019); e os SNPs (polimorfismo de nucleotídeo único, do inglês, *single nucleotide polymorphism*), do gene *CaSR*: rs1501899, rs1801725, rs1042636 e rs1801726 (LI et al., 2018).

No estudo em questão, foi descrito, em dois artigos diferentes (BU et al., 2020; MEHDE et al., 2018), a presença de polimorfismos do gene *MMP9* relacionados à gênese de NL. Em concordância com tais achados, em WU et al. (2021), por meio de ensaios laboratoriais em roedores, foi encontrada maior expressão do gene *MMP9* naqueles ratos que possuíam hipercalciúria, sugerindo que o mesmo atua na deposição de cristais de cálcio.

Convém ressaltar que a NL tem forte impacto sobre os aspectos físicos, emocionais, sociais e psicológicos dos pacientes, por isso, a identificação dos fatores genéticos e ambientais relacionados à essa doença são fundamentais para o delineamento da estratégia terapêutica, uma vez que permite o diagnóstico precoce, o acompanhamento personalizado e o tratamento de primeira linha para cada indivíduo (CHEN et al., 2022, HOWLES, THAKKER, 2020).

5 CONCLUSÃO

De acordo com os dados analisados e discutidos neste estudo, conclui-se que: manter IMC adequado e um alto índice de adesão à dieta DASH ou dieta do mediterrâneo, são fatores que diminuem a probabilidade do desenvolvimento de NL. Outros fatores alimentares, como a alta ingestão de proteína, estão associados ao maior risco de desenvolvimento da doença. O consumo de bebidas, no entanto, é contraditório. Encontra-se na literatura informações divergentes sobre seu fator protetor ou causador. Logo, é importante que a prática alcoólica seja melhor investigada por outras pesquisas, com o objetivo de estabelecer de maneira mais esclarecedora seu papel nas doenças calculosas renais.

Referente às doenças associadas à NL, destacam-se disfunções da paratireoide e os distúrbios metabólicos, como fatores de risco para o desenvolvimento dos cálculos. Além das doenças cardiovasculares, que, de acordo com os dados obtidos, podem tanto ser causa, como consequência da NL.

Ao analisar os genes e polimorfismos citados no artigo, observou-se que inúmeros polimorfismos possuem ação no desenvolvimento da NL, favorecendo sua aparição. Entretanto, o gene *MMP9* e os polimorfismos do gene *CaSR* possuíram maior prevalência. Logo, os presentes achados sugerem o desenvolvimento de pesquisas científicas que venham a esclarecer de maneira eficaz o papel destes dois genes e seus polimorfismos na NL.

Enfim, conclui-se que, tanto fatores genéticos quanto ambientais participam de maneira significativa na gênese da NL. Entretanto, é importante ressaltar que o presente estudo possui limitações a serem enfrentadas no seguimento do estudo, necessitando de estudos complementares, e o recorte temporal, isso porque, de 2020 aos tempos atuais, o foco científico concentrou seus esforços na compreensão e no combate da pandemia de COVID-19, o que reduziu a quantidade de material disponibilizado sobre NL, nesse período.

REFERÊNCIAS

ALEXANDER R.T. et al. Kidney Stones and Cardiovascular Events: A Cohort Study. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.** ; v. 9, n.3, p. 506-12, 2014

ALYAMI, M. B. et al. Influence of BMI on the Recurrence Rate of Nephrolithiasis in the Adult Population of Saudi Arabia: A Retrospective Study. **Cureus**, v. 15, n. 1, p. e33539, [s.d.].

BAI, S. et al. Prospective comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy versus flexible ureterorenoscopy in patients with non–lower pole kidney stones under the COVID-19 pandemic. **Urolithiasis**, v. 51, n. 1, p. 38, 2023.

BALASUBRAMANIAN, Priyadarshini; WANNER, Christoph; FERREIRA, João Pedro; et al. Empagliflozin and Decreased Risk of Nephrolithiasis: A Potential New Role for SGLT2 Inhibition? **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 107, n. 7, p. e3003–e3007, 2022.

BU, Q. et al. A polymorphism in the 3'-untranslated region of the matrix metalloproteinase 9 gene is associated with susceptibility to idiopathic calcium nephrolithiasis in the Chinese population. **The Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 12, p. 300060520980211, dez. 2020.

CAMARGO, Ingrid Oliveira; FONTES, Sayro Louis Figueredo; COSTA, Amanda Aparecida De Moraes; et al. O hiperparatireoidismo primário como causa de litíase renal / Primary hyperparathyroidism as a cause of kidney litiasis. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 28118–28127, 2021.

CAO, B. et al. Pediatric Nephrolithiasis. **Healthcare (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 4, p. 552, 13 fev. 2023.

CARDOSO, A. L. D. C. et al. A prevenção primária da nefrolitíase por meio de mudanças no estilo de vida: revisão de literatura / Primary prevention of nephrolithiasis through lifestyle changes: literature review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 6987–6994, 2021.

CHEN, Hao-Wei; CHEN, Yu-Chen; LEE, Jung-Ting; et al. Prediction of the Uric Acid Component in Nephrolithiasis Using Simple Clinical Information about Metabolic Disorder and Obesity: A Machine Learning-Based Model. **Nutrients**, v. 14, n. 9, p. 1829, 2022.

DEVARAJAN A. Cross-talk between renal lithogenesis and atherosclerosis: an unveiled link between kidney stone formation and cardiovascular diseases. **Clinical Science**; v. 132, n.6, p. 615-626, 2018.

