

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: NEFROLOGIA

**PREVALÊNCIA DE LITÍASE RENAL E AVALIAÇÃO  
METABÓLICA DE PACIENTES COM RESSECÇÃO  
PARCIAL DO INTESTINO DELGADO**

**RUI ALVES**

Porto Alegre  
1998

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: NEFROLOGIA

**PREVALÊNCIA DE LITÍASE RENAL E AVALIAÇÃO  
METABÓLICA DE PACIENTES COM RESSECÇÃO  
PARCIAL DO INTESTINO DELGADO**

**RUI ALVES**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina: Nefrologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre em Nefrologia.

Orientador: Prof. Elvino J. G. Barros

Porto Alegre  
1998

## **AGRADECIMENTOS**

Ao orientador, Dr. Elvino Barros, pela dedicação e acompanhamento na execução deste trabalho.

Ao Dr. César Amauri Costa, por seu incentivo, carinho e polidez, sempre motivando e acompanhando a concretização de cada etapa deste trabalho.

À equipe de profissionais do Laboratório de Bioquímica do HCPA, em especial ao Dr. Jarbas de Oliveira, pela ajuda na realização das dosagens bioquímicas o qual, com grande sabedoria, por várias vezes, motivou a continuidade, dando-me persistência na realização deste trabalho.

Ao Serviço de Patologia, à equipe de funcionários e, em especial a Dra. Maria Isabel Edelweiss que ajudou na seleção da população, e também muito contribuiu para a minha formação didática no decorrer da disciplina de Patologia Renal.

Ao Dr. Renato Scaletski, urologista do Ambulatório de Urolitíase, pela idéia inicial de fazer um trabalho nesta área, sugerindo e orientando toda vez que solicitado.

À equipe do SAME e Biblioteca, pela paciência e solicitude, auxiliando na seleção do material.

Ao biólogo José Roberto Goldin, à acadêmica Cristina Cunha Comiran e à estatística Luciana Bertoldi Mucci pelo auxílio na condução e elaboração dos gráficos e figuras.

À Dra. Jacqueline Jacques pela revisão do texto e da literatura.

Aos funcionários de todos os setores envolvidos no trabalho e em especial à secretária Rute H. dos Santos, da Pós-Graduação em Nefrologia, pela atenção.

À CAPES pelo custeio de parte das despesas e pelo incentivo à pesquisa médica no País.

À minha equipe de trabalho: enfermeiros, funcionários e médica assistente – Dra. Josane Dutra – pelos cuidados aos pacientes do Serviço de Hemodiálise em Cachoeira do Sul, quando da minha ausência; ao acadêmico de Medicina – UFSM, Adriano Trindade que dedicou grande parte do seu tempo no auxílio à elaboração deste trabalho. À Tânia, minha esposa pelo apoio e incentivo nos momentos de incerteza.

E, finalmente aos pacientes que se submeteram aos exames, pela presteza e despreendimento, pois sem eles não poderia ter realizado este trabalho.

## SUMÁRIO

|                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>LISTA DE FIGURAS</b> .....                                                                      | 7  |
| <b>LISTA DE TABELAS</b> .....                                                                      | 8  |
| <b>RESUMO</b> .....                                                                                | 9  |
| <b>ABSTRACT</b> .....                                                                              | 11 |
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....                                                                         | 13 |
| <b>1.1. FATORES FÍSICO-QUÍMICOS ENVOLVIDOS NA FORMAÇÃO DE<br/>CÁLCULOS NO TRATO URINÁRIO</b> ..... | 15 |
| <b>1.2. OXALATO: CONSIDERAÇÕES GERAIS</b> .....                                                    | 19 |
| <b>1.3. OXALATO E LITÍASE RENAL</b> .....                                                          | 21 |
| <b>1.4. HIPEROXALÚRIA ENTÉRICA</b> .....                                                           | 24 |
| <b>1.5. INIBIDORES DA CRISTALIZAÇÃO</b> .....                                                      | 26 |
| <b>1.6. CITRATO</b> .....                                                                          | 27 |
| <b>1.7. PIROFOSFATO</b> .....                                                                      | 32 |
| <b>1.8. MAGNÉSIO</b> .....                                                                         | 34 |
| <b>2. OBJETIVOS</b> .....                                                                          | 37 |
| <b>3. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....                                                                 | 38 |
| <b>3.1. RELAÇÕES DAS TÉCNICAS BIOQUÍMICAS UTILIZADAS</b> .....                                     | 40 |
| <b>3.1.1. Ácido úrico sérico e urinário</b> .....                                                  | 40 |
| <b>3.1.2. Citrato urinário</b> .....                                                               | 40 |
| <b>3.1.3. Creatinina sérica e urinária</b> .....                                                   | 41 |
| <b>3.1.4. Cálcio sérico e urinário</b> .....                                                       | 41 |

