

## Litíase Urinária: Aspectos Metabólicos em Adultos e Crianças

*Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia*

---

**Elaboração Final:** 22 de junho de 2006

**Participantes:** Lemos GC, Schor N

---

---

*O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## **DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

Revisão da literatura.

## **GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

**A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

**B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

**C:** Relatos de casos (estudos não controlados).

**D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **OBJETIVOS:**

Fornecer recomendações para o tratamento da litíase urinária e seus aspectos metabólicos em adultos e crianças.

## **CONFLITO DE INTERESSE:**

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 9.

## INTRODUÇÃO

Apesar de muitos médicos de pacientes que apresentam litíase urinária entenderem que deva haver investigação<sup>1</sup>(D), não existe unanimidade entre os especialistas.

## PRIMEIRO EPISÓDIO LITIÁSICO E INVESTIGAÇÃO MÍNIMA

Devem ser considerados fatores epidemiológicos (idade do início dos sintomas, gênero, profissão, história familiar, associação com alterações anatômicas ou doenças metabólicas), história clínica e nutricional do paciente e evolução clínica deste primeiro episódio. Conforme sugestão do *First International Consultation on Stone Diseases*, de 2003<sup>2</sup>(D), deve-se avaliar:

- Na urina: pH, densidade, sedimento, cristais e cultura;
- Análise do cálculo;
- Estudo de imagem (tomografia computadorizada ou ultrasonografia + radiografia simples de abdome);
- Bioquímica sanguínea que deve incluir, além dos exames habituais para a faixa etária, cálcio, ácido úrico e K;
- Pelo menos uma coleta de urina de 24 horas: incluindo pH, cálcio, ácido úrico, oxalato, citrato, creatinina, fósforo, sódio, potássio e medida do volume.

Deve-se considerar, ainda, o uso de drogas indutoras de cálculos (1% a 2% deles), especialmente nelfinavir, indinavir e sulfas, suplementações contendo cálcio e vitamina D<sup>3</sup>(D).

## PACIENTES COM LITIASE RECORRENTE

Não existe consenso para um modelo único de investigação destes casos. Devem ser analisadas:

- Pelo menos duas coletas de urina de 24 h para avaliar cálcio, ácido úrico, oxalato, citrato, creatinina, Na, Mg e volume;
- Análise dos cálculos, que quando disponível deve ser a cristalográfica;
- Cultura de urina;
- Avaliação por imagem: ultra-sonografia e radiografia simples do abdome ou tomografia computadorizada;

- Bioquímica sanguínea: creatinina, uréia, K, Ca, P, ácido úrico <sup>2</sup>(D);
- Nos casos em que há necessidade de investigar a ingestão protéica, sugere-se dosagem de uréia e sulfato na urina de 24 h;
- Para avaliar o déficit de acidificação, dosa-se amônia e mede-se o pH;
- Para avaliar hipofosfatemias, deve-se medir também o fósforo urinário.

## INVESTIGAÇÃO COMPLETA

Adiciona-se, aos exames pedidos para litíase recorrente:

- PTH;
- Enzima de conversão da angiotensina, se houver suspeita de sarcoidose;
- TSH e T4 L;
- GH, se houver clínica de acromegalia;
- Densitometria óssea, se houver hipercalcúria;
- A prova de sobrecarga oral de cálcio é opcional, pois não existe consenso sobre sua utilidade;
- Em crianças, deve-se observar especialmente acidose tubular renal (ATR), hipercalcúria e hipocitratúria. Se houver dificuldade na coleta de urina de 24 h, pode-se utilizar amostra isolada com correção pela creatinina, com a ressalva de que esta amostra não reflete as variações circadianas. As crianças com distúrbio metabólico apresentam risco 5 vezes maior de recorrência e, portanto, devem ser sempre investigadas<sup>4</sup>(B) <sup>5</sup>(C);

## TRATAMENTO CLÍNICO. QUANDO, QUANTO TEMPO E COMO?

Não há consenso entre os especialistas, pois:

- Apesar de 40 anos de pesquisa laboratorial e epidemiológica, o papel dos elementos pró e antilítogênicos não está totalmente entendido;
- A formação de cálculos nem sempre está associada a parâmetros urinários ou plasmáticos habitualmente pesquisados;
- A história natural da litíase é muito variável, necessitando seguimento em longo prazo para avaliar seu benefício.