- HOU, J. et al. Association of sirtuin 1 gene polymorphisms with nephrolithiasis in Eastern Chinese population. **Renal Failure**, v. 41, n. 1, p. 34–41, nov. 2019.
- HOWLES, Sarah A.; THAKKER, Rajesh V. Genetics of kidney stone disease. **Nature Reviews Urology**, v. 17, n. 7, p. 407–421, 2020.
- ICER, M. A.; GEZMEN-KARADAG, M.; SOZEN, S. Can urine osteopontin levels, which may be correlated with nutrition intake and body composition, be used as a new biomarker in the diagnosis of nephrolithiasis? **Clinical Biochemistry**, v. 60, p. 38–43, set. 2018.
- INJEYAN, M. et al. Hydration and Nephrolithiasis in Pediatric Populations: Specificities and Current Recommendations. **Nutrients**, v. 15, n. 3, p. 728, 1 fev. 2023.
- KETTELER, Markus; CHEN, Kristina; GOSMANOVA, Elvira O.; et al. Risk of Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. **Advances in Therapy**, v. 38, n. 4, p. 1946–1957, 2021.
- LEONE, A. et al. Adherence to the Mediterranean Dietary Pattern and Incidence of Nephrolithiasis in the Seguimiento Universidad de Navarra Follow-up (SUN) Cohort. **American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, v. 70, n. 6, p. 778–786, dez. 2017.
- LI, H. et al. Calcium-sensing receptor gene polymorphism (rs7652589) is associated with calcium nephrolithiasis in the population of Yi nationality in Southwestern China. **Annals of Human Genetics**, v. 82, n. 5, p. 265–271, set. 2018.
- LIMA; MÔNICA RUFINO MATIAS, ALVE; Sandro Gonçalves, Débora Larissa Rufino; et al. Associação entre litíase renal e fatores de risco cardiovascular. **Revista Ciências da Saúde**, Edição 119. 2023.
- LIN, B.-B. et al. Dietary and lifestyle factors for primary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis. **BMC nephrology**, v. 21, n. 1, p. 267, 11 jul. 2020.
- MADDAHI, N. et al. The association of Dietary Approaches to Stop Hypertension-style diet with urinary risk factors of kidney stones formation in men with nephrolithiasis. **Clinical nutrition ESPEN**, v. 39, p. 173–179, out. 2020b.
- MADDAHI, N. et al. The association of dietary inflammatory index with urinary risk factors of kidney stones formation in men with nephrolithiasis. **BMC research notes**, v. 13, n. 1, p. 373, 8 ago. 2020a.

- MEHDE, A. A. et al. Association of MMP-9 gene polymorphisms with nephrolithiasis patients. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 32, n. 1, p. e22173, jan. 2018.
- MEHDE, A. A. et al. Determination of alpha-2-MRAP gene polymorphisms in nephrolithiasis patients. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 105, n. Pt 1, p. 1324–1327, dez. 2017.
- REINER, Alexander P.; KAHN, Arnold; EISNER, Brian H.; et al. Kidney stones and subclinical atherosclerosis in young adults: the CARDIA study. **The Journal of Urology**, v. 185, n. 3, p. 920–925, 2011.
- RULE, Andrew D.; ROGER, Veronique L.; MELTON, L. Joseph; et al. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 21, n. 10, p. 1641–1644, 2010.
- SANTOS, Francilayne Moretto Dos; PERES, Aline Krampe; MANDOTTI, Michel Roberto; et al. Metabolic investigation in patients with nephrolithiasis. **Einstein (São Paulo)**, v. 15, n. 4, p. 452–456, 2017.
- SILVA, Barbara C. Skeletal and nonskeletal consequences of hypoparathyroidism. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 66, n. 5, p. 642–650, 2022.
- STAMATELOU, K.; GOLDFARB, D. S. Epidemiology of Kidney Stones. **Healthcare**, v. 11, n. 3, p. 424, 2 fev. 2023.
- TICINESI, A. et al. Understanding the gut-kidney axis in nephrolithiasis: an analysis of the gut microbiota composition and functionality of stone formers. **Gut**, v. 67, n. 12, p. 2097–2106, dez. 2018.
- TRINCHIERI, A. et al. Anthropometric variables, physical activity and dietary intakes of patients with uric acid nephrolithiasis. **Urolithiasis**, v. 48, n. 2, p. 123–129, abr. 2020.
- WANG, K. et al. Risk factors for kidney stone disease recurrence: a comprehensive meta-analysis. **BMC Urology**, v. 22, p. 62, 19 abr. 2022a.
- WANG, L. et al. Genetic Variants Involved in the Crystallization Pathway Are Associated with Calcium Nephrolithiasis in the Chinese Han Population. **Genes**, v. 13, n. 6, p. 943, 25 maio 2022b.
- YANG, Z. et al. PDE1A polymorphism contributes to the susceptibility of nephrolithiasis. **BMC genomics**, v. 18, n. 1, p. 982, 20 dez. 2017.
- YANG, Z. et al. Polymorphisms of the VDR gene in patients with nephrolithiasis in a Han Chinese population. **Urolithiasis**, v. 47, n. 2, p. 149–154, abr. 2019.

ZHOU, H. et al. Genetic polymorphism (rs6776158) in CaSR gene is associated with risk of nephrolithiasis in Chinese population. **Medicine**, v. 97, n. 45, p. e13037, nov. 2018.

Anexo 1. Protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*)

PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol*

Section and topic	Item No	Checklist item
ADMINISTRATIVE INFORMATION		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
INTRODUCTION		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
METHODS		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Study records:		

Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I^2 , Kendall's τ)
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

*** It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

From: Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols