



Aspectos genéticos e ambientais na etiologia da nefrolitíase

Genetic and environmental aspects in the etiology of nephrolithiasis

Aspectos genéticos y ambientales en la etiología de la nefrolitiasis

Letícia Romeira Belchior¹, Marcondes Bosso de Barros Filho¹, Lucas Lisboa Resende¹, Leonardo Neres Ferreira², Luiza Ferro Marques Moraes¹, Hugo Francisco de Fonseca Neto³, Jacqueline Andréia Bernardes Leão Cordeiro³, Marcus Vinícius Paiva de Oliveira¹, Cesar Augusto Sam Tiago Vilanova-Costa¹, Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar os fatores genéticos e ambientais associados à Nefrolitíase (NL). **Métodos:** Revisão integrativa, delineada pela estratégia PICO, o levantamento foi feito nas bases MEDLINE e PUBMED. Utilizaram-se os descritores: "Nephrolithiasis", "Genetics", "Diet" e "Exercises". Os critérios de inclusão foram: artigos na íntegra, nos últimos 5 anos, com metodologia de acordo com o objetivo proposto. Foram apurados 92 artigos e 23 foram selecionados. **Resultados:** Observou-se que o Índice de Massa Corporal (IMC) elevado e a alta ingestão de cálcio e proteínas aumentam o risco de NL, enquanto a dieta DASH (Abordagem dietética para interromper a hipertensão), frutas e vegetais, reduzem o risco. O consumo de bebidas alcoólicas ora foi apontado como protetor, ora como fator de risco. Foram relacionados à NL as doenças tireoidianas, cardiovasculares, metabólicas e acidose tubular renal e os genes e polimorfismos: rs1056628 e C1562T: gene MMP9, rs6776158 e rs7627468: gene CaSR, rs35747824: gene PDILT, rs6667242 e rs1256328: gene ALPL, rs1544935 em KCNK5, rs7328064 em DGKH, rs13041834 em BCAS1, rs182089527: gene PDE1A, e os genes alfa-2-MRAP, TCF7L2, GSTM1, GSTT1. **Considerações finais:** Considera-se que tanto os fatores genéticos quanto os ambientais influenciam de maneira significativa o desenvolvimento da NL.

Palavras-chave: Nefrolitíase, Genética, Dieta, Fatores de risco.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the genetic and environmental factors associated with Nephrolithiasis (NL). **Methods:** Integrative review, outlined by the PICO strategy, the survey was carried out in the MEDLINE and PUBMED databases. The following descriptors were used: "Nephrolithiasis", "Genetics", "Diet" and "Exercises". The inclusion criteria were: full articles, in the last 5 years, with methodology according to the proposed objective. A total of 92 articles were selected. and 23 were selected. **Results:** High Body mass index (BMI) and high intake of calcium and protein have been found to increase the risk of LN, while the DASH diet (Dietary Approach to Stop Hypertension), fruits and vegetables, reduce the risk. The consumption of alcoholic beverages was sometimes identified as a protector, sometimes as a risk factor. Thyroid, cardiovascular, metabolic diseases and renal tubular acidosis and the genes and polymorphisms: rs1056628 and C1562T

¹Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Goiânia – GO.

²Universidade Paranaense (UNIPAR), Umuarama – PA.

³Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia – GO.

were related to LN: MMP9 gene, rs6776158 and rs7627468: CaSR gene, rs35747824: PDILT gene, rs6667242 and rs1256328: ALPL gene, rs1544935 in KCNK5, rs7328064 in DGKH, rs13041834 in BCAS1, rs182089527: PDE1A gene, and the alpha-2-MRAP genes, TCF7L2, GSTM1, GSTT1. **Final considerations:** It is considered that both genetic and environmental factors significantly influence the development of NL.

Keywords: Nephrolithiasis, Genetics, Diet, Risk factors.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los factores genéticos y ambientales asociados a la Nefrolitiasis (NL). **Métodos:** Revisión integrativa, perfilada por la estrategia PICO, el levantamiento se realizó en las bases de datos MEDLINE y PUBMED. Se utilizaron los siguientes descriptores: "Nefrolitiasis", "Genética", "Dieta" y "Ejercicios". Los criterios de inclusión fueron: artículos completos, en los últimos 5 años, con metodología acorde al objetivo propuesto. Se incluyeron un total de 92 artículos. y 23 fueron seleccionados. **Resultados:** Se ha encontrado que un Índice de Masa Corporal (IMC) alto y una ingesta alta de calcio y proteínas aumentan el riesgo de NL, mientras que la dieta DASH (Enfoque dietético para detener la hipertensión), frutas y verduras, reducen el riesgo. El consumo de bebidas alcohólicas se identificó a veces como protector, a veces como factor de riesgo. Enfermedades tiroideas, cardiovasculares, metabólicas y acidosis tubular renal y los genes y polimorfismos: rs1056628 y C1562T se relacionaron con LN: gen MMP9, rs6776158 y rs7627468: gen CaSR, rs35747824: gen PDILT, rs6667242 y rs1256328: gen ALPL, rs1544935 en KCNK5, rs7328064 en DGKH, rs13041834 en BCAS1, rs182089527: gen PDE1A y el alfa-2-MR Genes AP, TCF7L2, GSTM1, GSTT1. **Consideraciones finales:** Es considerado que tanto los factores genéticos como los ambientales influyen significativamente en el desarrollo de la NL.

Palabras clave: Nefrolitiasis, Genética, Dieta, Factores de riesgo.

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. 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 S, et al., 2023; CAO B, et al., 2023; STAMATELOU K e GOLDFARB DS, 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 M, 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, já que somente a clínica, nesses casos, pode ser inespecífica (MAYANS L, 2019; MIAH T e KAMAT D, 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 M, 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 dos 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 SA e THAKKER RV, 2020; SINGH P, 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 PM, et al., 2020; SIENER R, 2021). Outrossim, a NL possui influência da geografia e das condições do meio físico, os quais podem agir como fatores de risco (ZIEMBA JB e MATLAGA BR, 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 (SINGH P, et al., 2022). Além dos níveis elevados de colesterol e triglicerídeos, que também podem ser observados nessa relação (ICER MA, et al., 2018; REINER AP, et al., 2011; SINGH P, et al., 2022; ZIEMBA JB e MATLAGA BR, 2017).

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

A maioria dos casos de NL tem por melhor hipótese aceita a etiologia multifatorial (HOWLES SA e THAKKER RV, 2020; SINGH P, 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, para que este seja objeto de estudo que direcione estratégias preventivas e terapêuticas de medicina de precisão em pacientes com cálculos renais.

A elevação da incidência e prevalência e o fato de a recorrência dessa doença serem uma causa significativa de morbidade tornam seu estudo um aspecto de extrema relevância. Os fatores ambientais como os dietéticos e estilo de vida são importantes e potencialmente modificáveis (CHEN H, et al., 2022). Atualmente, a NL é considerada também como um marcador de condições potencialmente letais, além de ser um fardo significativo na estruturação e economia do sistema de saúde.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo e qualitativo, do tipo revisão integrativa da literatura (RI). O estudo foi delineado conforme os critérios da estratégia PICO, contendo os seus acrônimos, conforme demonstrado no **Quadro 1**, para elaboração da questão norteadora da pesquisa: “Quais os principais aspectos genéticos e ambientais associados à NL?”

Realizou-se um levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed e MedLine. As publicações foram localizadas, utilizando os descritores, definidos pela plataforma DeSC/MeSH, e operadores booleanos:

“Nephrolitiasis AND Genetics, Nephrolitiasis AND Diet, Nephrolitiasis AND Exercises”; foram utilizados os seguintes filtros: “full text” e “publication date: 5 years”.

Quadro 1 - Critérios para elaboração da questão norteadora, por meio da estratégia PICO.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	População, paciente ou problema	Adultos com histórico pessoal ou familiar de nefrolitíase
I	Intervenção ou indicador	Condutas profiláticas na etiologia da nefrolitíase
C	Comparação ou controle	Não foi descrito por não tratar de estudo comparativo ou controle
O	Desfecho ou resultado	Melhor conduta profilática na etiologia da nefrolitíase

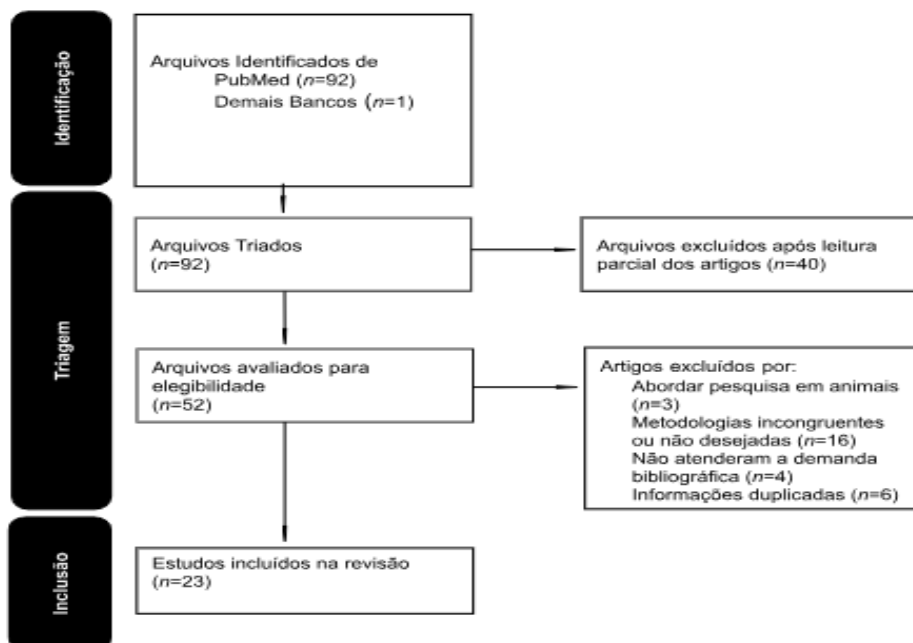
Fonte: Belchior LR, et al., 2023.

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. 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. 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.

Na fase de extração de dados, 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. Assim, 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 processo de seleção dos estudos foi esquematizado mediante utilização de um fluxograma (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigos científicos.



Fonte: Belchior LR, et al., 2023. Fundamentado em Page MJ, et al., 2023.

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.

RESULTADOS

Com base nos estudos, 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 (**Quadro 2**). Cabe ressaltar que a composição do cálculo renal e sua relação com os fatores mencionados nos estudos não foram completamente esclarecidos. Sendo que, a elevação do IMC é diretamente proporcional ao risco de gênese da NL e em alguns estudos, o IMC alto foi associado também com a ingestão de proteínas, carboidratos, ácidos graxos e álcool em excesso.

Quadro 2 - Características dietéticas e perfil corporal dos pacientes portadores de NL.

Autor/Ano	Amostra	Resultados	Composição do cálculo
TICINESI A, 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 K, 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 N, 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 hipercreatúria e diminuir creatinina, oxalato e cálcio urinário	NA
ICER MA, et al., 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 N, et al., 2020	264 homens com histórico de NL	Um score 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 hipocitratúria (OR=6,04; IC95%: 2,35–15,55; $p\leq 0,001$)	NA
TRINCHIERI A, 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 A, 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.

Fonte: Belchior LR, et al., 2023.

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 paratireóide são descritas como potencial causador da NL, enquanto as doenças cardiovasculares são associadas de maneira diferente e dupla, 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, ou seja, um indivíduo cardiopata possui risco elevado de desenvolver em algum momento NL, assim como, quem já teve pelo menos um episódio de NL no decorrer da vida também tem a possibilidade de aumentada de surgimento de doenças cardíacas (**Quadro 3**).

Além disso, os distúrbios metabólicos renais estão fortemente associados ao desenvolvimento de NL, com destaque para a NL infantil, onde, segundo Kari JA, et al., 2022, cerca de 61% da NL é oriunda dessas condições, sendo que, os grupos de NL que também possuíam causas metabólicas, apresentaram concentrações maiores de cálcio, creatinina e acidose metabólica.

Quadro 3 - Doenças associadas à NL.

Autor/Ano	Amostra	Resultados	Fatores de Risco
KETTELER M, 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 JA, 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 $\mu\text{mol/L}$ 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 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 limítrofe reabsorção (média: 83,6%, IC95%: 76,9-90,4).	Distúrbios Metabólicos
KOVACEVIL, et al., 2018	35 pacientes com NL	Existe uma associação significativa entre NL hipercalcúrica e hipocitraturúrica 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 V, et al., 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, hipercalcúria e nefrocalcinose; DCV: Doenças cardiovasculares; HR: *hazard ratio*, razão de risco; IC95%: intervalo de confiança de 95%; p : p-valor.

Fonte: Belchior LR, et al., 2023.

Foram citados diferentes polimorfismos genéticos de diferentes genes, dentre eles, destacam-se: o gene MMP9 e o gene CaSR, ambos possuem polimorfismos citados no quadro 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 (**Quadro 4**).

Quadro 4 - Fatores genéticos associados à NL.

Autor/ano	Amostra	Genes e polimorfismos
BU Q, 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 H, 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 K, 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 Z, 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 AA, 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 AA, 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 YC, 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 K, 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 V, 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 WA, 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 WA, 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 H, 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 L, 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.

Fonte: Belchior LR, et al., 2023.

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 A, et al., 2018; WANG L, et al., 2022; ICER MA, et al., 2018). Entretanto, segundo Alyami MB, 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 L, 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 A, et al., 2017; MADDAHI N, et al., 2020). Os resultados de Lin BB, 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 com os resultados apresentados neste estudo, porém, Lin BB, et al., 2020, qualificaram o uso de bebidas alcoólicas como fator protetor para o desenvolvimento de cálculos urinários, diminuindo em 31% a ocorrência deles. Apesar da discordância, o consumo de álcool deve sempre ser desestimulado, ao levar em consideração demais efeitos sistêmicos prejudiciais ao organismo (CARDOSO A, 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 I, et al., 2021, concluíram que o hiperparatiroidismo primário (HPP) é a patologia oriunda de disfunção paratireoidiana 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 hipoparatiroidismo e a NL, ainda são necessários mais estudos, porém é provável que o próprio curso do hipoparatiroidismo 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 BC, 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 hipocitratúrica 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 A, et al., 2011); indivíduos com NL têm maior risco de doença arterial coronariana (RULE A, et al., 2010); e mais da metade da amostra analisada ($n=170$), em outro estudo (LIMA M, 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 RT, et al. 2014, DEVARAJAN A, 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 P, et al., 2022, SANTOS F, 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 J, et al., 2019); e os SNPs (polimorfismo de nucleotídeo único, do inglês, single nucleotide polymorphism), do gene CaSR: rs1501899, rs1801725, rs1042636 e rs1801726 (LI H, et al., 2018).

No estudo em questão, foi descrito, em dois artigos diferentes (BU Q, et al., 2020; MEHDE AA, et al., 2018), a presença de polimorfismos do gene MMP9 relacionados à gênese de NL. Em concordância com tais achados, em WU A, et al., 2021, por meio de ensaios laboratoriais em roedores, foi encontrada maior expressão do gene MMP9 naqueles ratos que possuíam hipercalcúria, sugerindo que ele 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 H, et al., 2022, HOWLES SA e THAKKER RV, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

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 alcoolista seja mais bem investigada por outras pesquisas, com o objetivo de estabelecer de maneira mais esclarecedora seu papel nas doenças calculosas renais. Já 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 da COVID-19, o que reduziu a quantidade de material disponibilizado sobre NL, nesse período.

REFERÊNCIAS

1. ALEXANDER RT, et al. Kidney Stones and Cardiovascular Events: A Cohort Study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9(3): 506-12.
2. ALYAMI MB, et al. Influence of BMI on the Recurrence Rate of Nephrolithiasis in the Adult Population of Saudi Arabia: A Retrospective Study. *Cureus.* 2023; 15(1): e33539.
3. 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.* 2023; 51(1): 38.
4. BALASUBRAMANIAN, P, et al. Empagliflozin and Decreased Risk of Nephrolithiasis: A Potential New Role for SGLT2 Inhibition? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2022; 107(7): e3003-e3007.
5. 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.* 2020; 48(12): e300060520980211.

6. CAMARGO I, et al. O hiperparatireoidismo primário como causa de litíase renal. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021; 4(6): 28118–28127.
7. CAO B, et al. Pediatric Nephrolithiasis. *Healthcare*. 2023; 11(4): 552.
8. CARDOSO A, et al. A prevenção primária da nefrolitíase por meio de mudanças no estilo de vida: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021; 4(2): e6987–6994.
9. CHEN H, 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*. 2022; 14(9): e1829.
10. D'AMBROSIO V, et al. Results of a Gene Panel Approach in a Cohort of Patients with Incomplete Distal Renal Tubular Acidosis and Nephrolithiasis. *Kidney Blood Press Res*. 2021; 46(4): 469-474.
11. DEVARAJAN A. Cross-talk between renal lithogenesis and atherosclerosis: an unveiled link between kidney stone formation and cardiovascular diseases. *Clinical Science*. 2018; 132(6): e615-626.
12. FERRARO PM, et al. Risk of Kidney Stones: Influence of Dietary Factors, Dietary Patterns, and Vegetarian-Vegan Diets. *Nutrients*. 2020; 12(3): e779.
13. GE YC, et al. Characteristics of genotype of monogenic nephrolithiasis in Chinese pediatric patients with nephrolithiasis. 2021; 101(38): 3115-3120.
14. HOU J, et al. Association of sirtuin 1 gene polymorphisms with nephrolithiasis in Eastern chinese population. *Renal Failure*. 2019; 41(1): 34-41.
15. HOWLES SA e THAKKER RV. Genetics of kidney stone disease. *Nature Reviews Urology*. 2020; 17(7): e407-421.
16. HUANG L, et al. Genetic testing enables a precision medicine approach for nephrolithiasis and nephrocalcinosis in pediatrics: a single-center cohort. *Mol Genet Genomics*. 2022; 297(4): 1049-1061.
17. IBRAHIM YA e WISEMAN OJ. Quality of life in patients with kidney stones. *Archivos Espanoles De Urologia*. 2021; 74(1): 135–144.
18. ICER MA, et al. 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*. 2018; 60: e38-43.
19. INJEYAN M, et al. Hydration and Nephrolithiasis in Pediatric Populations: Specificities and Current Recommendations. *Nutrients*. 2023; 15(3): e728.
20. KARI JA, et al. Childhood nephrolithiasis and nephrocalcinosis caused by metabolic diseases and renal tubulopathy: A retrospective study from 2 tertiary centers. *Saudi Med J*. 2022, 43(1): 81-90.
21. KETTELER M, et al. Risk of Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. *Advances in Therapy*. 2021; 38(4): 1946-1957.
22. KOVACEVIC L, et al. Urinary proteomics reveals association between pediatric nephrolithiasis and cardiovascular disease. *Int Urol Nephrol*. 2018; 50(11): 1949-1954.
23. 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*. 2017; 70(6): 778-786.
24. 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*. 2018; 82(5): 265-271.
25. LIMA M, et al. Associação entre litíase renal e fatores de risco cardiovascular. *Revista Ciências da Saúde*. 2023; 119.
26. LIN BB, et al. Dietary and lifestyle factors for primary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *BMC nephrology*. 2020; 21(1): 267.
27. 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*. 2020; 39: 173-179.
28. 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*. 2020; 13(1): 373.
29. MAYANS L. Nephrolithiasis. *Primary Care*. 2019; 46(2): 203–212.
30. MEHDE AA, et al. Association of MMP-9 gene polymorphisms with nephrolithiasis patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2018; 32(1): e22173.
31. MEHDE AA, et al. Determination of alpha-2-MRAP gene polymorphisms in nephrolithiasis patients. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2017; 105(1): 1324-1327.
32. MEHDI WA, et al. Genetic polymorphisms of human transcription factor-7 like 2 (TCF7L2), β -defensin (DEFB1) and CD14 genes in nephrolithiasis patients. *Int J Biol Macromol*. 2018; 15(118): 610-616.
33. MIAH T e KAMAT D. Pediatric Nephrolithiasis: A Review. *Pediatric Annals*. 2017; 46(6): e242–e244.
34. PAGE MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: updated guideline for reporting systematic reviews. *Panamerican Journal of Public Health*. 2023; 46(10): e112.
35. REINER AP, et al. Kidney stones and subclinical atherosclerosis in young adults: the CARDIA study. *The Journal of Urology*. 2011; 185(3): 920-5.
36. RULE AD, et al. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2010; 21(10): 1641-4.
37. SANTOS FMD, et al. Metabolic investigation in patients with nephrolithiasis. *Einstein (São Paulo)*. 2017; 15(4): 452-456.
38. SIENER R. Nutrition and Kidney Stone Disease, *Nutrients*. 2021; 13(6): e1917.
39. SILVA BC. Skeletal and nonskeletal consequences of hypoparathyroidism. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2022; 66(5): 642-650.
40. SINGH P, et al. The genetics of kidney stone disease and nephrocalcinosis. *Nature Reviews. Nephrology*, 2022; 18(4): 224–240.