Além destes aspectos, os medicamentos disponíveis para tratamento no que diz respeito à dissolução do cálculo, crescimento ou recorrência não são totalmente estabelecidos. A maioria dos estudos não apresenta controles com placebo ou versus história natural da evolução da doença. Os tratamentos devem levar em consideração a observação de que 15% a 20% dos pacientes apresentam redução da recorrência sem tratamento<sup>6</sup>(C).

## TRATAMENTO CLÍNICO EM PACIENTES COM CÁLCULOS CÁLCICOS

### MEDIDAS DIETÉTICAS

1) Aumento da ingestão de fluidos - Os pacientes devem ser orientados para ingerir, pelo menos, 2,5 L/dia<sup>7</sup>(A). Pacientes com diurese de 2 L/dia, em estudo prospectivo e randomizado, após 5 anos de seguimento, apresentavam 12% de recorrência comparados a 27% daqueles que não tiveram observância desta recomendação<sup>8</sup>(A). Há estudos epidemiológicos indicando que café, chá e álcool apresentam efeitos benéficos na prevenção. Por outro lado, frutas que não as cítricas e grapefruit podem ter efeito negativo pelo excesso de substâncias bloqueadoras da coenzima P450, aumentando oxalato urinário<sup>7</sup>(A). Outros sucos de frutas cítricas (como o de limão), refrigerantes (não derivados

ou similares de colas) e água mineral também auxiliam na prevenção da litogênese. A água mineral deve ter baixa concentração de sódio, média em cálcio (mais de 400 mg/L) e elevada em bicarbonato (maior de 1 g/L)<sup>8(A)</sup>. Bebidas com elevados teores de sais minerais devem ser evitadas. Como sugestão prática, o consumo de 120 ml de suco de limão, na forma de limonada, ao longo do dia, ou 1 litro de suco de laranja reduzem a formação de cálculos em cerca de 60% nos pacientes com litíase recorrente<sup>9(B)</sup>.

2) Ingestão de cálcio - Considerando que o cálcio, em nível intestinal, forma um complexo com oxalato, sendo que a redução de sua ingestão aumenta a absorção do oxalato e compromete a densidade óssea<sup>10(A)</sup>. Há estudos demonstrando a correlação inversa entre consumo de cálcio e produção de cálculos<sup>7,10(A)</sup>. Diferentemente do cálcio da dieta, quando ele é administrado como suplemento, ocorre aumento de 20% no risco relativo da formação de cálculos<sup>7,10(A)</sup>. Sugere-se a ingestão de 800 a 1200 mg de cálcio ao dia, na forma de alimentos. Tanto o excesso como a restrição do cálcio são prejudiciais.

3) Fibras - Estudos iniciais sugeriam o efeito benéfico da administração de fibras pela sua ligação com o cálcio intestinal, aumento da velocidade de trânsito intestinal e redução da resposta hormonal. Supunham que houvesse a redução da excreção de cálcio, oxalato e urato, com aumento de propriedades inibitórias da cristalização. Estudos subsequentes, controlados e prospectivos não confirmaram estas observações<sup>11(C)</sup>, nem mesmo quando se associa à redução da ingestão proteica<sup>12(A)</sup>.

4) Restrição de oxalato - Considerando o elevado poder litogênico do oxalato e que 40% a 50% de sua excreção urinária é proveniente

da dieta, o seu controle poderia ser benéfico. Em trabalho prospectivo<sup>13(C)</sup>, observou-se que após cinco anos de seguimento de pacientes com dieta reduzida em cálcio (500 mg/dia) e oxalato, houve redução da formação de cálculos de 3,1 para 1,1 cálculos por ano, ou seja, reduziu em 55% a formação. Entretanto, quando comparado ao grupo de pacientes cujo tratamento se baseou apenas no aumento da ingestão hídrica, esta redução foi de 2,65 para 0,9 cálculos por ano, ou seja, de 52%.

5) Vitamina C - A redução no consumo de vitamina C baseia-se na potencial geração de oxalato pelo ascorbato. Estudos recentes sugerem que a ingestão de até 4 g/dia de vitamina C não eleva a excreção de oxalato<sup>14(B)</sup>.

6) Ingestão de proteínas - O mecanismo pelo qual o aumento da ingestão de proteínas poderia induzir a formação de cálculos é pelo potencial efeito no aumento da excreção de cálcio e oxalato, reduzindo a de citrato e diminuindo o pH urinário. Há estudos demonstrando a associação entre consumo elevado de proteínas e diagnóstico hospitalar de litíase urinária<sup>15(B)</sup>, bem como estudo de caso-controle<sup>16(C)</sup>. Estudos epidemiológicos mostraram relação positiva<sup>17(A)</sup> ou independente<sup>12(A)</sup> entre alto consumo de proteínas e formação de cálculos.

7) Restrição de sódio e aumento de potássio - O sódio eleva a excreção de cálcio e reduz a de citrato<sup>18(A)</sup>. Este efeito é aditivo quando associado ao aumento no consumo de proteínas. Sugere-se a redução do sódio na dieta para 4 a 5 g/dia, para que não ocorra excreção superior a 100 mEq. O aumento da ingestão de potássio está associado à elevação da excreção urinária de citrato, porém há

necessidade de estudos epidemiológicos para sua validação.

## TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

1) Diuréticos tiazídicos - são indicados pela sua ação na redução da excreção urinária de cálcio e da absorção intestinal de oxalato, o que protege a perda óssea e reduz a incidência de fraturas. De 11 estudos randomizados e controlados<sup>19</sup>(A) <sup>20-25</sup>(B) <sup>26-29</sup>(D), o efeito benéfico foi observado em 8<sup>20,25</sup>(B) <sup>26-29</sup>(D). Entretanto, estes estudos utilizaram número reduzido de pacientes com importante perda de seguimento, podendo seu efeito benéfico ser devido mais ao acompanhamento clínico do paciente (*stone clinic effect*), que pelo medicamento<sup>30</sup>(B). Deve-se considerar, na administração destes diuréticos, seus potenciais efeitos colaterais: hipocalcemia em torno de 30% (com redução secundária do citrato urinário), hiperlipidemia (em torno de 10%), gota e/ou hiperuricosúria (10%), intolerância à glicose (10%), além de seus potenciais efeitos alérgicos e hematológicos observados mais raramente. A dose de tiazídico a ser administrada depende da resposta hipocalciúrica obtida.

2) Ortofosfato - reduz a síntese de vitamina D, reduzindo a reabsorção intestinal e óssea de cálcio e conseqüente redução da sua excreção. Deve ser administrado de 3 a 4 vezes por dia e apresenta efeitos gastrintestinais freqüentes. Os estudos prospectivos avaliaram poucos pacientes e o seguimento foi reduzido.

3) Fosfato de celulose - tem ação na redução na absorção intestinal de cálcio. Os estudos existentes não apresentam grupo controle ou comparação com placebo para conclusões mais definitivas. Sua prescrição é limitada devido aos efeitos colaterais gastrintestinais associados a hiperoxalúria e hipomagnesiúria. Deve-se con-

siderar seu potencial efeito osteopenizante em longo prazo, bem como a necessidade de sua administração preceder às refeições.

