

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA
Mestrado e Doutorado

**AVALIAÇÃO METABÓLICA DE PACIENTES PORTADORES DE
CÁLCULO CORALIFORME:**

Dissertação de Mestrado

PAULO RICARDO DE ALENCASTRO

PORTO ALEGRE

1994

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA
Mestrado e Doutorado

PAULO RICARDO DE ALENCASTRO

Dissertação de Mestrado apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas: Nefrologia

ORIENTADOR: PROF. DR. ELVINO JOSÉ GUARDÃO BARROS

PORTO ALEGRE

1994

AGRADECIMENTOS

Ao Doutor Elvino Barros, orientador desta tese, pelo apoio inestimável e por ter acreditado neste trabalho, tornando-o viável.

Ao Doutor Carlos Alberto Prompt, co-orientador desta tese, pelo auxílio e estímulo constantes para a conclusão e finalização deste trabalho.

À Doutora Maria Cristina Giugliani, pelo apoio constante e pelas críticas e sugestões recebidas ao longo deste trabalho.

Às colegas do Serviço de Doenças Renais, Doutora Lídia Beatriz Sá, Doutora Maria Cristina Giugliani e Doutora Valquiria Kowalski, pelo estímulo e amizade.

Aos colegas do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, principalmente à Doutora Elizete Keitel, pelo companheirismo, auxílio e estímulo mútuos e pela convivência fraterna nesses anos.

Aos médicos residentes do Ambulatório de Urolitíase.

À Norma Martinez, do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela colaboração paciente na análise estatística dos dados deste estudo.

Ao Marcelo Walter, pelo auxílio e orientação no manejo dos "instrumentos" de Informática, e pelo estímulo constante.

Aos meus pais e aos meus amigos.

LISTA DE ABREVIATURAS

a.....	Anos
Bicarb.....	Bicarbonato
Calç.Resid.....	Cálculo residual
Cols.....	Colaboradores
DCE.....	Depuração Endógena de Creatinina
FEM.....	Feminino
Hidrog.....	Hidrogênio
ITU.....	Infecção do Trato Urinário
Masc.....	Masculino
NRD.....	Não realizado
PAC.....	Pacientes
PROP.....	Proporção
PTH.....	Paratormônio
TMP04.....	Transporte máximo de fósforo.
TRP.....	Reabsorção tubular de fósforo.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS:

Figura 1: Hidrólise da uréia.....	10
Figura 2: Fisiopatologia dos cálculos de estruvita.....	11
Gráfico 1: Distribuição dos pacientes quanto ao sexo.....	22
Gráfico 2: Distribuição dos pacientes quanto à idade.....	22
Gráfico 3: Distribuição dos pacientes quanto à raça.....	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Litíase renal: incidência de distúrbios metabólicos e cálculos por infecção em vários estudos	09
Tabela 2	Taxas de recorrência, cálculo residual, persistência de infecção e mortalidade associadas a cálculos por infecção e/ou coraliforme ...	12
Tabela 3	Incidência de distúrbios metabólicos associados à litíase por infecção e/ou cálculo coraliforme.....	13
Tabela 4	Classificação das hipercalcúrias idiopáticas.....	17
Tabela 5	Comparação entre grupos referência e litiásicos.....	24
Tabela 6	Alterações metabólicas detectadas em 38 pacientes portadores de cálculo coraliforme.....	26
Tabela 7	Litíase por infecção e/ou cálculo coraliforme: distribuição quanto a sexo e idade em vários estudos.....	30

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	04
Lista de Figuras e Gráficos	05
Lista de Tabelas	06
I- INTRODUÇÃO.....	08
II- OBJETIVOS.....	14
III- MATERIAL E MÉTODOS.....	15
1-População Estudada.....	15
2-Critérios de Inclusão.....	15
3-Avaliação Clínica.....	15
4-Avaliação Radiológica.....	15
5-Avaliação Laboratorial.....	16
5.1-Exames Laboratoriais.....	16
5.2-Técnicas Bioquímicas.....	18
5.3-Valores Normais ou Sem Alterações.....	20
5.4-Critérios Diagnósticos.....	20
6-Análise Estatística.....	21
IV- RESULTADOS.....	22
1-Amostra Estudada.....	22
2-Avaliação do Protocolo Estudado.....	23
3-Avaliação dos Dados Complementares.....	28
V- DISCUSSÃO.....	30
VI- CONCLUSÕES.....	35
VII- RESUMO.....	36
VIII- SUMMARY.....	37
IX- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
X- ANEXOS.....	43

I- INTRODUÇÃO:

A litíase do trato urinário tem acometido os seres humanos desde a antiguidade. Até, a década de 70, o conhecimento da fisiopatologia e o manejo de pacientes com litíase urinária foram lentos. A avaliação da doença calculosa era baseada fundamentalmente na composição do cálculo, não havia profilaxia e o tratamento era expectante ou cirúrgico. A remoção do cálculo ocorria por procedimentos invasivos, acompanhados de alta morbidade e recorrência (PAK & RESNICK, 1990).

Nos últimos 20 anos, observamos inúmeros avanços no estudo e no tratamento do paciente portador de litíase urinária. Muito se sabe a respeito da físico-química da cristalização dos sais na urina. A litíase é multifatorial e envolve fatores metabólicos, infecciosos, idiopáticos e mistos. Hoje é possível se diagnosticar a causa da doença calculosa em 90% a 95% dos casos (COE & PARKS, 1988; e PAK & RESNICK, 1990).

Atualmente, a pesquisa de fatores metabólicos associados à litíase renal têm sido a principal causa de investigação em nefrolitíase.

No Brasil, Schor e cols. (1983) encontraram alterações metabólicas em 75% dos pacientes litiásicos estudados. Em 1985 e 1987, o mesmo grupo de pesquisadores observou alterações metabólicas em 85% a 87% dos pacientes litiásicos estudados após a introdução de novos métodos diagnósticos (SANTOS, 1985; e SANTOS e cols., 1987).

Recentemente, em nosso meio, detectou-se alterações metabólicas em 78% dos pacientes litiásicos estudados (GIUGLIANI, 1990). (Tabela 1).

Os cálculos coraliformes têm sido atribuídos à infecção do trato urinário. A incidência de cálculos decorrentes de infecção em pacientes litiásicos varia entre as séries estudadas: 15-20% (GRIFFITH, 1978); 15-20% (RESNICK, 1981); 15% (KOFF, 1982); 7% (COE & PARKS, 1988); e 5% (PAK & RESNICK, 1990). (Tabela 1).

A associação entre cálculos e "urina com pus" é conhecida desde os tempos de Hipócrates, o qual, se não fez uma associação direta entre as duas entidades, notou que as mesmas poderiam coexistir (ADAMS apud GRIFFITH, 1978; e RESNICK, 1981).

O termo cálculo por infecção, também chamado de cálculo de estruvita, cálculo de fosfato triplo, cálculo de fosfato-amônio-magnésiano, é usado quando se observa cálculo composto por estruvita (um sal constituído por fosfato, amônio e magnésio hexahidratados - $MgNH_3PO_4 \cdot 6H_2O$), associada ou não a carbonato apatita ($Ca_{10} \cdot 6PO_4 \cdot CO_3$) (ELLIOT e cols., 1959; GRIFFITH e cols., 1978; RESNICK, 1981; GRIFFITH, 1982; GLEESON & GRIFFITH, 1990; e, SEFTEL & RESNICK, 1990).

TABELA 1:

LITÍASE RENAL: INCIDÊNCIA DE DISTÚRBIOS METABÓLICOS E CÁLCULOS POR INFECÇÃO EM VÁRIOS ESTUDOS:

	Distúrbios Metabólicos	Cálculo por Infecção
Griffith, 1978	--	15-20%
Giugliani & Ferrari, 1980	30%	--
Resnick, 1981	--	15-20%
Koff, 1982	55%	15%
Schor e cols., 1983	75%	--
Silverman & Stamey, 1983	80%	20%
Santos, 1985	87%	--
Santos e cols., 1987	85%	--
Coe & Parks, 1988	83%	7%
Pak & Resnick, 1990	92%	5%
Giugliani, 1990	78%	--

A urina, em condições usuais, é repleta de sais de cálcio, fosfato, magnésio e uréia. Na vigência de infecção urinária por germe produtor de urease, ocorre hidrólise da uréia em amônia e dióxido de carbono. Após nova hidrólise, a amônia combina-se com hidrogênio formando amônio, aumentando a concentração de fosfato livre, amônia, amônio, bicarbonato e carbonato, e elevando o pH urinário geralmente acima de 7,0. Na presença de urina alcalina e supersaturada, ocorre a cristalização da estruvita e carbonato apatita (ELLIOT e cols., 1959; NEMOY & STAMEY, 1971; GRIFFITH e cols., 1978; RESNICK, 1981; GRIFFITH, 1982; McLEAN e cols., 1990a; e, SEFTEL & RESNICK, 1990). (Figura 1).

A solubilidade e cristalização da apatita e estruvita são profundamente afetadas pelo pH urinário (ELLIOT, 1968; SMITH, 1984; e, PIZZARELI & PEACOCK, 1987); e a atividade da urease depende principalmente da concentração de fosfato urinário, mas também do pH da urina e da concentração de amônia (EDIN-LILJEGREN e cols., 1992).

A infecção urinária causada por bactérias produtoras de urease era considerada essencial para a formação de cálculos de estruvita, sendo as espécies *Proteus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Providencia* e *Klebsiella* as mais frequentemente envolvidas (FOWLER, 1984; LEWI, 1985; SHORTLIFFE & SPIGELMAN, 1986; BAGLEY, 1987; LERNER e cols., 1989; MULDOON & RESNICK, 1990; e ROSE & ROSENBAUM, 1992). Recentemente, *Ureaplasma urealyticum* (HEDELIN e cols., 1984; e GRENABO e cols., 1986) e *Corynebacterium urealyticum* (SORIANO e cols., 1986; DIGENIS e cols., 1992; e ROSE & ROSENBAUM, 1992) têm sido citados como organismos produtores de urease e causadores de litíase, sendo que suas identificações requerem métodos especiais de cultura. No entanto, Rivadeneyra e cols.

(1990) revelaram que cepas de *Yersinia*, tanto urease-positivas como urease-negativas, também são capazes de precipitar estruvita na urina, sugerindo que a bactéria possa, por si só, estar envolvida no processo de nucleação, contribuindo para a formação do cálculo de estruvita.

Figura 1:
HIDRÓLISE DA URÉIA:

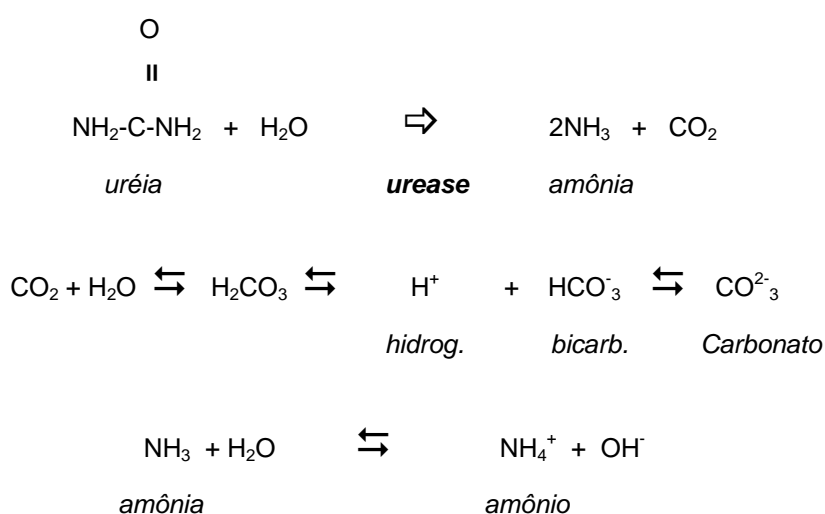


Figura 1: Hidrólise da uréia em amônio através da enzima urease.

Também se tem observado que algumas cepas de bactérias não produtoras de urease, como a *Escherichia coli*, podem favorecer as condições para a litogênese. Isto sugere um papel direto da bactéria na formação de cristais, ou que fragmentos da bactéria possam agir como núcleo de mineralização (COHEN e cols., 1982; BRATELL e cols., 1990; e GAULT e cols., 1990). Também é possível que a produção de polissacarídeos, pela bactéria, possa desempenhar um papel inicial no estabelecimento da matriz orgânica do cálculo (WICKHAN, 1976; McLEAN e cols., 1989; e McLEAN e cols., 1990a).

McLean e cols. (1991) sugerem que além da atividade da enzima urease, do pH alcalino e da supersaturação dos cristais, a bactéria (no caso *Proteus*) apresenta um modo de crescimento chamado "biofilm", o que é capaz de cimentar os cristais de estruvita e carbonato apatita, junto com mucoproteínas e mucopolissacarídeos urinários, dando origem à nucleação e crescimento do cálculo, havendo assim uma proteção para o germe e para o cristal contra fatores adversos do meio, o que perpetua o processo.

Parsons e cols. (1977) notaram que a camada de mucopolissacarídeos da mucosa da bexiga agia como defesa contra a aderência bacteriana, e que esta camada era afetada pela ação do ácido clorídrico. Outros estudos evidenciaram que o amônio interfere com a camada de glicosaminoglicanos que reveste a mucosa da bexiga, aumentando a aderência de bactérias e de cristais de estruvita à mucosa (PARSONS e

A incidência de insuficiência renal crônica em litíase recorrente gira em torno de 6%, podendo atingir 44% no caso de cálculos coraliformes (SINGH e cols, 1982; GUPTA e cols., 1985). Heilberg e cols. (1990) observaram que aproximadamente 7,5% dos seus pacientes portadores de litíase apresentavam insuficiência renal crônica. Fatores que contribuem para a perda irreversível da função renal são o tempo de permanência e tamanho dos cálculos, obstrução ao fluxo urinário, cálculos bilaterais, recorrência elevada, infecções urinárias de repetição, maior manipulação cirúrgica e nefrectomias (REVÚSOVÁ e cols., 1980; MEBEL e cols., 1982; SINGH e cols., 1982; e GUPTA e cols., 1985).

Apesar de todos os avanços nas técnicas de avaliação e de manejo clínico e cirúrgico dos cálculos coraliformes a recorrência é muito freqüente, estando em torno de 30% em seis anos (GRIFFITH, 1978; e GRIFFITH e cols., 1991). A mortalidade, nestes pacientes, varia em torno de 25% em 5 anos (GRIFFITH, 1978; e GRIFFITH e cols., 1991; e WILLIANS e cols., 1984). (Tabela 2).

TABELA 2:

TAXAS DE RECORRÊNCIA, CÁLCULO RESIDUAL, PERSISTÊNCIA DE INFECÇÃO E MORTALIDADE ASSOCIADAS A CÁLCULOS POR INFECÇÃO E/OU CORALIFORME:

	Recorrência	Cálculo Residual	ITU	Mortalidade
Blandy & Singh, 1976	17%			28%
Rous & Turner, 1977	5-55%			30%
Koff & Lapidés, 1977	50%			
Griffith e cols., 1978	17% 3a 70-80% 15a			
Griffith, 1978	30% 6a	40%	40%	25% 5a 40% 10a
Resnick, 1981	22%	5-26%	20-40%	28-50% 5a
Vargas e cols., 1982	5%	12%		
Silverman & Stamey, 1983		24%	39%	
Willians, 1984	40-60%		40%	25% 5a
Smith, 1984	20%	74%		
Hess, 1990		84%		
Griffith e cols., 1991	30%	15%	40%	

* ITU: infecção do trato urinário; a: anos; calc.resid.: cálculo residual.

Geralmente, os pacientes portadores de cálculo coraliforme são submetidos a múltiplos procedimentos cirúrgicos para remoção dos cálculos.

Os pacientes portadores de cálculo coraliforme freqüentemente apresentam outras alterações metabólicas que contribuem para a agressividade da litíase. Vários autores têm detectado a presença de, pelo menos, uma alteração metabólica na urina destes pacientes. (Tabela 3).

TABELA 3:

INCIDÊNCIA DE DISTÚRBIOS METABÓLICOS ASSOCIADOS À LITÍASE POR INFECÇÃO E/OU CÁLCULO CORALIFORME:	
Koff & Lapidés, 1977	21%
Vargas e cols., 1982	19%
Resnick, 1981	48%
Griffith, 1982	50%
Wall e cols., 1986	84%
Smith, 1990	61%

Griffith (1978) sugere que o cálculo induzido por infecção pode ocorrer como um evento primário, ou a infecção pode induzir um crescimento adicional em um cálculo pré-existente.

A litíase não é uma doença, mas uma complicação de várias desordens do metabolismo e do transporte de íons nos rins e intestino. Fatores secundários (como a infecção urinária) podem agravar ou acelerar a formação do cálculo, alterar a composição dos cálculos, ou mesmo causar formação "de novo" do cálculo dentro do trato urinário.

Embora a infecção urinária possa causar a formação de cálculos, geralmente é uma complicação que ocorre em pacientes com causa metabólica subjacente de urolitíase (SMITH, 1990).

Se considerarmos a infecção urinária como único mecanismo para formação destes cálculos e não realizarmos uma avaliação metabólica nestes pacientes, causas primárias de urolitíase deixarão de ser diagnosticadas.

II-OBJETIVOS:

1- Avaliar a prevalência de distúrbios metabólicos associados a cálculos coraliformes em nosso meio.

2- Estudar a morbidade nos pacientes com cálculo coraliforme.

III-MATERIAL E MÉTODOS:

Foi realizado um estudo transversal controlado, no período de Junho de 1991 a Junho de 1993, quando se avaliou um grupo de indivíduos litiásicos, que foram comparados a um grupo de indivíduos normais, avaliados nos anos de 1989 e 1990 (GIUGLIANI, 1990).

1-POPULAÇÃO ESTUDADA:

Grupo de Litiásicos:

Foram avaliados 42 pacientes portadores de cálculo coraliforme que compareceram à consulta no Ambulatório de Urolitíase do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Grupo de Referência:

Foi composto de 30 indivíduos adultos, hígidos, sem história de litíase renal (atual ou progressiva) e sem história familiar de litíase renal. Todos participaram voluntariamente do estudo e eram provenientes do corpo de funcionários, estudantes ou médicos de alguma forma envolvidos com o estudo realizado no Ambulatório de Urolitíase do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

2-CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Pacientes portadores de cálculo coraliforme.

* Foi considerado cálculo coraliforme todo o cálculo que preenchesse a pelve renal com ramos para pelo menos 2 cálices (BLANDY & SINGH, 1976; ROUS & TURNER, 1977; KOFF & LAPIDES, 1977; WALL e cols., 1986).

3-AVALIAÇÃO CLÍNICA:

Foi realizada a coleta de dados da história clínica e do exame físico, visando detectar a presença de infecção urinária, cólica renal, hematúria, alterações do trato urinário, outras patologias associadas, história familiar de litíase renal, uso de drogas litogênicas e procedimentos cirúrgicos já realizados. (Anexo 1).

4-AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA:

Os pacientes foram submetidos à Rx Simples do Abdômen e/ou Urografia Excretora e/ou Ecografia Abdominal para confirmar a presença de litíase, avaliar tamanho e localização dos cálculos, identificar a presença de obstrução urinária ou alterações anatômicas do trato urinário (Anexo 2).

5-AVALIAÇÃO LABORATORIAL:

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação metabólica, segundo protocolo do Ambulatório de Urolitíase do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, proposto e desenvolvido por Giugliani em 1990 (Anexo 2). Esta avaliação foi realizada na ausência de infecção urinária e/ou cólica renal e na vigência da dieta usual do paciente.

5.1.Exames laboratoriais:

- Exame Qualitativo de Urina e Urocultura:

Exame Qualitativo de Urina: Foram valorizados no sedimento urinário a celularidade (leucócitos e hemácias), a cilindrúria e cristalúria, bem como a presença de proteinúria.

Culturas: Foram realizadas culturas da urina do jato médio em todos os pacientes e controles.

- Dosagens no plasma de cálcio, fósforo, ácido úrico e creatinina:

Foram dosados cálcio, fósforo e ácido úrico em 3 amostras, e a creatinina, em uma. Para fins de análise estatística, foi adotado o maior valor absoluto encontrado.

- Dosagens em urina de 24 horas de cálcio, fósforo, ácido úrico, creatinina, sódio, magnésio, oxalato e citrato:

Foram realizadas 3 coletas de urina de 24 horas com o paciente mantido nas suas condições usuais de dieta e de atividade física. Dosou-se nestas 3 amostras cálcio, ácido úrico, fósforo, creatinina e citrato. O oxalato, o sódio e o magnésio foram dosados somente em uma amostra. Para fins de análise estatística, foi considerado o maior valor absoluto encontrado.

- Teste qualitativo para cistinúria:

A determinação qualitativa da cistina foi feita em amostra de urina recente. Os casos positivos deveriam ser encaminhados para realização de cromatografia de aminoácidos na urina e determinação quantitativa de cistina, conforme proposto por Giugliani e cols. (1989).

- Determinação do pH urinário:

Determinou-se o pH urinário em urina de segunda micção matutina após 12 horas de jejum, através de potenciômetro, como forma de triagem para Acidose Tubular Renal.

- Teste de sobrecarga oral do cálcio:

Foi aplicado nos pacientes portadores de hipercalcúria, conforme proposto por Pak e cols. (1980), visando classificar as hipercalcúrias idiopáticas nos tipos renal e absorvivo (adaptado por Giugliani, 1990). Este teste visa avaliar a excreção renal de cálcio em dois períodos distintos: (1) após 12 horas de jejum e

(2) após uma sobrecarga oral de cálcio. Os pacientes foram mantidos durante 7 dias com uma dieta restrita com 400mg/dia de cálcio, 100mEq/dia de sódio e 800mg/dia de fósforo. No sétimo dia da dieta, o paciente colhia uma amostra de urina de 24 horas para dosagens de cálcio, sódio e creatinina. A dosagem do cálcio urinário, após dieta restrita, nos permitiu diferenciar as hipercalcúrias absorptivas em tipos I e II. A dosagem de creatinúria permitiu avaliar a correta coleta da urina de 24 horas, e a dosagem do sódio urinário permitiu avaliar a adesão do paciente à dieta e excluir a presença de hipercalcúria induzida por excesso de sódio. No sétimo dia de dieta restrita, às 20 horas, o paciente inicia jejum e as 21 e 24 horas ingere 300ml de água. No dia seguinte, às 6 horas, o paciente ingere mais 300ml de água e, às 8 horas, comparece ao ambulatório para o exame. Inicia-se a coleta de urina por um período de 2 horas - urina de jejum - onde se dosa cálcio e creatinina. O paciente recebe, às 10 horas, 1g de gluconato de cálcio (Cálcio Sandoz® F) dissolvido em 300ml de água, acompanhado de 2 bolachas água e sal, e inicia-se a coleta de urina por um período de 3 horas e meia - urina de sobrecarga-, onde se dosa cálcio e creatinina. A análise dos resultados da excreção urinária de cálcio (mg de cálcio / mg de creatinina), nos períodos de jejum e sobrecarga, nos permitiu classificar as hipercalcúrias idiopáticas nos tipos renal e abortiva, conforme os critérios resumidos na Tabela 4.

- Cálculo do transporte máximo de fósforo (TMPO₄):

Nos pacientes portadores de hipercalcemia e hipercalcúria foi calculado o transporte máximo de fósforo, que indica perda renal de fósforo, numa tentativa de se excluir o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário. O transporte máximo do fósforo foi obtido por nomograma, a partir do cálculo da reabsorção tubular de fósforo (TRP), sendo que, para excluir hiperparatireoidismo, os valores deveriam ser iguais ou superiores a 2,5mg/dl (BROADUS & RASMUSSEN, 1981; e BARROS, 1993).

TABELA 4:

CLASSIFICAÇÃO DAS HIPERCALCIÚRIAS IDIOPÁTICAS					
	Cálcio Sérico	Fósforo Sérico	Calciúria (dieta)	Cálcio urinário (*)	
				Jejum	Sobrecarga
Renal	N	N	> 200	> 0,11	> 0,20
Absortiva					
Tipo I	N	N	> 200	< 0,11	> 0,20
Tipo II	N	N	< 200	< 0,11	> 0,20
Tipo III	N	↑	< 200	< 0,11	> 0,20
Controle	N	N	< 200	< 0,11	< 0,20

(*) em mg de cálcio / mg de creatinina

(**) os pacientes com hipercalcúria que se comportam como os controles, ficam rotulados como portadores de "hipercalcúria não classificada ou indeterminada".

- Teste de sobrecarga oral com cloreto de amônio:

Os pacientes cujo pH urinário medido nas condições já definidas foi superior a 5,5 eram orientados para iniciar jejum às 20 horas da véspera do exame. No dia do exame, às 6 horas, o paciente deve esvaziar a bexiga e iniciar coleta de urina de 2 horas - urina basal. O paciente comparece ao hospital às 8 horas, onde esvazia a bexiga e coleta sangue arterial - sangue basal. O paciente recebe, então, uma sobrecarga oral de cloreto de amônio correspondente a 100mg/kg de peso, sob a forma de cápsulas gelatinosas, com o auxílio de 300 a 600ml de água ao longo de 30 minutos. Ao final da sobrecarga é iniciada nova coleta de urina por um período de 2 horas - urina sobrecarga I - e coleta-se nova amostra de sangue arterial - sangue sobrecarga. Inicia-se nova coleta de urina por um período de 2 horas - urina sobrecarga II. Nas amostras de urina determinam-se o pH, a acidez titulável e a amônia. No sangue arterial determina-se o pH e o bicarbonato. Após cada coleta de urina, deve-se determinar o pH urinário e, se for inferior a 5,5, deve-se suspender a prova (GIUGLIANI, 1990).

Em condições normais, após a sobrecarga ácida, o pH urinário deve cair abaixo de 5,5 e a acidez titulável e a amônia devem elevar-se.

- Avaliação da função renal pela depuração da creatinina endógena.

5.2. Técnicas bioquímicas utilizadas:

- Creatinina sérica e urinária:

A creatinina foi dosada pelo método do picrato alcalino, segundo a reação de Jaffé. Valores normais: sangue: 0,6 - 1,2 mg/dl; urina: 600 - 2000 mg/24 horas.

- Cálcio sérico e urinário:

O cálcio foi dosado por método colorimétrico de combinação, através de kit comercial Boehringer, com espectrofotômetro Coleman Junior II modelo 6/20. Valores normais: sangue: 8,5 - 10,5 mg/dl; urina: até 250 mg/24 horas para as mulheres e até 300 mg/24 horas para os homens.

- Fósforo sérico e urinário:

O fósforo foi dosado por método colorimétrico, em kit comercial Biolab, baseado no método de Fernandez. Valores normais: sangue: 2,5 - 4,5 mg/dl; urina: 0,7 - 1,3 g/24 horas.

- Ácido úrico sérico e urinário:

O ácido úrico foi dosado pelo método colorimétrico da uricase, utilizando kit comercial Biodiagnóstica. Valores normais: sangue: 3,5 - 7,5mg/dl; urina: até 750 mg/24 horas nas mulheres e até 800 mg/24 horas nos homens.

- Oxalato urinário:

O oxalato foi dosado por determinação enzimática quantitativa da concentração urinária de oxalato, através de kit comercial Sigma Diagnostics. Valores normais: 20 - 60 mg/24 horas.

- Sódio urinário:

O sódio foi dosado por método de espectrofotometria de chama. Valores normais: 40 - 220 mEq/24horas.

- Magnésio urinário:

O magnésio foi dosado pelo método Magon Sulfonado, com equipamento Cobas mira-Roche e espectrofotômetro Siel 500 modelo SR. Valores normais: urina: 15 - 300 mg/24 horas.

- Citrato urinário:

O citrato foi dosado pelo método enzimático U.V. Valores normais: urina: acima de 320 mg/24 horas.

- pH urinário:

Foi aferido diretamente em aparelho potenciômetro Corning PS-15. Valores normais: após 12 horas de jejum - menor ou igual a 5,5.

- Teste qualitativo para cistinúria:

Utilizou-se a reação do cianeto-nitroprussiato descrita por Brand, de acordo com o método de observação visual preconizado por Buist, observando-se as recomendações de Smith (1977).

- Acidez titulável:

Foi calculada a partir da titulação da urina com solução de hidróxido de sódio 0,1N até pH 7,4.

- Amônia urinária:

Foi dosada por método colorimétrico, baseado na reação da urina com fenol e hipoclorito sódico (reação de Berthelot), para formar um indofenol de coloração azul.

- Gasometria arterial:

Em sangue heparinizado obtido por punção arterial com dosagens em aparelho AVL 995 - Automatic Blood Gas.

5.3.Valores considerados normais ou como não apresentando alterações metabólicas:

AMOSTRA DE URINA:

- pH urinário em jejum de 12h menor ou igual a 5,5.
- Teste qualitativo para cistina: normalmente deve ser negativo.

SANGUE:

- Cálcio total: 8,5 - 10,5mg/dl
- Creatinina: 0,6 - 1,2mg/dl
- Fósforo: 2,5 - 4,5mg/dl
- Ácido Úrico: 3,5 - 7,5mg/dl
- PTH: 9 - 55picog/ml

URINA DE 24H:

- Creatinina: Homens: 1.000 - 2.000mg/24h
Mulheres: 600 - 1.500mg/24h
- Sódio: 40 - 220mEq/24h
- Cálcio: Homens: até 300mg/24h
Mulheres: até 250mg/24h
- Ácido Úrico: Homens: até 800mg/24h
Mulheres: até 750mg/24h
- Fósforo: 700 - 1.300mg/24h
- Magnésio: 15 - 300mg/24h
- Citrato: acima de 320mg/24h
- Oxalato: até 60mg/24h

5.4.Critérios diagnósticos adotados:

- Hipercalcúria: cálcio urinário > 300mg/24h em homens
> 250mg/24h em mulheres
ou > 4mg/kg de peso

Após a sobrecarga oral de cálcio a hipercalcúria se divide em:

- Renal: índice de jejum > 0,11;

- Absortiva: índice jejum $< 0,11$ e índice sobrecarga $> 0,20$; e
- Indeterminada: índice jejum $< 0,11$ e índice sobrecarga $< 0,20$.
- Hiperuricosúria: ácido úrico urinário $> 800\text{mg}/24\text{h}$ homens
 $> 750\text{mg}/24\text{h}$ mulheres
- Hiperossalúria: oxalato urinário $> 100\text{mg}/24\text{h}$
- Hiperossalúria marginal: oxalato urinário entre $60-99\text{mg}/24\text{h}$
- Hipocitratúria: citrato urinário $< 320\text{mg}/24\text{h}$
- Acidose tubular renal: pH urinário após jejum de 12h $> 5,5$
sobrecarga com cloreto de amônio
- Cistinúria: teste cianeto-nitroprussiato positivo
cistina urinária $> 250\text{mg}/24\text{h}$
- Hipomagnesiúria: magnésio urinário $< 15\text{mg}/24\text{h}$

6-ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Foram realizadas as técnicas de estatística descritiva. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão. Na análise de dados não pareados usamos o teste "t" de Student para amostras independentes. A significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

IV-RESULTADOS:

1-AMOSTRA ESTUDADA:

- Grupo de referência:

Foi constituído por 30 indivíduos adultos, de acordo com os critérios descritos anteriormente. Dezesesseis (53%) eram do sexo masculino e quatorze (47%) eram do sexo feminino. A idade variou entre 22 e 72 anos, tendo como média 38 ± 15 anos. Todos os indivíduos eram caucasianos.

- Grupo de litíasicos:

Foram avaliados 42 pacientes portadores de cálculo coraliforme, de acordo com os critérios anteriormente descritos. Trinta e cinco (83%) eram do sexo feminino e sete (17%) eram do sexo masculino (Gráfico 1).

GRÁFICO 1:

DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO AO SEXO:

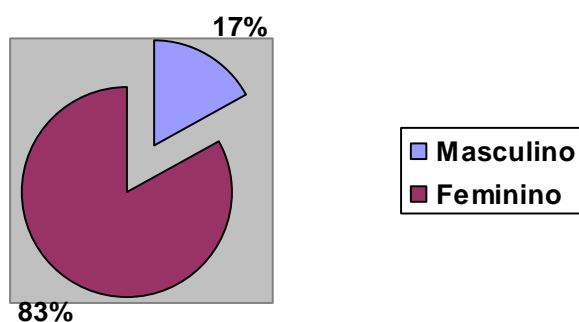
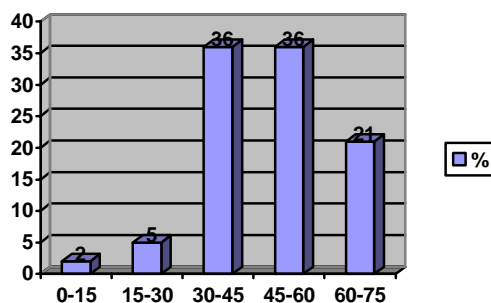


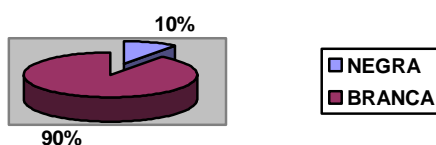
GRÁFICO 2:

DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO À IDADE:



A idade variou entre 14 e 74 anos, sendo que a idade média foi de 47 ± 13 anos (Gráfico 2), havendo diferença estatisticamente significativa entre o grupo de litíasicos e o de referência (47 ± 13 X 38 ± 15 anos, $p<0,01$). No grupo do sexo feminino, a idade variou entre 27 e 74 anos, com média de 48 ± 13 anos; e, nos pacientes do sexo masculino, variou entre 14 e 64 anos, com média de 44 ± 16 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de idade dos dois sub-grupos masculino e feminino.