|                                                    |           |
|----------------------------------------------------|-----------|
| <b>3.1.5. Fósforo sérico e urinário .....</b>      | <b>41</b> |
| <b>3.1.6. Magnésio plasmático e urinário .....</b> | <b>42</b> |
| <b>3.1.7. Oxalato urinário.....</b>                | <b>42</b> |
| <b>3.1.8. Sódio urinário.....</b>                  | <b>42</b> |
| <b>3.2. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS ADOTADOS .....</b>  | <b>42</b> |
| <b>3.2.1. Hipercalciúria .....</b>                 | <b>42</b> |
| <b>3.2.2 Hiperuricosúria.....</b>                  | <b>43</b> |
| <b>3.2.3. Hiperoxalúria .....</b>                  | <b>43</b> |
| <b>3.3. AVALIAÇÃO DOS CÁLCULOS .....</b>           | <b>43</b> |
| <b>3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>              | <b>44</b> |
| <b>4. RESULTADOS .....</b>                         | <b>45</b> |
| <b>5. DISCUSSÃO .....</b>                          | <b>57</b> |
| <b>6. CONCLUSÕES .....</b>                         | <b>66</b> |
| <b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>          | <b>68</b> |
| <b>ANEXO .....</b>                                 | <b>84</b> |

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1: Valores de cálcio e oxalato na urina de 24 horas de pacientes sem litíase renal (Grupo 1) e com litíase renal (Grupo 2).....                                     | 50 |
| Figura 2: Valores individuais de oxalato na urina de 24 horas de pacientes não formadores de cálculos renais (Grupo 1) e nos formadores de cálculos renais (Grupo 2) ..... | 51 |
| Figura 3: Valores médios de magnésio e citrato na urina de 24 horas de pacientes sem litíase renal (Grupo 1) e com litíase renal (Grupo 2).....                            | 53 |
| Figura 4: Valores individuais de magnésio na urina de 24 horas de pacientes sem litíase renal (Grupo 1) e com litíase renal (Grupo 2) .....                                | 54 |
| Figura 5: Um dos cálculos eliminado pela paciente com ressecção de 600 cm de intestino delgado .....                                                                       | 56 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABELA 1- Características gerais dos pacientes submetidos a ressecção intestinal, grupo1 (sem litíase) e grupo 2 (com litíase renal).....                             | 46 |
| TABELA 2 - Distribuição da idade e tempo e extensão da ressecção intestinal dos pacientes, Grupo1 (sem cálculo) e Grupo 2 (formador de cálculo renal) .....           | 47 |
| TABELA 3 - Determinação de parâmetros bioquímicos no sangue dos pacientes submetidos a ressecção intestinal, Grupo1 (sem litíase) e Grupo 2 (com litíase) .....       | 49 |
| TABELA 4 - Dosagens de parâmetros urinários de pacientes com ressecção intestinal não formadores de cálculo renal (grupo1) e os formadores de cálculos (grupo2) ..... | 52 |
| TABELA 5 - Alterações metabólicas nos pacientes submetidos a ressecção intestinal, grupo 1 (sem formação de cálculo renal) e grupo 2 (com litíase renal) .....        | 55 |

## RESUMO

Hiperoxalúria ocorre após ressecção extensa do intestino delgado na presença de um colon intacto. De 1984 a 1997, 40 pacientes com ressecção de intestino delgado, extensão maior do que 30cm, foram estudados com o objetivo de se avaliar a prevalência de litíase renal nesta população e alterações metabólicas associadas. Sete pacientes, correspondendo a 17,5% da população em estudo, desenvolveram um ou mais cálculos renais durante o período de observação correspondendo a uma incidência de 3,1 casos por 100 pessoas/ano.

Os pacientes foram então divididos em dois grupos. Grupo 1 formado por 33 pacientes com ressecção intestinal que não formaram cálculos renais durante o período de observação e o Grupo 2 com 7 pacientes que formaram um ou mais cálculos renais após a ressecção intestinal. A excreção urinária de oxalato foi, em média, maior no grupo 2, que desenvolveram litíase renal, comparado com o grupo 1, não formadores de cálculos renais ( $49,2 \pm 23,8$  mg/24horas Vs  $30,6 \pm 3,4$  mg/24h,  $p=0,004$ ). De forma oposta, o magnésio foi menor nos pacientes formadores de cálculos renais comparado com os pacientes não formadores de cálculos ( $54,5 \pm 17,9$  mg/24horas Vs  $94,9 \pm 8,5$  mg/24horas,  $p=0,028$ ), assim como o citrato também foi menor nos pacientes com

cálculo renal, mas sem diferença do ponto de vista estatístico ( $265,9 \pm 55,8$  mEq/24horas Vs  $404,8 \pm 49,7$  mEq/24horas,  $P= 0,278$ ).

Este estudo mostra que novos cálculos urinários podem ser detectados em um número significativo de pacientes que se submetem à cirurgia de ressecção do intestino delgado, provavelmente associado ao aumento da excreção de oxalato e diminuição de, pelo menos, um dos inibidores da cristalização de oxalato de cálcio, o magnésio. Por isto, se torna importante a monitorização destes pacientes, regularmente, mesmo após vários anos da cirurgia. É importante a monitorização pelo menos do oxalato e magnésio, na urina de 24 horas, já que ambos estão associados a um maior risco de desenvolvimento de cálculos renais.

## ABSTRACT

Enteric hyperoxaluria complicates resection of the small intestine in the presence of an intact colon, and is associated with calcium oxalate nephrolithiasis. Between 1984 and 1997, 40 patients with resection of more than 30cm of small intestine were studied looking for a new kidney stones formation and metabolic alterations. Seven (17,5%) of these patients developed at least one kidney stone during these period of observation with incidence rate of 3,12 patients/100 person-years.

These patients were divided in two different groups. Group 1 was by non-stone formers (n=33) and Group 2 was by stone-formers (n=07). Among stones-formers the average excretion of oxalate was higher in non-stone-formers patients (53,5±10,2 mg/24h Vs 30,6±3,4mg/24h, p=0,026). The magnesium excretion was lower in stone-formers patients (49,2±23,8mg/24h Vs 94,9±8,5mg/24h, p=0,004) and citrate excretion was also lower in these patients (265,9±55,8 mEq/24h Vs 404,8±49,7 mEq/24h, P=0,278) but without any significant difference.

Our study shows that new urinary stones may be detected in a large number of patients with resection of small intestine. It is important to monitor these operated patients regularly even many years after surgery. Especially it is important to monitor

those patients who have increased excretion of oxalate and low excretion of magnesium because they are at higher risk of forming renal stones.

## 1. INTRODUÇÃO

A litíase urinária é uma entidade clínica comum. A sua prevalência é elevada estando estimada entre 1 a 12% da população (15,18,110). É mais comum nos homens sendo esperado que em torno de 12% dos homens, e 5% das mulheres terão, pelo menos uma vez, um episódio de litíase renal ao longo da vida(18,69,105). A litíase do trato urinário é responsável por 7 a 10 internações hospitalares por 1000 habitantes nos Estados Unidos da América (18,63). No Brasil, não temos dados estatísticos da prevalência ou incidência da litíase urinária mas se estima uma prevalência de 5 a 12% da população(97).

A idade média de aparecimento da doença é entre 20 e 40 anos (37,46,84,102). Existe marcada diferença racial nos pacientes portadores de litíase renal sendo, pelo menos, 4 vezes mais comum em pessoas da raça branca(102,105,107). Estudo realizado em nosso meio mostrou que 63% dos pacientes acometidos pertenciam ao sexo masculino e 37% ao feminino(42). A idade média de apresentação foi de 39 anos e a maioria pertencia à raça branca(42).

A recorrência da litíase renal é comum, sendo que 50 a 60% dos pacientes poderão apresentar um segundo episódio de litíase em 5 a 10 anos (12,18,33,95).

A litíase renal também está associada a uma elevada taxa de morbidade com freqüentes hospitalizações e procedimentos cirúrgicos(95,107). Isto é responsável por vultosa quantidade de recursos financeiros gastos no atendimento destes pacientes, além de um grande número de dias perdidos no trabalho, contribuindo para uma perda adicional da força de trabalho desta população (18,107). A morbidade e o alto custo social que acompanham a litíase urinária levam os pesquisadores a estudar, cada vez mais, a sua fisiopatologia, na tentativa de diminuir a sua prevalência (1,21,22,68,70).

A formação dos cálculos urinários é o resultado de um processo complexo e multifatorial. Os 4 processos fisiopatogênicos responsáveis pela sua formação são: distúrbios metabólicos, infecção urinária, distúrbios mistos (diferentes fatores metabólicos associados) e causas idiopáticas (17,19,34,107).

Alterações metabólicas, em 60 a 95% dos pacientes, com litíase urinária, têm sido descritas (42,63,92,94). A hipercalcúria, hipocitratúria, hiperuricosúria, hiperoxalúria, distúrbios de acidificação renal e cistinúria são as mais prevalentes (8,24,42,64). Estas, quando diagnosticadas e tratadas adequadamente, podem diminuir significativamente a recorrência desta doença.

Giugliani (42) avaliou pacientes ambulatoriais, com litíase urinária, em nosso meio, e mostrou que 20% apresentavam hipercalcúria isolada, 29% hiperuricosúria, 4% hiperoxalúria, 19% distúrbios mistos, e somente 22% não tinham nenhuma alteração metabólica detectável.

Inúmeros fatores, como já foi visto anteriormente, estão associados à formação da litíase renal. O melhor entendimento dos mecanismos físico-químicos e a participação

do pH urinário na formação dos cálculos renais poderão nos ajudar não só no tratamento destes pacientes como também na diminuição da recorrência desta patologia (59,76,77,112).

### **1.1. FATORES FÍSICO-QUÍMICOS ENVOLVIDOS NA FORMAÇÃO DE CÁLCULOS NO TRATO URINÁRIO**

O processo de formação do cálculo urinário é contínuo, com diferentes estágios influenciados por várias substâncias e condições da urina. É constituído pelas fases de nucleação, crescimento e agregação de cristais (11,19). A primeira condição para a formação de um cristal é a supersaturação urinária de uma determinada substância (19,21,22,70).

Os íons, quando em concentrações elevadas, em uma solução, tendem a se agrupar através de suas cargas, formando cristais. Estes, por sua vez, se atraem e passam a formar agregados de cristais, que progressivamente crescem até a formação de uma fase sólida. Com o crescimento posterior e ligação a proteínas urinárias, originam-se os cálculos(11,76,112). A este processo chamamos nucleação homogênea, a qual é dependente de supersaturação urinária para determinados íons(19,21,22). A urina da maioria das pessoas normais é saturada em relação ao oxalato de cálcio; entretanto, não o é em relação ao ácido úrico, cistina ou estruvita (11,18,19,76,112).

Em todas as situações clínicas onde ocorre a supersaturação de oxalato de cálcio, observamos um aumento no risco de litíase urinária, como na hipercalciúria,

hiperoxalúria, hiperparatireoidismo, acidose tubular renal, sarcoidose, intoxicação por vitamina D, hipocitratúria e baixo volume urinário (18,21,22,107).

A supersaturação por cristais de estruvita somente ocorre quando a urina está infectada por microrganismos produtores de urease (18). Esta enzima hidrolisa a uréia e forma amônio, aumentando o pH urinário, com o aumento concomitante de fosfato. Sendo o magnésio normalmente encontrado na urina, forma-se neste caso, um cristal triplo de fosfato amônio-magnésiano, conhecido como cálculo de estruvita (21,22,70).

Cálculos de cistina se formam na cistinúria, uma doença hereditária autossômica recessiva, caracterizada por uma inabilidade no manuseio dos aminoácidos dibásicos (cistina, ornitina, lisina e arginina). O distúrbio primário é uma anormalidade no transporte de membrana, envolvendo o epitélio tubular renal e a mucosa intestinal. Sendo a cistina pouco solúvel na urina, quando excede 200 mg em 24 horas pode levar à formação de cálculos (18,107).