41. STAMATELOU K, GOLDFARB DS. Epidemiology of Kidney Stones. *Healthcare*. 2023; 11(3): 424.
42. TICINESI A, et al. Understanding the gut-kidney axis in nephrolithiasis: an analysis of the gut microbiota composition and functionality of stone formers. *Gut*. 2018; 67(12): 2097-2106.
43. TRINCHIERI A, et al. Anthropometric variables, physical activity and dietary intakes of patients with uric acid nephrolithiasis. *Urolithiasis*. 2020; 48(2): 123-129.
44. WANG K, et al. Risk factors for kidney stone disease recurrence: a comprehensive meta-analysis. *BMC Urology*. 2022; 22(1): 62.
45. WANG L, et al. Genetic Variants Involved in the Crystallization Pathway Are Associated with Calcium Nephrolithiasis in the Chinese Han Population. *Genes*. 2022; 13(6): 943.
46. YANG Z, et al. PDE1A polymorphism contributes to the susceptibility of nephrolithiasis. *BMC genomics*. 2017; 18(1): 982.
47. YANG Z, et al. Polymorphisms of the VDR gene in patients with nephrolithiasis in a Han Chinese population. *Urolithiasis*. 2019; 47(2): 149-154.
48. ZHOU H, et al. Genetic polymorphism (rs6776158) in CaSR gene is associated with risk of nephrolithiasis in Chinese population. *Medicine*. 2018; 97(45): e13037.
49. ZIEMBA JB e MATLAGA BR. Epidemiology and economics of nephrolithiasis. *Investigative and Clinical Urology*. 2017; 58(5): e299–306.