GRÁFICO 3:
DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO À RAÇA:



2-ANÁLISE DO PROTOCOLO ESTUDADO:

- Grupo de referência:

Todos os pacientes foram submetidos ao protocolo laboratorial já descrito. O exame comum de urina não evidenciou alterações do tipo hematuria, leucocitúria, proteinúria, glicosúria ou cilindúria. Da mesma forma, a urocultura foi negativa em todos os pacientes, o mesmo acontecendo em relação ao teste do cianeto-nitroprussiato.

As medidas dos valores plasmáticos de cálcio, fósforo, ácido úrico e creatinina estiveram dentro dos limites da normalidade, com exceção de dois indivíduos com hiperuricemia e hiperuricosúria concomitantes, porém sem evidências clínicas e/ou radiológicas de cálculo ou gota.

As medidas de urina de 24 horas estiveram dentro dos limites da normalidade. Nove indivíduos apresentaram hiperuricosúria em pelo menos uma das amostras, sendo que somente 2 apresentaram hiperuricemia, e nenhum apresentou evidências clínicas e/ou radiológicas de cálculo ou gota.

As médias destes valores estão apresentadas na tabela 5, estando expressas em média±desvio padrão ($X\pm DP$).

- Grupo de litíasicos:

Quanto aos exames laboratoriais, o exame qualitativo de urina revelou que 22 pacientes (65%) apresentavam leucocitúria (acima de 4 leucócitos por campo), e que 15 pacientes (44%) apresentavam hematuria (acima de 4 hemáceas por campo). O pH urinário variou de 5,5 a 7,5 com média de $6,0\pm 0,6$. A

crystalúria esteve ausente em 24 pacientes (71%), sendo que 6 (18%) apresentaram cristais de oxalato de cálcio; 2 (5%) cristais de uratos, 1 (3%) cristais de fosfato triplo; e 1 (3%), com cristais de fosfato amorfo.

Foram realizadas 64 uroculturas, sendo encontradas 35 negativas (55%). Dos casos positivos (29 uroculturas), a *Escherichia coli* ocorreu em 18 uroculturas (62%); *Proteus sp*, em 3 (10%); *Klebsiella sp*, em 3 (10%); *Enterobacter*, em 2 (7%); bacilos gram negativos não-fermentadores, em 2 (7%); e em uma urocultura (4%) foi encontrada *Serratia marcescens*.

Dos 42 pacientes portadores de cálculo coraliforme 4 não completaram a avaliação metabólica, não sendo, portanto, considerados nas análises que se seguem. As médias dos valores estão representadas na tabela 5, estando expressas em média±desvio padrão (X±DP).

O teste qualitativo para cistina foi negativo em todos os pacientes, não sendo necessário prosseguir-se a investigação de cistinúria.

A creatinina sérica variou de 0,6 a 3,6mg/dl com uma média no grupo de 1,14±0,48mg/dl. Nove pacientes (23%) apresentaram creatinina acima de 1,2mg/dl. A creatinúria variou de 434 a 1959mg/24h, tendo como média 1151±400mg/24h. A DCE (depuração da creatinina endógena) variou de 21 a 140ml/min. com média de 78±24ml/min.. Vinte pacientes (52%) apresentaram DCE abaixo de 80ml/min., sendo que três pacientes (7%) apresentaram DCE abaixo de 50 ml/min. Houve diferença estatisticamente significativa entre a DCE do grupo de litíasicos em relação ao grupo de referência (78±24 X 98±20ml/min., p<0,01).

TABELA 5:

COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS REFERÊNCIA E LITIÁSICO:			
	Referência	Litíase	p
Idade	38±15	47±13anos	0,008 **
Cálcio sérico	9,8±0,4	9,9±0,7mg/dl	0,569
Fósforo sérico	4,4±0,5	3,4±0,7mg/dl	0,000 **
Acido Úrico sérico	5,3±1,5	5,1±1,7mg/dl	0,646
Creatinina sérica	0,9±0,1	1,1±0,4mg/dl	0,068
Volume urinário	1482±410	1672±566ml/24h	0,126
Cálcio urinário	186±57	239±125mg/24h	0,023 *
Fósforo urinário	893±247	716±351mg/24h	0,025 *
Acido Úrico urinário	659±231	624±294mg/24h	0,597
Citrato urinário	NR	435±302mg/24h	--
Sódio urinário	180±68	185±72mEq/24h	0,774
Magnésio urinário	52±23	67±58mg/24h	0,173
Oxalato urinário	33±14	41±18mg/24h	0,074
DCE	98±20	78±24ml/min.	0,000 **

(* p < 0,05; ** p < 0,01)

NR: não realizado

O cálcio sérico teve como média $9,9\pm 0,79$ mg/dl, variando de 8,3 a 11,6mg/dl. Sete pacientes (19%) apresentaram níveis séricos acima de 10,5mg/dl.

O ácido úrico teve como média $5,1\pm 1,7$ mg/dl, variando de 2,7 a 10,5mg/dl. Três pacientes (9%) apresentaram níveis acima de 7,5mg/dl.

O fósforo sérico teve como média $3,3\pm 0,7$ mg/dl, variando de 1,7 a 4,7mg/dl. Três pacientes (10%) apresentaram fósforo abaixo de 2,5mg/dl. Houve diferença estatisticamente significativa entre o fósforo sérico do grupo de pacientes litíasicos em relação ao grupo controle ($3,4\pm 0,7$ X $4,4\pm 0,5$ mg/dl, $p<0,01$).

Quanto ao volume urinário, a média no grupo foi de 1672 ± 566 ml/24h, tendo uma variação de 490 a 3310ml/24h. Um paciente (3%) apresentou volume inferior a 1000ml/24h, 17 pacientes (43%) apresentaram diurese entre 1000 e 1500ml/24h e 21 pacientes (54%) apresentaram volume urinário acima de 1500ml/24h.

A excreção urinária do cálcio variou de 40 a 668mg/24h, tendo como média 239 ± 124 mg/24h. Nos homens foram encontrados 2 pacientes com cálcio urinário acima de 300mg/24h e nas mulheres foram encontradas 11 pacientes com cálcio urinário acima de 250mg/24h. Dois pacientes do sexo masculino não apresentaram excreção de cálcio acima de 300 (294mg e 300mg respectivamente), mas apresentaram cálcio urinário acima de 4mg/kg/24h. No total, 15 pacientes (40%) apresentavam-se com hipercalcúria. Houve diferença estatisticamente significativa entre o cálcio urinário do grupo litíastico em relação ao grupo controle (239 ± 125 X 186 ± 57 mg/24h, $p<0,05$).

A excreção urinária de ácido úrico variou de 222 a 1411mg/24h, tendo como média 623 ± 293 mg/24h. Nos homens 3 pacientes apresentaram ácido úrico urinário acima de 800mg/24h e nas mulheres 6 pacientes apresentaram níveis acima de 750mg/24h, num total de 9 pacientes (24%) com hiperuricosúria.

A excreção urinária de fósforo teve como variação de 200 a 1400mg/24h e média de 716 ± 351 mg/24h. Três pacientes (9%) apresentaram níveis acima de 1300mg/24h. Houve diferença estatisticamente significativa entre o fósforo urinário do grupo litíastico em relação ao grupo controle (716 ± 351 X 893 ± 247 mg/24h, $p<0,05$).

A excreção do oxalato variou de 10 a 67mg/24h, tendo como média 41 ± 18 mg/24h. Cinco pacientes (13%) apresentaram oxalúria entre 60 e 99mg/24h, sendo considerados como portadores de hiperoxalúria marginal.

A excreção urinária do citrato variou de 39 a 1348mg/24h, tendo como média 435 ± 302 mg/24h. Onze pacientes (37%) apresentaram citrato urinário abaixo de 320mg/24h. Como 5 pacientes apresentavam infecção urinária concomitante, foram considerados 6 pacientes (16%) como portadores de hipocitraturia, sem outra causa identificável.

A excreção urinária de sódio variou de 81 a 343mEq/24h, tendo como média 184 ± 72 mEq/24h. Nove pacientes (27%) apresentaram sódio urinário acima de 220mEq/24h.

A excreção urinária de magnésio variou de 19 a 300mg/24h com média de 66 ± 58 mg/24h. Nenhum paciente apresentou níveis abaixo de 15mg/24h.

Os pacientes portadores de cálculos coraliformes foram, então, classificados em cinco sub-grupos, de acordo com a alteração metabólica detectada (Tabela 6).

TABELA 6:

ALTERAÇÕES METABÓLICAS DETECTADAS EM 38 PACIENTES PORTADORES DE CÁLCULO CORALIFORME:	
ALTERAÇÃO	Nº PACIENTES (%)
1-Hipercalcúria	15 (40%)
1.1-Hipercalcúria indeterminada isolada	2 (5%)
1.2-Hipercalcúria renal	3 (8%)
isolada	1
+hiperuricosúria	1
+hipocitratúria	1
1.3-Hipercalcúria absorviva	3 (8%)
isolada	2
+hiperuricosúria + hiperoxalúria marginal	1
1.4-Hipercalcúria	7 (19%)
isolada	5
+hiperuricosúria	1
+hiperuricosúria + hiperoxalúria marginal	1
2-Hiperuricosúria	5 (13%)
isolada	2
+hiperuricemia	1
+hiperoxalúria marginal	1
+hiperoxalúria marginal + hipocitratúria	1
3-Hipocitratúria isolada	4 (11%)
4-Hiperoxalúria marginal isolada	1 (2%)
5-Sem alteração detectada	13 (34%)
Total	38 (100%)

-Diagnóstico diferencial das hipercalcúrias:

De acordo com os critérios adotados, 15 (40%) dos 38 pacientes litíasicos apresentaram hipercalcúria.

Três destes 15 pacientes apresentaram hipercalcemia em pelo menos uma das amostras estudadas. Em um deles foi possível dosar-se o PTH que foi normal, o que afastou o diagnóstico de

hiperparatireoidismo. Nos outros 2 pacientes foi calculado o transporte máximo de fósforo (TMPO₄), que apresentou valores superiores a 2,5mg/dl, o que torna pouco provável o diagnóstico de hiperparatireoidismo.

Na tentativa de se rastrear a Acidose Tubular Renal, 11 dos 15 pacientes realizaram a medida do pH da urina após 12h em jejum. Quatro pacientes apresentaram pH urinário menor ou igual a 5,5, afastando a patologia. Os outros 7 pacientes apresentaram pH urinário maior do que 5,5. Uma paciente apresentava infecção urinária concomitante e, após tratamento da infecção, também acidificou a urina. Dos 6 pacientes restantes, 2 realizaram o teste de sobrecarga oral com cloreto de amônio, acidificando a urina após a sobrecarga ácida.

O teste de sobrecarga oral de cálcio, segundo critérios anteriormente descritos, foi utilizado visando classificar-se as hipercalcúrias idiopáticas nos tipos renal e absorptiva. Foi possível aplicar o teste em 8 dos 15 pacientes com hipercalcúria.

Conforme critério adotado, o índice urinário em jejum (expresso em mg de cálcio / mg de creatinina) foi superior a 0,11 em 3 pacientes, permitindo o diagnóstico de hipercalcúria renal; e o índice urinário após a sobrecarga oral de cálcio foi superior a 0,20 em 3 pacientes, estabelecendo-se o diagnóstico de hipercalcúria absorptiva. Todos os pacientes com hipercalcúria absorptiva apresentaram calcúria acima de 200mg nas 24h após dieta restrita, razão pela qual firmamos o diagnóstico de hipercalcúria absorptiva do tipo I. Dois pacientes não preencheram os critérios mínimos de classificação e foram denominados como portadores de hipercalcúria indeterminada. Todos apresentaram redução da natriúria após a dieta.

Dos pacientes com hipercalcúria renal, um apresentou-se com hipercalcúria como distúrbio isolado; um apresentou-se com hiperuricosúria associada; e um apresentou-se com hipocitratúria e hipofosfatemia mais hiperfosfatúria, podendo ser considerado como provável portador de hipercalcúria absorptiva secundária ou do tipo III, decorrente da perda renal de cálcio e/ou fósforo (distúrbio tubular combinado) e/ou aumento da síntese da vitamina D, sendo que o diagnóstico definitivo se daria através da constatação de vitamina D elevada, o que não é realizado no nosso meio.

Dos pacientes com hipercalcúria absorptiva, dois apresentaram-se com hipercalcúria como distúrbio isolado, e um apresentou hiperuricosúria e hiperoxalúria marginal associados.

Nos dois pacientes com hipercalcúria indeterminada, a hipercalcúria foi um achado isolado em ambos.

Dos demais pacientes com hipercalcúria, cinco apresentaram a hipercalcúria como distúrbio isolado. Um apresentou-se com hiperuricosúria e outro com hiperuricosúria e hiperoxalúria marginal associadas.

-Diagnóstico dos demais distúrbios metabólicos:

Nove (24%) dos 38 pacientes apresentaram-se com hiperuricosúria, sendo distúrbio metabólico isolado em 2 casos. Um caso apresentava-se em associação com hiperoxalúria marginal; outro caso com hiperoxalúria marginal e hipocitratúria associadas; e outro caso com hiperuricemia sem sinais clínicos de

gota. Quatro pacientes apresentavam-se com hipercalcúria associada (já descritos anteriormente). Três pacientes com hiperuricosúria apresentaram pH urinário abaixo de 5,4.

Seis (16%) dos 38 pacientes apresentaram-se com hipocitratúria, sendo um associado com hipercalcúria e outro com hiperuricosúria (descritos anteriormente), e os demais como achado isolado.

Cinco (13%) dos 38 pacientes apresentaram hiperoxalúria marginal, sendo um caso isolado e os demais em associação com hipercalcúria e hiperuricosúria.

Treze (34%) dos 38 pacientes não apresentaram alteração metabólica detectável no presente estudo.

Um paciente apresentou-se com volume urinário baixo e também se apresentava com hipocitratúria isolada.

Três pacientes apresentaram DCE (depuração da creatinina endógena) abaixo de 50ml/min, sendo que um não completou o estudo e nos outros 2 não foram detectadas alterações.

3-ANALISE DOS DADOS COMPLEMENTARES:

Quanto à história clínica, 14 pacientes (33%) apresentaram pelo menos um episódio de cólica renal; 7 (17%) já haviam expelido cálculos anteriormente; 8 (19%) apresentaram pelo menos um episódio de hematúria macroscópica; 30 (71%) queixavam-se de dor lombar; 28 (67%) apresentaram um ou mais episódios de infecção urinária; e 4 (10%) descobriram ter litíase por acaso (em investigação de outras patologias).

Os antecedentes pessoais revelaram presença de Hipertensão Arterial Sistêmica em 15 pacientes (36%); Diabete Mellito tipo II em 4 (10%); patologias de tireóide em 3 (7%), sendo 1 com carcinoma papilar, 1 com nódulo quente e 1 com hipotireoidismo. Nenhum paciente apresentou sinais ou sintomas de gota e/ou hiperparatireoidismo ou fazia uso de drogas litogênicas.

Quatorze (33%) pacientes tinham antecedentes familiares de litíase urinária.

Quanto à localização, foram encontrados 19 pacientes (45%) com cálculo coraliforme à esquerda, 18 pacientes (43%) com cálculo à direita e 5 pacientes (12%) apresentavam cálculos coraliformes bilaterais. Treze pacientes (35%) apresentavam litíase não coraliforme em rim contralateral e 2 pacientes (5%) já haviam realizado nefrectomia por litíase no passado, apresentando cálculo coraliforme em rim único.

Até o momento, 35 pacientes (83%) haviam sido submetidos a tratamento cirúrgico. Quinze pacientes (43%) realizaram um único procedimento e 20 pacientes (57%) realizaram dois ou mais procedimentos cirúrgicos. Dos procedimentos inicialmente propostos, a cirurgia aberta foi a técnica mais utilizada, ocorrendo em 20 pacientes (57%); a técnica percutânea foi realizada em 6 pacientes (17%); e em 9 pacientes (26%) foi realizada nefrectomia. O tratamento cirúrgico foi totalmente satisfatório em 12 pacientes (34%) e 23 pacientes (66%) permanecem com litíase residual.

Dos 79 procedimentos cirúrgicos realizados, ocorreram 17 complicações (22%), sendo 5 pneumotórax (29%), 3 fístulas urinárias (17%), 2 abscessos (13%), 2 nefrectomias (13%), 2 sangramentos (13%), 1 estenose de junção uretero-pélvica (5%), 1 perfuração intestinal (5%) e 1 obstrução urinária (5%).

Observando-se o aspecto do sistema urinário a urografia excretora, no trans-operatório e no anátomo-patológico, detectou-se a presença de pelo menos uma patologia associada à doença litíásica, num total de 43 patologias, sendo 21 casos (49%) de hidronefrose; 14 casos (32%) de pielonefrite crônica; 3 casos (6%) de pionefrose; 2 casos (5%) de pielonefrite xantogranulomatosa; 1 caso (2%) de refluxo vesico-ureteral; 1 caso (2%) de estenose da junção uretero-pélvica (2%); e 1 caso de duplicação ureteral (2%).

V-DISCUSSÃO:

A litíase renal é uma doença freqüente, que acomete indivíduos predominantemente jovens e do sexo masculino, em geral numa proporção de 2-3:1 (ROBERTSON e cols., 1983) ou 2:1 (SCOTT, 1985). Na nossa amostra, houve um predomínio de indivíduos do sexo feminino em relação ao sexo masculino, numa proporção de 5:1. Esta diferença explica-se por termos um alto índice de histórias de infecções urinárias no grupo (67%) e, como sabemos, a infecção urinária ser mais comum nas mulheres do que nos homens nesta faixa etária. Estes dados são semelhantes aos da literatura quando comparamos com estudos realizados com pacientes com cálculo por infecção e/ou cálculos coraliformes, como podemos ver na tabela 7. No grupo de referência, a proporção de homens e mulheres foi praticamente igual (16:14).

TABELA 7:

LITÍASE POR INFECÇÃO E/OU CÁLCULO CORALIFORME: DISTRIBUIÇÃO QUANTO A SEXO E IDADE EM VÁRIOS ESTUDOS					
Autores	Nº PAC	Feminino	Masculino	Proporção	Idade
Koff & Lapidés, 1977	62	34	28	1,2:1	52
Rous & Turner, 1977	95	73	22	3,3:1	50
Resnick & Boyce, 1980	44	27	17	1,6:1	45
Lue e cols.,1982	50	45	5	9:1	49
Silverman & Stamey, 1983	40	34	6	5,6:1	40
Wall e cols.,1986	44	23	21	1,1:1	40
Ohkawa e cols.,1992	20	17	3	5,6:1	48

A média de idade dos pacientes litíasicos, por ocasião desta avaliação, foi de 47 ± 13 anos. Estes dados são muito semelhantes aos resultados que têm sido publicados na literatura, a qual evidencia um acometimento preferencial de indivíduos jovens, com idade entre a 3ª e a 4ª décadas de vida (ROBERTSON e cols., 1983), sendo que os cálculos por infecção e/ou coraliformes são mais freqüentes entre a 4ª e a 5ª décadas (tabela 7). Não houve diferença entre as médias de idade dos sub-grupos masculino e feminino (44 ± 16 anos e 48 ± 13 anos respectivamente), mas houve diferença significativa entre as médias de idade entre o grupo de litíasicos e o de referência (47 ± 13 x 38 ± 15 anos, $p < 0,01$). Uma explicação para esta diferença seria que os pacientes com cálculo coraliforme têm alta recorrência e morbidade, sendo pacientes com longa história de doença litíásica.

No nosso estudo, apenas 4 (10%) pacientes eram da raça negra. Da mesma forma, Sarmina e cols. (1987) encontraram 13% de indivíduos da raça negra no seu estudo. Estes resultados estão de acordo com os dados da literatura que evidenciam uma menor incidência de litíase urinária em negros (SCOTT, 1985).

A maioria dos pacientes do nosso estudo foi proveniente de Porto Alegre e Região Metropolitana, e 36% residiam em outras cidades do interior do estado.

Neste trabalho, detectamos, pelo menos, uma alteração metabólica em 66% dos pacientes analisados. A utilidade de protocolos semelhantes já foi confirmada por vários autores para cálculos não coraliformes (PAK e cols., 1980; SCHOR e cols., 1983; e GIUGLIANI, 1990), bem como para cálculos associados à infecção e/ou coraliformes (KOFF & LAPIDES, 1977; RESNICK & BOYCE, 1980; VARGAS e cols., 1982; e SMITH, 1990). (tabela 3).

Nos indivíduos do grupo de referência, os valores plasmáticos e urinários médios estiveram dentro dos limites estabelecidos para a normalidade (vide tabela 5), com exceção de dois indivíduos com hiperuricemia e nove com hiperuricosúria em pelo menos uma das amostras obtidas, sendo que nenhum deles apresentava evidências clínicas e/ou radiológicas de cálculo ou gota. Tais alterações foram atribuídas, muito provavelmente, à dieta rica em purinas (SEFTEL & RESNICK, 1990; e PREMINGER, 1992), o que ocorre muito freqüentemente no nosso meio (DALLE MULLE e cols., 1993).

De acordo com os critérios adotados, a hipercalcúria esteve presente em 15 (40%) pacientes, havendo diferença estatística significativa na calciúria entre os grupos litíase e de referência (239 ± 125 x 186 ± 57 mg/24h, $p < 0,05$). Esta freqüência é semelhante àquela que tem sido relatada na literatura (COE & PARKS, 1988; PAK e cols., 1980; e PAK, 1988) e, mais recentemente, no nosso meio (GIUGLIANI, 1990). A hipercalcúria foi encontrada em 70% dos pacientes com cálculo coraliforme nos estudos de Koff & Lapidés (1977), em 30% nos de Resnick & Boyce (1980), em 36% nos de Wall e cols. (1986), em 30% nos de Smith (1990), em 48% nos de Garcia-Raia e cols. (1991) e em 50% nos de Oliveira e cols. (1993).

No diagnóstico diferencial das hipercalcúrias, 3 dos 15 pacientes apresentavam hipercalcúria renal, 3 apresentavam hipercalcúria absorviva do tipo I e 2 apresentavam hipercalcúria indeterminada. Como 7 dos 15 pacientes com hipercalcúria não realizaram o teste de sobrecarga oral de cálcio, fica difícil uma análise mais pormenorizada desta situação. Um dos pacientes com hipercalcúria renal também apresentava hipocitrúria, hipofosfatemia e hiperfosfatúria associadas. Este paciente pode ser considerado como portador de hipercalcúria absorviva secundária à hiperfosfatúria, também chamada de hipercalcúria do tipo III (SANTOS & SCHOR, 1986; e VERONESE & BARROS, 1989).

Não foi detectado nenhum caso de hiperparatireoidismo no nosso grupo de pacientes litíase, muito provavelmente em decorrência do pequeno número de pacientes estudados. Nos 3 pacientes que apresentavam hipercalcemia e hipercalcúria foi calculado o transporte máximo de fósforo que revelou resultados superiores a 2,5mg/dl, o que tornou pouco provável o diagnóstico de hiperparatireoidismo. Em uma paciente foi possível dosar-se o PTH que se encontrava dentro dos limites normais. Alguns autores revelam a associação de hiperparatireoidismo e cálculos coraliformes, que varia de 5 a 7% (KOFF & LAPIDES, 1977; RESNICK & BOYCE, 1980; VARGAS e cols., 1982; e SMITH, 1990).

Onze dos 15 pacientes com hipercalcúria mediram o pH urinário em jejum, sendo que 5 acidificaram normalmente a urina e 2 acidificaram a urina após o teste de sobrecarga oral com cloreto de amônio, descartando-se, assim, o diagnóstico de acidose tubular renal. A incidência de acidose tubular

renal, entre pacientes com cálculo coraliforme, é descrita em torno de 2% (RESNICK & BOYCE, 1980; e SMITH, 1990).

A hiperuricosúria é uma das alterações metabólicas mais freqüentemente encontradas nos pacientes com litíase renal. Na nossa amostra, a hiperuricosúria esteve presente em 9 (24%) pacientes, sendo que 4 estavam associados à hipercalcúria, 3 pacientes apresentaram hiperuricosúria isolada e em 2 pacientes estava associada à hiperoxalúria marginal e hipocitrátúria. Dados semelhantes são encontrados em estudos de pacientes portadores de cálculos coraliformes, havendo uma incidência de hiperuricosúria que varia entre 12 e 23% (KOFF & LAPIDES, 1977; VARGAS e cols., 1982; e WALL e cols., 1986).

Foi encontrado hiperuricemia em 3 pacientes do grupo litiásico, mas somente 1 paciente apresentava hiperuricosúria associada. Nenhum destes pacientes apresentava evidências clínicas compatíveis com gota. Este paciente poderia ser classificado como portador de "diátese gotosa", que seria um quadro de pré-gota caracterizado por presença de hiperuricemia associada à hiperuricosúria, sem manifestações articulares e com formação de cálculos renais (PAK, 1988).

Sabe-se que o pH urinário baixo aumenta a supersaturação de ácido úrico não dissociado na urina (PAK e cols., 1980; MILLMAN e cols., 1982). O pH urinário em jejum foi menor ou igual a 5,4 em 3 pacientes com hiperuricosúria, sendo que um deles apresentava-se também com hiperuricemia associada, o que aumenta o risco de cristalização e formação de cálculos de ácido úrico.

No nosso estudo, a hiperoxalúria marginal esteve presente em 5 (13%) pacientes, ocorrendo de maneira isolada em um caso, e associada à hiperuricosúria em 4 casos, sendo que 2 destes também apresentavam hipercalcúria. Nenhum destes pacientes apresentou história de patologias intestinais. Giugliani (1990), em nosso meio, encontrou 8% de pacientes com hiperoxalúria e 15% com hiperoxalúria marginal. Wall e cols. (1986) encontraram 39% dos pacientes portadores de cálculos coraliformes com hiperoxalúria.

A hipocitrátúria ocorreu em 6 (16%) pacientes. A hipocitrátúria isolada ocorreu em 4 pacientes, estando associada à hipercalcúria e hiperuricosúria nos outros dois. Pak (1988) encontrou 5% e Preminger (1992) 10% dos pacientes com hipocitrátúria isolada. No entanto, em um estudo de pacientes portadores de cálculos coraliformes foi observado que a hipocitrátúria esteve presente em 24% dos pacientes (WALL e cols., 1986). Garcia-Raia e cols. (1991) notaram que a única diferença entre pacientes com cálculo por infecção e os demais litiásicos era o citrato significativamente baixo, sendo considerado um fator importante para a gênese dos cálculos. As bactérias metabolizam o citrato na vigência de infecção urinária, sendo a infecção um dos mecanismos envolvidos na hipocitrátúria (NICAR e cols., 1983; HAMM, 1990; ANDRIOLO, 1991; e CUPISTI e cols., 1992).

O sódio urinário elevado revela uma dieta com altos teores de sal, sendo um fator de risco para a hipercalcúria, pois eleva o cálcio urinário e promove a cristalização do oxalato de cálcio induzida pelo urato (PAK e cols., 1985). No nosso estudo, 9 pacientes apresentaram o sódio urinário elevado, sendo que 5 apresentavam hipercalcúria, um hipercalcúria e hiperuricosúria, e um hiperuricemia, o que pode ter contribuído para a formação dos cálculos.

O volume urinário baixo é um fator de risco para a cristalização dos diversos componentes urinários (PAK, 1988). No nosso estudo, um paciente apresentou volume urinário abaixo de 1000ml/24 horas, e estava associado com hipocitratúria, o que aumenta o risco de cristalização. Os demais pacientes apresentaram volume urinário normal, devido, muito provavelmente, ao estímulo da ingesta hídrica já difundido entre a população.

Quanto à função renal, houve diferença estatística significativa na DCE entre os grupos de litiásicos e o de referência (78 ± 24 x 98 ± 20 ml/min., $p < 0,01$), muito provavelmente devido ao fato de o grupo de referência ser constituído por indivíduos hígidos e o grupo de litiásicos já apresentar alterações secundárias aos seus cálculos. Na nossa amostra, 3 pacientes apresentaram DCE (depuração da creatinina endógena) abaixo de 50 ml/min., sendo que um não completou o estudo e os demais não apresentaram alterações metabólicas. Heilberg e cols. (1990), estudando pacientes litiásicos com insuficiência renal crônica, revelaram a presença de hiperuricemia, diminuição da excreção de ácido úrico na urina e hipocalciúria. Tais alterações são devidas, muito provavelmente, à diminuição da função renal do que a um distúrbio metabólico subjacente.

Treze pacientes não apresentaram distúrbio metabólico detectável, sendo que dois pacientes apresentaram insuficiência renal crônica moderada (DCE inferior a 30 ml/min.).

A maioria dos pacientes (67%) do nosso estudo referia um ou mais episódios de infecção urinária durante sua vida. Sabe-se que a presença de infecção urinária facilita a formação de cálculos. Apesar de 65% dos pacientes apresentarem leucocitúria, fica difícil diferenciar-se a piúria estéril, devida ao cálculo, da piúria devida ao processo infeccioso. Pak e cols. (1980) consideraram a história clínica como inadequada para se determinar a exata proporção de pacientes nos quais a infecção urinária precedeu o início da doença litiásica. Durante a aplicação deste protocolo, foram realizadas 64 uroculturas, sendo que 35 (55%) foram negativas, e somente 29 (45%) foram positivas. A *Escherichia coli* foi o microrganismo mais freqüentemente encontrado, ocorrendo em 18 (62%) uroculturas. Os germes produtores de urease ocorreram em apenas 9 (31%) uroculturas.

A alta incidência de uroculturas negativas encontradas no nosso estudo, pode ser devido à dificuldade de se detectar organismos produtores de urease nos meios de cultura usados rotineiramente, como *Ureaplasma*, *Corynebacterium* e *Yersinia*; ou por não se realizarem culturas dos cálculos extraídos cirurgicamente, que podem revelar a presença de microorganismos quando a urocultura é negativa (conforme proposto por Meares & Stamey, 1968); ou por o cálculo ser devido a um distúrbio metabólico sem associação com infecção urinária. Por outro lado, Gault e cols. (1990) relataram que a maioria das infecções urinárias nas mulheres é do trato urinário baixo e podem não ter relação com a formação dos cálculos. Recentemente, Ohkawa e cols. (1992), num estudo com 20 pacientes portadores de cálculo coraliforme, encontraram 2 pacientes portadores de hipercalciúria, sendo as culturas da urina e do cálculo negativas; e nos demais houve boa correlação entre as culturas, ou seja, 13 pacientes apresentaram na urocultura o mesmo germe encontrado na cultura do cálculo (12 com *Proteus* sp e 1 com *Escherichia coli*), e nos 5 restantes não houve crescimento de bactérias nas duas culturas. Concluíram, então, por não haver necessidade de se realizar a cultura do cálculo.

Sabe-se que patologias da tireóide, como hipertireoidismo, produzem hipercalcúria, sendo consideradas hipercalcúrias secundárias (SEFTEL & RESNICK, 1990). Três pacientes (7%) apresentaram patologias da tireóide concomitantemente, sendo um com hipotireoidismo que não completou a avaliação metabólica; um com nódulo quente hiperfuncionante apresentando hipocitratúria; e o outro com carcinoma papilar de tireóide com tireoidectomia prévia, apresentando hipercalcúria, o que pode ter contribuído para a formação dos cálculos nestes pacientes.

Quatorze pacientes (33%) apresentavam antecedentes familiares de litíase urinária. No estudo de Giugliani (1990), 28% dos pacientes apresentavam história de acometimento familiar de litíase. Santos (1985) observou a presença de 50% de acometimento familiar em seu estudo em São Paulo. Robertson e cols. (1983) revelaram uma alta porcentagem de história de litíase urinária em familiares de indivíduos formadores de cálculos.

Treze (35%) dos pacientes do nosso estudo apresentavam litíase não-coraliforme no rim contralateral, sugerindo que existam dois processos patogênicos concomitantes ou que um distúrbio metabólico leve à formação dos cálculos, e que, na presença de uma infecção urinária em um lado, ocorra a deposição de estruvita com crescimento rápido e formação do cálculo coraliforme neste lado.

Os cálculos coraliformes são freqüentemente associados às alterações urodinâmicas, lesões neurológicas, derivações urinárias e manipulações do trato urinário e outros. Na nossa amostra, encontramos um paciente portador de refluxo vesico-ureteral, o que poderia estar associado à formação do cálculo. As demais patologias encontradas foram consideradas como sendo conseqüências da doença litiásica (hidronefrose, pielonefrite crônica, pionefrose) e não relacionadas com a formação dos cálculos.

Numa amostra de 42 pacientes, observamos que 83% deles haviam realizado algum procedimento cirúrgico relacionado com o cálculo, sendo que 57% dos pacientes realizaram dois ou mais procedimentos cirúrgicos, sendo a cirurgia aberta a mais freqüentemente utilizada. A nefrectomia foi realizada como primeiro ato cirúrgico em 9 pacientes. 2 pacientes já eram portadores de rim único com nefrectomias em outros serviços, e 2 pacientes foram submetidos à nefrectomia no pós-operatório por complicações infecciosas, totalizando 15 nefrectomias (36% dos pacientes). 22% das cirurgias apresentaram complicações, tanto no trans como no pós-operatório, como pneumotórax, fístulas urinárias, abscessos, sangramentos e perfuração intestinal.

Estes dados revelam uma elevada morbidade nos pacientes portadores de cálculo coraliforme, e que se associa a um alto índice de infecções urinárias e a um déficit moderado da função renal, que, por sua vez, tornam o ato cirúrgico difícil e delicado, bem como dificultam o tratamento clínico para estes pacientes.

Em resumo, encontrou-se, no presente estudo, uma elevada prevalência de alterações metabólicas associadas a cálculos coraliformes. Os distúrbios mais freqüentemente encontrados foram hipercalcúria, hiperuricosúria e hipocitratúria. Por conseguinte, a avaliação metabólica dos pacientes portadores de cálculo coraliforme deve seguir de instituição de medidas terapêuticas adequadas. O tratamento racional e específico, dirigido a cada uma das alterações detectadas, bem como à erradicação da infecção urinária e a extração cirúrgica dos cálculos têm sido amplamente difundidos e defendidos.

VI-CONCLUSÕES:

Observamos que, na nossa amostra, os cálculos coraliformes ocorreram em indivíduos predominantemente do sexo feminino, principalmente entre a 4ª e a 5ª décadas. A história familiar de litíase urinária esteve presente em 33% dos pacientes.

As alterações metabólicas estiveram presentes em 66% dos pacientes. A hipercalciúria idiopática foi diagnosticada em 15 (40%) pacientes. A hiperuricosúria, isolada ou associada ao cálcio, ocorreu em 9 (24%) pacientes. A hipocitratúria ocorreu em 6 (16%) pacientes, sendo distúrbio metabólico isolado em 4 pacientes. A hiperoxalúria marginal, isolada ou associada, ocorreu em 5 (13%) pacientes, sendo que nenhum deles apresentava patologias intestinais associadas.

A litíase por cálculo coraliforme revelou-se de alta morbidade, considerando-se que os pacientes litiásicos apresentavam função renal (DCE) estatisticamente inferior ao grupo de referência, e 3 (7%) pacientes apresentavam DCE abaixo de 50ml/min.. A maioria (83%) dos pacientes já havia sido submetido a algum tipo de procedimento cirúrgico, sendo que mais da metade deles (57%) havia realizado um ou mais procedimentos, dentre os quais 36% foram nefrectomias. 23% dos pacientes apresentavam-se com litíase residual, e apenas 34% dos pacientes ficaram livres de cálculos.

A alta prevalência de alterações metabólicas associadas à litíase renal justifica a investigação sistemática de todos os pacientes litiásicos, inclusive dos portadores de cálculos coraliformes, já que esta avaliação possibilita a tomada de medidas terapêuticas e preventivas que comprovadamente contribuem para diminuir a recorrência da doença. O tratamento racional e específico, dirigido a cada uma das alterações detectadas, bem como a erradicação da infecção urinária e a extração cirúrgica dos cálculos têm sido amplamente difundidos e defendidos.

VII-RESUMO:

A patogênese dos cálculos coraliformes é assunto controverso, mas a maioria dos autores considera a infecção urinária por germe produtor de urease como o principal e, às vezes, único mecanismo de formação e crescimento destes cálculos.

Neste estudo, avaliamos os resultados da aplicação de um protocolo de pesquisa de distúrbios metabólicos associados à litíase renal em 42 pacientes portadores de cálculo coraliforme, provenientes do Ambulatório de Urolitíase do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e comparamos os resultados com um grupo de referência, sem doença litiásica.

Na nossa amostra, encontramos indivíduos principalmente do sexo feminino (35 : 7), com idades entre a 4ª e a 5ª décadas de vida. Encontramos pelo menos uma alteração metabólica em 66% dos pacientes estudados. A hipercalcúria esteve presente em 40% dos pacientes, seguida de hiperuricosúria (24%), hipocitratúria (16%) e hiperoxalúria marginal (13%). Em 34% dos pacientes não se detectou alterações metabólicas.

A infecção urinária esteve presente em 67% das histórias clínicas, mas somente 45% das uroculturas foram positivas.

Concluimos que, na amostra estudada, 66% dos pacientes portadores de cálculo coraliforme apresentam, pelo menos, um distúrbio metabólico associado à litíase renal, o que justifica a aplicação rotineira deste protocolo, permitindo a instituição de medidas terapêuticas adequadas a este grupo de pacientes.

VIII-SUMMARY:

The pathogenesis of staghorn calculus is controversial. Most of researchers consider the urinary tract infection with urease-producing bacteria like the main mechanism for the calculus formation and growth.

In this study, we evaluated the results of a protocol to research metabolic factors in 42 ambulatory patients with staghorn calculus and compared the results with a group without lithiasis.

We found 35 women and 7 men with the mean age ranging between the 4th and 5th decades of life.

Metabolic factors were found in 66% of patients. Hypercalciuria was the most frequent disturb and was present in 40% of cases, followed by hyperuricosuria (24%), hypocitraturia (16%), and marginal hyperoxaluria (13%).

The urinary tract infection was present in 67% of the clinical histories, but only 45% had urine cultures positives.

We concluded that, in our study, 66% of the patients with staghorn calculus presented with a metabolic factor associated to urolithiasis. These justify the application of this protocol to all patients with staghorn calculus in our area.

IX-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ANDRIOLO, A.: Citratúria na calculose: importância clínica. *J.Bras.Nefrol.* 1991, 13:115-6.

BAGLEY, D.H.: Pharmacologic treatment of infection stones. *Urol.Clin.North Am.* 1987, 14:347-52.

BARROS, E.: Nefrolitíase: guia prático para o diagnóstico e tratamento. 1aed. Officium. Porto Alegre, 1993.

BLANDY, J.P.; and SINGH, M.: The case for a more aggressive approach to staghorn stones. *J.Urol.* 1976, 115:505-6.

BRATELL, S.; BRORSON, J.E.; GRENABO, L.; HEDELIN, H.; and PETTERSSON, S.: The bacteriology of operated renal stones. *Eur.Urol.* 1990, 17:58-61.

BROADUS, A.E.; and RASMUSSEN, M.: Clinical evaluation of parathyroid function. *Am.J.Med.* 1981, 70:475.

COE, F.L.; and PARKS, J.H.: Nephrolithiasis. Pathogenesis and treatment. 2nd ed. Chicago. Year Book Medical Publishers, 1988.

COHEN, M.S.; DAVIS, C.P.; CZERWINSKI, E.W.; and WARREN, M.M.: Calcium phosphate crystal formation in *Escherichia coli* from human urine: an in vitro study. *J.Urol.* 1982, 127:184-5.

CUPISTI, A.; MORELLI, E.; LUPETTI, S.; MEOLA, M.; and BARSOTTI, G.: Low urine citrate excretion as main risk factor for recurrent calcium oxalate nephrolithiasis in males. *Nephron* 1992, 61:73-6.

DALLE MULLE, L.; HAAS, L.; MURUSSI, M.; NASCIMENTO, L.B.; VERONESE, F.; GIUGLIANI, M.C.; e BARROS, E.: A influência de diferentes dietas na excreção urinária de cálcio, sódio, ácido úrico e uréia. *R.AMRIGS.* 1993, 37:13-8.

DIGENIS, G.; DOMBROS, N.; DEVLIN, R.; ROSA, S.D.; and PIERRATOS, A.: Struvite stone formation by *Corynebacterium* group F1: a case report. *J.Urol.* 1992, 147:169-70.

EDIN-LILJEGREN, A.; GRENABO, L.; HEDELIN, H.; PETTERSSON, S.; and WANG, Y.H.: The influence of pH and urine composition on urease enzymatic activity in human urine. *Urol.Res.* 1992, 20:35-9.

ELLIOT, J.S.: Calcium stones: the difference between oxalate and phosphate types. *J.Urol.* 1968, 100:687-93.

ELLIOT, J.S.; SHARP, R.F.; and LEWIS, L.: The solubility of struvite in urine. *J.Urol.* 1959, 81:366-8.

FOWLER Jr, J.E.: Bacteriology of branched renal calculi and accompanying urinary tract infection. *J.Urol.* 1984, 131:213-5.

GARCIA-RAIA, A.; CONTE, A.; and GRASES, F.: The origin and causes of struvite stones. *Int.Urol.Nephrol.* 1991, 23:537-42.

GAULT, M.H.; PAUL, M.D.; and LONGERICH, L.: Comparison of urinary tract infection in calcium oxalate and calcium phosphate stone formers. *Nephron* 1990, 55:408-13.

GIUGLIANI, R.; and FERRARI, I.: Metabolic factors in urolithiasis: a study in Brazil. *J.Urol.* 1980, 124:503-7.

GIUGLIANI, R.; FIGUEREDO, M.S.R.B.; FOLBERG, A.: Cystinuria in the south of Brazil. *Brazil J. Genetics.* 1989, 12:865-70.

- GIUGLIANI, M.C.K.:** Avaliação metabólica na litíase renal. Estudo de 100 pacientes. Tese de Mestrado. UFRGS - Porto Alegre, 1990.
- GLEESON, M.J.; and GRIFFITH, D.P.:** Infection stones. In: Resnick, M.I.; and Pak, C.Y.C. eds. Urolithiasis. A medical and surgical reference. Philadelphia. WB Saunders, 1990, 113-32.
- GREABO, L.; CLAES, G.; HEDELIN, H.; and PETERSSON, S.:** Rapidly recurrent renal calculi caused by *Ureaplasma urealyticum*. A case report. *J.Urol.* 1986, 135:995-7.
- GREABO, L.; HEDELIN, H.; and PETERSSON, S.:** Adherence of urease - induced crystals to rat bladder epithelium. *Urol.Res.* 1988, 16:49-52.
- GRIFFITH, D.P.:** Infection-induced renal calculi. *Kidney Int.* 1982, 21:422-30.
- GRIFFITH, D.P.:** Struvite stones. *Kidney Int.* 1978, 13:372-82.
- GRIFFITH, D.P.; GIBSON, J.R.; CLINTON, C.W.; and MUSER, D.M.:** Acetohydroxamic acid: clinical studies of a urease inhibitor in patients with staghorn renal calculi. *J.Urol.* 1978, 119:9-15.
- GRIFFITH, D.P.; GLEESON, M.J.; LEE, H.; LONGUET, R.; DEMAN, E.; and EARLE, N.:** Randomized, double-blind trial of Lithostat TM (acetohydroxamic acid) in the palliative treatment of infection-induced urinary calculi. *Eur.Urol.* 1991, 20:243-7.
- GUPTA, N.P.; KOCHAR, G.S.; WADHWA, S.N.; and SINGH, S.M.:** Management of patients with renal and ureteric calcium presenting with chronic renal insufficiency. *Br.J.Urol.* 1985, 57:130-2.
- HAMM, L.L.:** Renal handling of citrate. *Kidney Int.* 1990, 38:728-35.
- HEDELIN, H.; BRORSON, J.E.; GREABO, L.; and PETERSSON, S.:** *Ureaplasma urealyticum* and upper urinary tract stones. *Br.J.Urol.* 1984, 56:244-9.
- HEILBERG, I.P.; AJZEN, H.; e SCHOR, N.:** Perfil metabólico de urolitíase em pacientes com insuficiência renal crônica moderada. *J.Bras.Nefrol.* 1990, 12:121-9.
- HESS, B.:** Prophylaxis of infection-induced kidney stone formation. *Urol.Res.* 1990, 18(Supl.):S45-8.
- HINMAN Jr, F.:** Directional growth of renal calculi. *J.Urol.* 1979, 121:700-5.
- KOFF, S.A.; and LAPIDES, J.:** Altered bladder function in staghorn calculus disease. *J.Urol.* 1977, 117:577-80.
- KOFF, W.J.:** Avaliação ambulatorial de pacientes com urolitíase. *R.AMRIGS.* 1982, 26:34-7.
- LERNER, S.P.; GLEESON, M.J.; and GRIFFITH, D.P.:** Infection stones. *J.Urol.* 1989, 141:753-8.
- LEWI, H.:** RE: Bacteriology of branched renal calculi and accompanying urinary tract infection. *J.Urol.* 1985, 133:292.
- LUE, T.F.; MACCHIA, R.J.; PASTORE, L.; and WATERHOUSE, K.:** Vesicoureteral reflux and staghorn calculi. *J.Urol.* 1982, 127:247-8.
- McLEAN, R.J.C.; DOWNEY, J.; CLAPHAM, L.; and NICKEL, J.C.:** A simple technique for studying struvite crystal growth in vitro. *Urol.Res.* 1990a, 18:39-43.
- McLEAN, R.J.C.; DOWNEY, J.; CLAPHAM, L.; and NICKEL, J.C.:** Influence of chondroitin sulfate, heparin sulfate, and citrate on *Proteus mirabilis* - induced struvite crystallization in vitro. *J.Urol.* 1990b, 144:1267-71.