4) Citrato - reduz a supersaturação urinária de oxalato de cálcio e de ácido úrico, além de inibir o crescimento e a agregação de cálculos já formados<sup>31-33</sup>(A)<sup>34</sup>(B). Observou-se redução de 31% a 87% na formação de cálculos em pacientes tratados, quando comparados com 20% a 36% dos grupos controle. Observou-se elevada perda de seguimento nestes estudos. Quanto aos efeitos colaterais, estes foram discretos em 42%, moderados em 26% e importantes em 12% dos pacientes<sup>10</sup>(A).

Utiliza-se, preferencialmente, citrato de potássio, em diversas formulações e em doses suficientes para normalizar sua excreção urinária.

5) Magnésio - é indicado pela sua capacidade em combinar com o oxalato na urina, aumentando a excreção de citrato, aumentando o pH e reduzindo, portanto, o crescimento dos cálculos já formados. De dois estudos prospectivos, apenas um com 31 pacientes tratados com KMg-citrato observou redução na formação de cálculos em 87%, comparado com 36% do grupo placebo<sup>33</sup>(A). Devem-se considerar como efeitos colaterais comuns a diarreia e o desconforto abdominal, além da elevação da calciúria induzida pelo magnésio.

6) Alopurinol - reduz a produção de urato, reduzindo, assim, a cristalização não só do ácido úrico, mas também do oxalato de cálcio. Estudo placebo controlado, randomizado e prospectivo mostrou redução em 75% da formação de cálculos, comparado com 45% no grupo placebo<sup>35</sup>(B). A dose utilizada é a necessária para normalizar tanto a uricemia como a uricosúria.

## TRATAMENTO CLÍNICO EM PACIENTES COM CÁLCULOS NÃO-CÁLCICOS

Os cálculos não-cálcicos mais comuns são os cálculos de ácido úrico, estruvita e cistina. Os de estruvita, apesar de conterem carbonato de cálcio, a causa é não-metabólica. Estes tipos de cálculos perfazem menos de 20% do total<sup>2</sup>(D).

### CÁLCULOS DE ÁCIDO ÚRICO

São decorrentes do nível elevado de ácido úrico urinário e/ou do pH reduzido. Seu tratamento médico consiste em elevar a diurese, manter o pH urinário entre 6 e 7 e reduzir a ingestão de purinas. Dois estudos controlados e randomizados indicam a redução na formação de novos cálculos (de ácido úrico puro ou mistos com cálcio) em 94%, quando tratados com 60 mEq/dia de citrato de potássio<sup>36</sup>(B) ou em 100%, quando tratados em regime de dias alternados<sup>37</sup>(C).

### CÁLCULOS DE CISTINA

O tratamento baseia-se em hidratação, elevação do pH urinário acima de 7,0 e redução dos níveis urinários de cistina complexada. Para isto, pode-se utilizar: D-penicilamida (600 a 1.200 mg/dia),  $\alpha$ -mercaptopropiolglicina (tiopronina, 10-15 mg/kg/dia) ou captopril (75-150 mg/dia), que rompem as pontes de enxofre. Entretanto, cerca de 70% a 30% que são tratados com penicilamida ou tiopronina, respectivamente, abandonam o tratamento por efeitos colaterais. A dissolução destes cálculos tem sido preconizada com soluções contendo estas drogas, hidratação e alcalinização, porém são trabalhos não controlados ou randomizados sem grupo placebo.

## CÁLCULOS DE ESTRUVITA

O tratamento é cirúrgico e baseia-se na retirada mais completa possível do cálculo. Na impossibilidade de limpeza total do rim, deve-se utilizar procedimentos complementares, como: elevação da diurese; antibioticoterapia quando apropriada; uso de medicamentos inibidores da urease (ácido acetohidroxâmico) e redução do pH urinário.

O uso do ácido acetohidroxâmico na dose de 15 mg/kg/dia, por 5 a 30 meses, tem sido relatado com sucesso total ou parcial. Há três estudos prospectivos e randomizados, mas que apresentam elevada perda de seguimento, o que compromete o resultado final<sup>38</sup>(A) <sup>39,40</sup>(B).