McLEAN, R.J.C.; LAWRENCE, J.R.; KORBER, D.R.; and CALDWELL, D.E.: Proteus mirabilis biofilm protection against struvite crystal dissolution and its implications in struvite urolithiasis. *J.Urol.* 1991, 146:1138-42.

McLEAN, R.J.C.; NICKEL, J.C.; BEVERIDGE, T.J.; and COSTERTON, J.W.: Observations of the ultra structure of infected kidney stones. *J.Med.Microbiol.* 1989, 29:1-7.

MEARES, E.M.; and STAMEY, T.A.: Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest.Urol.* 1968, 5:492-518.

MEBEL, M.; BRIEN, G.; BICK, C.; GREMSKE, D.; FAHLENKAMP, D.; and EGER, E.: Results of surgical and conservative therapy on patients with nephrolithiasis and chronic renal insufficiency. *Eur.Urol.* 1982, 8:150-4.

MILLMAN, S.; STRAUSS, A.L.; PARKS, J.H.; and COE, F.L.: Pathogenesis and clinical course of mixed calcium oxalate and uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1982, 22:366-70.

MULDOON, L.D.; and RESNICK, M.I.: Secondary urolithiasis. *Endocr.Metabol.Clin.North Am.* 1990, 19:909-18.

NEMOY, N.J.; and STAMEY, T.A.: Surgical, bacteriological, and biochemical management of infection stones. *JAMA* 1971, 215:1470-6.

NICAR, M.J.; SKURLA, C.; SAKHAE, K.; and PAK, C.Y.C.: Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. *Urology* 1983, 21:8-14.

OHKAWA, M.; TOKUNAGA, S.; NAKASHIMA, T.; YAMAGUCHI, K.; ORITO, M.; and HISAZUMI, H.: Composition of urinary calculi related to urinary tract infection. *J.Urol.* 1992, 148:995-7.

OLIVEIRA, H.B.; SILVA Jr, T.L.; SANTOS, P.C.; BORGES, A.S.C.; ROSA NETO, F.R.; OLIVEIRA, P.C.; e FERREIRA Fº, S.R.: Estudo metabólico de pacientes portadores de cálculos coraliformes. *J.Bras.Nefrol.* (Supl.) 1993, Supl:S3

PAK, C.Y.C.: Medical management of nephrolithiasis in Dallas: update 1987. *J.Urol.* 1988, 140:461-7.

PAK, C.Y.C.; BRITTON, F.; PETERSON, R.; WARD, D.; NORTHCUTT, C.; BRESLAU, N.A.; McGUIRE, J.; SAKHAE, K.; BUSH, S.; NICAR, M.; NORMAN, D.A.; and PETERS, P.: Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. Classification, clinical presentation and diagnostic criteria. *Am.J.Med.* 1980, 69:19-30.

PAK, C.Y.C.; and RESNICK, M.I.: Introduction. In: Resnick, M.I.; and Pak, C.Y.C. eds. Urolithiasis. A medical and surgical reference. Philadelphia. WB Saunders. 1990, 1-9.

PAK, C.Y.C.; SKURLA, C.; and HARVEY, J.: Graphic display of urinary risk factors for renal stone formation. *J.Urol.* 1985, 134:867-70.

PARSONS, C.L.; GREENSPAN, C.; MOORE, S.W.; and MULHOLLAND, S.G.: Role of surface mucin in primary antibacterial defense of bladder. *Urology.* 1977, 9:48-52.

PARSONS, C.L.; STAUFFER, C.; MULHOLLAND, S.G.; and GRIFFITH, D.P.: Effect of ammonium on bacterial adherence to bladder transitional epithelium. *J.Urol.* 1984, 132:365-6.

PIZZARELLI, F.; and PEACOCK, M.: Effect of chronic administration of ammonium sulfate on phosphatic stone recurrence. *Nephron* 1987, 46:247-52.

- PREMINGER, G.M.:** Renal calculi: Pathogenesis, diagnosis and medical therapy. *Semin.Nephrol.* 1992, 12:200-16.
- RESNICK, M.I.:** Evaluation and management of infection stones. *Urol.Clin.North Am.* 1981, 8:265-76.
- RESNICK, M.I.; and BOYCE, W.H.:** Bilateral staghorn calculi: patient evaluation and management. *J.Urol.* 1980, 123:338-41.
- REVUSOVA, V.; ZVARA, Z.; KRIDL, J.; BOROSOVA, E.; PRIBYLINCOVA, V.; REZNICEK, J.; and GRATZLOVA, J.:** Chronic renal insufficiency (CRI) in urolithiasis. *Int.Urol.Nephrol.* 1980, 12:325-30.
- RIVADENEYRA, M.A.; CALVO, C.; GONZALES-TORRES, M.C.; PEREZ-GARCIA, I.; and RAMOS-CORMENZANA, A.:** Precipitation of struvite in urine medium by urease-positive and urease-negative *Yersinia* strains. *Urol.Int.* 1990, 45:298-301.
- ROBERTSON, W.G.; PEACOCK, M.; BAKER, M.; MARSHALL, D.H.; PEARLMAN, B.; SPEED, R.; SERGEANT, V.; and SMITH, A.:** Studies on prevalence and epidemiology of urinary stone disease in men in Leeds. *Br.J.Urol.* 1983, 55:595-8.
- ROSE, G.A.; and ROSENBAUM, T.P.:** Recurrent infection stones with apparently negative cultures. The case for blind antibacterial treatment. *Br.J.Urol.* 1992, 69:234-9.
- ROUS, S.N.; and TURNER, W.R.:** Retrospective study of 95 patients with staghorn calculus disease. *J.Urol.* 1977, 118:902-4.
- SANTOS, D.R.:** Sistematização do estudo das alterações metabólicas na litíase renal. Estudo de 100 pacientes. Tese de Mestrado. E.P.M. - São Paulo, 1985.
- SANTOS, D.R.; e SCHOR, N.:** Litíase renal. *Rev.Bras.Clin.Terap.* 1986, 15:157-62.
- SANTOS, D.R.; PINHEIRO, M.E.; e SCHOR, N.:** Diagnóstico metabólico da litíase renal. *Rev.Ass.Med.Brasil.* 1987, 33:161-3.
- SARMINA, I.; SPIRNAK, J.P.; and RESNICK, M.I.:** Urinary lithiasis in the black population: an epidemiological study and review of the literature. *J.Urol.* 1987, 138:14-7.
- SCHOR, N.; SANTOS, D.R.; AJZEN, H.; e RAMOS, D.L.:** Litíase renal: estudo metabólico e tratamento clínico. *Rev.Ass.Med.Brasil.* 1983, 29:21-5.
- SCOTT, R.:** Epidemiology of stone disease. *Br.J.Urol.* 1985, 57:491-7.
- SEFTEL, A.; and RESNICK, M.I.:** Metabolic evaluation of urolithiasis. *Urol.Clin.North Am.* 1990, 17:159-69.
- SHORTLIFFE, L.M.D.; and SPIGELMAN, S.S.:** Infection stones. Evaluation and management. *Urol.Clin.North Am.* 1986, 13:717-26.
- SILVERMAN, D.E.; and STAMEY, T.A.:** Management of infection stones: the Stanford experience. *Medicine* 1983, 62:44-51.
- SINGH, S.M.; YADAV, R.; GUPTA, N.P.; and WADHWA, S.N.:** The management of renal and ureteric calculi in renal failure. *Br.J.Urol.* 1982, 54:455-7.
- SMITH, L.H.:** New treatment for struvite urinary stones. *N.Engl.J.Med.* 1984, 311:792-4.
- SMITH, L.H.:** The pathophysiology and medical treatment of urolithiasis. *Semin.Nephrol.* 1990, 10:31-52.

SORIANO, F.; PONTE, C.; SANTAMARIA, M.; CASTILLA, C.; and ROBLAS, R.F.: In vitro and in vivo study of stone formation by *Corynebacterium* group D2 (*Corynebacterium urealyticum*). *J.Clin.Microbiol.* 1986, 23:691-4.

VARGAS, A.D.; BRAGIN, S.D.; and MENDEZ, R.: Staghorn calculus: its clinical presentation, complications and management. *J.Urol.* 1982, 127:860-2.

VERONESE, F.V.; e BARROS, E.G.: Hipercalciúria idiopática: fisiopatologia e diagnóstico diferencial. *R.AMRIGS* 1989, 33:327-32.

WALL, I.; HELLGREN, E.; LARSSON, L.; and TISELIUS, H.G.: Biochemical risk factors in patients with renal staghorn stone disease. *Urology* 1986, 28:377-80.

WICKHAM, J.E.A.: Matrix and the infective renal calculus. *Br.J.Urol.* 1976, 47:727-32.

WILLIAMS, J.J.; RODMAN, J.S.; and PETERSON, C.M.: A randomized double-blind study of acetohydroxamic acid in struvite nephrolithiasis. *N.Engl.J.Med.* 1984, 311:760-4.

ANEXO 1:
FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

Nº PROTUÁRIO:

IDENTIFICAÇÃO:

NOME:

ENDEREÇO:

SEXO:

COR:

DN:

IDADE:

NATURALIDADE:

PROCEDÊNCIA:

PROFISSÃO:

ATIVIDADE FÍSICA:

TEMPERATURA DO LOCAL DE TRABALHO:

DADOS DA DOENÇA:

SINTOMAS: (cólica, eliminações de cálculos, hematúria, infecções)

ANTECEDENTES PESSOAIS: (patologias, drogas)

ANTECEDENTES FAMILIARES:

EXAME FÍSICO:

PA:

PESO:

ALTURA:

OUTROS:

IMAGEM: (Rx, Eco, Cintilo)

MANIPULAÇÕES: (cirurgias, endoscopias, litotripsia)