A acidificação urinária, por tempo prolongado, é muito mais difícil de se conseguir. Há referências sobre a eficácia do uso de metionina na dose de 500 a 1.500 mg/dia<sup>41</sup>(C).

O uso de antibioticoterapia prolongada traz como principal problema a seleção de germes resistentes. Pode ser usada simultaneamente com ácido acetohidroxâmico<sup>42</sup>(B).

Deve-se enfatizar a necessidade absoluta da retirada total dos cálculos para que se obtenha sucesso terapêutico.

## ○ PAPEL DAS DROGAS NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA LITÍASE NA ERA DOS TRATAMENTOS MINIMAMENTE INVASIVOS

Estudos prospectivos de tratamento medicamentoso para litíase sugerem que ocorre redução na formação de cálculos, porém estes são estudos com poucos pacientes e evolução menor de 3 anos<sup>2</sup>(D). As medicações

utilizadas apresentam efeitos colaterais consideráveis, sendo sugerido que elas sejam prescritas quando ocorrer a formação recorrente de cálculos.

Sugere-se, também, que a orientação dietética é importante e que, nos pacientes pediátricos, deve-se dispensar atenção especial ao tratamento em longo prazo<sup>2</sup>(D). Por outro lado, a litotripsia extracorpórea por ondas de choque também tem efeitos colaterais importantes, que apesar de pouco frequentes, podem ser graves. Deste modo, as medidas dietéticas e a prescrição criteriosa do tratamento medicamentoso devem ser a escolha preferencial para prevenção de futuros eventos litíasicos, até que novas drogas com menor potencial nocivo sejam desenvolvidas<sup>2</sup>(D).

Na era dos tratamentos minimamente invasivos e de baixa morbidade, procura-se utilizar o menor número de drogas possível. Estas devem ser prescritas para pacientes com elevada recorrência, risco cirúrgico alto e quando não há adesão ao tratamento dietético<sup>2</sup>(D).

A mudança do estilo de vida deve ser enfatizada.

## MEDIDAS NÃO MEDICAMENTOSAS NA PREVENÇÃO DE NOVOS CÁLCULOS

- Hidratação e atividade física adequadas;
- Avaliação dietética para correção de desvios importantes no comportamento alimentar;
- Cuidados dietéticos:
  - Redução de sal;
  - Manutenção de ingestão normal de cálcio;
  - Redução de purinas, especialmente de proteínas de origem animal;
  - Aumento de alimentos ricos em potássio e citrato<sup>42</sup>(A) <sup>43</sup>(D).

## QUIMÓLISE

A quimólise está restrita a cálculos de ácido úrico. Ela deve ser utilizada até sua completa dissolução.

Vários trabalhos mostram eficácia na dissolução destes cálculos, entre 86% e 100% das vezes, porém nenhum deles é prospectivo, randomizado, com grupo controle ou placebo<sup>2</sup>(D). Utilizaram-se várias estratégias com soluções: de citrato de sódio, potássio e ácido cítrico; de alopurinol e bicarbonato de sódio ou infusão endovenosa de solução a 0,6 molar de lactato<sup>2</sup>(D).

Os demais tratamentos medicamentosos devem ser prescritos nas menores doses eficazes para a correção dos distúrbios metabólicos até, pelo menos, três meses após a eliminação completa (espontânea ou por intervenção)<sup>2</sup>(D).

A infecção urinária, quando associada, deve ser tratada para prevenir potenciais superinfecções ou precipitações secundárias de fosfato de cálcio.

## GRAVIDEZ E LITÍASE

A incidência de urolitíase na mulher grávida varia de 0,026% a 0,531%<sup>44</sup>(C). Os cálculos sintomáticos ocorrem em 1:1.500 gravidez e é fator predisponente de parto prematuro<sup>45</sup>(D). Os cálculos ocorrem mais frequentemente em múltiparas, usualmente estão presentes no segundo e terceiro trimestres e ocorrem em igual frequência dos dois lados<sup>46,47</sup>(D).

A gravidez não predispõe à formação de cálculos, pois apesar da hipercaleciúria fisiológica,



a hipercitratúria e a dilatação das vias urinárias compensam o excesso de cálcio urinário. A dilatação do trato urinário superior causada pela compressão ureteral facilita a movimentação dos cálculos existentes no rim. O diagnóstico da urolitíase, durante a gravidez, é mais difícil, pois os sintomas se confundem com dores próprias deste período, além das cólicas não costumarem ser muito fortes. Entre 65% a 85% dos cálculos ureterais nas grávidas são eliminados espontaneamente, apenas com analgesia, hidratação e controle da infecção, quando presente<sup>48</sup>(C). Fatores agravantes como febre, infecção e dor de difícil controle indicam a necessidade de tratamento intervencionista.

O método diagnóstico por imagem indicado é a ultra-sonografia, que é menos eficaz para os cálculos ureterais. Caso os sintomas persistam e a ultra-sonografia não permita o diagnóstico, pode-se considerar a urografia excretora restrita, com três filmes (15, 20 e 60 min.) ou a pielografia, já que a irradiação submetida é bem abaixo dos níveis teratogênicos, após o primeiro trimestre de gravidez<sup>49</sup>(C).

Nos casos em que há a necessidade de intervenção, sugere-se ureteroscopia e/ou inserção de cateter duplo J<sup>50</sup>(B) <sup>51</sup>(C).

## PACIENTES COM DERIVAÇÃO URINÁRIA

A incidência de cálculos em condutos colônicos é de 3%<sup>52,53</sup>(C), nos ileais é de 10% e 20%, nos reservatórios cecais<sup>54</sup>(D).

A formação de cálculos é devida, principalmente, à infecção urinária, alcalinização da urina, hipercalciúria persistente, acidose metabólica hiperclorêmica e presença de corpos estra-

nhos. A maioria dos cálculos é de composição mista (cálcio, magnésio, fosfato de amônio), sendo que a mucosa intestinal pode ser ninho para formação dos mesmos<sup>55</sup>(C).

Sugere-se medidas preventivas do tipo: controle da infecção, alcalinização controlada, acidificação quando indicada, uso de tiazídicos na hipercalciúria e retirada de corpo estranho. Outras medidas ficam dependentes de alterações metabólicas específicas.

## RECOMENDAÇÕES

A investigação metabólica deverá ser realizada considerando a idade do paciente, gênero, profissão, história familiar e doenças associadas.

A investigação mínima inclui duas amostras de urina de 24 horas, medindo-se a concentração de cálcio, ácido úrico, oxalato, citrato, sódio, creatinina, magnésio; além da medida do volume e realização da cultura. Na análise sanguínea, avalia-se cálcio, ácido úrico, fósforo, uréia, creatinina e potássio.

A orientação aos pacientes com litíase inclui: ingerir líquidos para diurese de dois litros por dia, ingerir cálcio (800 a 1200 mg/dia), ingerir fibras, restringir sódio, estimular exercício físico, reduzir purinas, estimular ingestão de alimentos ricos em potássio e citrato.

O tratamento específico será estabelecido de acordo com as alterações de cada caso.

## CONFLITO DE INTERESSE

Schor N: Recebeu financiamento para realização de pesquisa da FAPESP e do CNPq.

## REFERÊNCIAS

1. Consensus conference: prevention and treatment of kidney stones. JAMA 1988; 260:977-81.
2. Stone disease: first international consultation on stone disease. Edition 2003.
3. Daudon M, Jungers P. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. Drugs 2004;64:245-75.
4. Pietrow PK, Pope JC 4<sup>th</sup>, Adams MC, Shyr Y, Brock JW 3<sup>rd</sup>. Clinical outcome of pediatric stone disease. J Urol 2002; 167:670-3.
5. Cillo AC, Cattini H, Boim MA, Schor N. Evaluation of lithogenic elements in urine of healthy newborns. Pediatr Nephrol 2001;16:1080-3.
6. Hosking DH, Erickson SB, Van den Berg CJ, Wilson DM, Smith LH. The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. J Urol 1983; 130:1115-8.
7. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. Ann Intern Med 1997;126:497-504.
8. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. J Urol 1996; 155:839-43.
9. Wabner CL, Pak CY. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. J Urol 1993;149:1405-8.
10. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Stampfer MJ. Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. Am J Epidemiol 1996;143:240-7.
11. Power C, Barker DJ, Nelson M, Winter PD. Diet and renal stones: a case-control study. Br J Urol 1984;56:456-9.
12. Hiatt RA, Ettinger B, Caan B, Quesenberry CP Jr, Duncan D, Citron JT. Randomized controlled trial of a low animal protein, high fiber diet in the prevention of recurrent calcium oxalate kidney stones. Am J Epidemiol 1996;144:25-33.
13. Elomaa I, Ala-Opas M, Porkka L. Five years experience with selective therapy in recurrent calcium nephrolithiasis. J Urol 1984;132:656-61.
14. Auer BL, Auer D, Rodgers AL. The effect of ascorbic acid ingestion on the biochemical and physicochemical risk factors associated with calcium oxalate kidney stone formation. Clin Chem Lab Med 1998;36:143-7.
15. Robertson WG, Peacock M, Hodgkinson A. Dietary changes and the incidence of

- urinary calculi in the U.K. between 1958 and 1976. *J Chronic Dis* 1979; 32:469-76.
16. Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Hanes FA, Rutherford A, Clementson E, et al. Should recurrent calcium oxalate stone formers become vegetarians? *Br J Urol* 1979;51:427-31.
  17. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993;328:833-8.
  18. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Beverage use and risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1998;128:534-40.
  19. Borghi L, Meschi T, Guerra A, Novarini A. Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22(Suppl 6):S78-86.
  20. Brocks P, Dahl C, Wolf H, Transbol I. Do thiazides prevent recurrent idiopathic renal calcium stones? *Lancet* 1981;2:124-5.
  21. Scholz D, Schwille PO, Sigel A. Double-blind study with thiazide in recurrent calcium lithiasis. *J Urol* 1982;128:903-7.
  22. Mortensen JT, Schultz A, Ostergaard AH. Thiazides in the prophylactic treatment of recurrent idiopathic kidney stones. *Int Urol Nephrol* 1986;18:265-9.
  23. Ala-Opas M, Elomaa I, Porkka L, Alfthan O. Unprocessed bran and intermittent thiazide therapy in prevention of recurrent urinary calcium stones. *Scand J Urol Nephrol* 1987;21:311-4.
  24. Ettinger B, Citron JT, Livermore B, Dolman LI. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *J Urol* 1988;139:679-84.
  25. Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashima T, Orito M, Hisazumi H. Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol* 1992; 69:571-6.
  26. Ljunghall S, Backman U, Danielson BG, Fellström B, Johannson G, Wikström B. Longterm treatment with Bendroflumethiazide for prevention of renal stones. Clinical experiences. *Urolithiasis clinical and basic research*. New York: Plenum Press;1981. p. 241-4.
  27. Laerum E, Larsen S. Thiazide prophylaxis of urolithiasis. A double blind study in general practice. *Urolithiasis and related clinical research*. New York: Plenum Press; 1981. p.475-8.
  28. Robertson WG, Peacock M, Selby PL, Williams RE, Clark P, Chi-sholm GD, et al. A multi-centre trial to evaluate three treatments for recurrent idiopathic calcium stone disease: a preliminary report. *Urolithiasis and related clinical research*, New York: Plenum Press; 1981. p.545-8.

29. Wilson DR, Strauss AL, Manuel MA. Comparison of medical treatments for the prevention of recurrent calcium nephrolithiasis. *Urol Res* 1984;12:39-40.
30. Caudarella R, Rizzoli E, Buffa A, Bottura A, Stefoni S. Comparative study of the influence of 3 types of mineral water in patients with idiopathic calcium lithiasis. *J Urol* 1998;159:658-63.
31. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CY. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1993;150:1761-4.
32. Hofbauer J, Hobarth K, Szabo N, Marberger M. Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis: a prospective randomized study. *Br J Urol* 1994;73:362-5.
33. Ettinger B, Pak CY, Citron JT, Thomas C, Adams-Huet B, Vangessel A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997;158:2069-73.
34. Jendle-Bengtén C, Tiselius HG. Long-term follow-up of stone formers treated with a low dose of sodium potassium citrate. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:36-41.
35. Ettinger B, Tang A, Citron JT, Livermore B, Williams T. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* 1986;315:1386-9.
36. Pak CY, Sakhaee K, Fuller C. Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. *Kidney Int* 1986;30:422-8.
37. Rodman JS. Prophylaxis of uric acid stones with alternate day dose of alkaline potassium salts. *J Urol* 1991;145:97-9.
38. Griffith DP, Khonsari F, Skurnick JH, James KE. A randomized trial of acetohydroxamic acid for the treatment and prevention of infection-induced urinary stones in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988;140:318-24.
39. Williams JJ, Rodman JS, Peterson CM. A randomized double-blind study of acetohydroxamic acid in struvite nephrolithiasis. *N Engl J Med* 1984;311:760-4.
40. Griffith DP, Gleeson MJ, Lee H, Longuet R, Deman E, Earle N. Randomized, double-blind trial of Lithostat (acetohydroxamic acid) in the palliative treatment of infection-induced urinary calculi. *Eur Urol* 1991;20:243-7.
41. Jarrar K, Boedeker RH, Weidner W. Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis. *Ann Urol (Paris)* 1996;30:112-7.
42. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002;346:77-84.

43. Delvecchio FC, Preminger GM. Medical management of stone disease. *Curr Opin Urol* 2003;13:229-33.
44. Hendricks SK, Ross SO, Krieger JN. An algorithm for diagnosis and therapy of management and complications of urolithiasis during pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:49-54.
45. Drago JR, Rohner TJ Jr, Chetz RA. Management of urinary calculi in pregnancy. *Urology* 1982;20:578-81.
46. Maikranz P, Coe FL, Parks J, Lindheimer MD. Nephrolithiasis in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1987;9:354-8.
47. Maikranz P, Lindheimer M, Coe F. Nephrolithiasis in pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994;8:375-86.
48. Stothers, L, Lee LM. Renal colic in pregnancy. *J Urol* 1992;148:1383-7.
49. Swartz HM, Reichling BA. Hazards of radiation exposure for pregnant women. *JAMA* 1978;239:1907-8.
50. Scarpa RM, De Lisa A, Usai E. Diagnosis and treatment of ureteral calculi during pregnancy with rigid ureteroscopes. *J Urol* 1996;155:875-7.
51. Lemos GC, El Hayek OR, Apezato M. Rigid ureteroscopy for diagnosis and treatment of ureteral calculi during pregnancy. *Int Braz J Urol* 2002;28:311-6.
52. Althausen AF, Hagen-Cook K, Hendren WH 3<sup>rd</sup>. Non-refluxing colon conduit: experience with 70 cases. *J Urol* 1978;120:35-9.
53. Hagen-Cook K, Althausen AF. Early observations on 31 adults with non-refluxing colon conduits. *J Urol* 1979;121:13-6.
54. Schmidt JD, Hawtrey CE, Flocks RH, Culp DA. Complications, results and problems of ileal conduit diversions. *J Urol* 1973;109:210-6.
55. Dretler SP. The pathogenesis of urinary tract calculi occurring after conduit diversion. I. Clinical study. II. Conduit study III. Prevention. *J Urol* 1973;109: 204-9.