A formação do cálculo urinário também pode ocorrer na presença de um corpo estranho ou de um cristal diferente, com atração de outros íons e agregação de cristais(21,22,70). Assim, um cristal pode atuar como nucleador não específico em uma urina supersaturada ou não, por outros íons. A este processo denominamos nucleação heterogênea (21,22).

A hiperuricosúria pode induzir a formação de cálculos de ácido úrico puros, mistos de ácido úrico e de oxalato de cálcio, ou então, puros de oxalato de cálcio (18,107).

Outros nucleadores heterogêneos são as proteínas urinárias, a proteína de Tamm-Horsfall (proteína secretada pelo néfron distal), o uroepitélio (epitélio próprio do trato urinário), ou algum corpo estranho, fragmentos celulares, ou bactérias (18,21,22,70,107).

Sendo a urina normalmente supersaturada para determinados íons, o que impede a formação de agregados e de cálculos é a presença de substâncias inibidoras da cristalização. Estes inibidores são substâncias que agem principalmente na superfície dos cristais, bloqueando os locais de crescimento ativo e agregação (3,6,7,9,91). O crescimento do cristal pode ser totalmente bloqueado com a ligação destas substâncias inibidoras aos locais de crescimento. Quando somente uma parte do cristal é recoberto por estes inibidores, a outra face pode continuar a crescer, resultando em aspecto morfológico diferente do habitual para este determinado cristal (19).

A agregação dos cristais é um fenômeno rápido que pode induzir a formação de grandes partículas nos túbulos renais. Este estágio contribui de maneira significativa no crescimento do cálculo (19,49,52). Vários são os mecanismos responsáveis pelo processo de agregação. Os mais significativos incluem a atração eletrostática entre os cristais e a ligação entre a superfície do cristal e macromoléculas eletronegativas (19,20,52).

Três são os fatores que podem contrabalançar a agregação de cristais. Primeiro, macromoléculas têm a capacidade de recobrir a superfície de agregação. Segundo, o volume urinário aumentado, leva a uma turbulência da solução, podendo diminuir a ligação molecular, reduzindo a taxa de agregação e também desfazendo agregados ainda

frágeis. Terceiro, as partículas cristalinas ligam-se a uma matriz colóide, como os cilindros hialinos ou mucoproteínas urinárias, diminuindo a taxa de agregação (19,20).

Outros fatores envolvidos na litogênese são o pH urinário, o volume urinário e a dieta(3,29,30,69). O efeito do pH urinário na inibição da litogênese depende principalmente da presença dos diferentes inibidores da cristalização e dos defeitos de acidificação renal (85,92). Existe uma tendência para diminuir a atividade inibitória em pH urinário baixo. Isto provavelmente não tenha grande importância fisiológica, devido ao fato do aumento da solubilidade do oxalato de cálcio e da diminuição da taxa de cristalização em pH ácido (18,19,20,30,85).

Volume urinário inferior a 1.000 ml por dia é considerado como fator de risco para a litogênese(2,45). O seu aumento excessivo, no entanto, pode levar à diluição dos inibidores da cristalização; porém, também facilitaria o trânsito dos cristais através da via urinária, reduzindo o seu tempo de contato com o urotélio (2,33,92).

Fatores dietéticos têm uma grande participação na formação de cálculos renais(35,44,55,68). Goldfarb (44) mostrou que há uma relação linear entre a ingestão protéica e a excreção de cálcio urinário. Uma sobrecarga protéica leva a um aumento da calciúria, oxalúria e uricosúria, por um período mais longo do que o da sobrecarga. Este mecanismo ainda não está bem esclarecido; todavia, sabe-se que a proteína aumenta a filtração glomerular e pode diminuir a reabsorção tubular de cálcio devido a uma maior excreção urinária de ácidos (44,55,68). A sobrecarga protéica também altera a excreção de substâncias inibidoras e promotoras da cristalização. A acidificação urinária decorrente desta sobrecarga diminui a excreção urinária de citrato, um inibidor da

cristalização, através de uma maior reabsorção tubular proximal e de uma utilização na gliconeogênese desencadeada pela acidose intracelular (44,81,82,83).

O aumento de sódio na dieta aumenta o cálcio urinário(18). Sabe-se que os dois íons são reabsorvidos em locais comuns do túbulo renal. A expansão aguda de volume produz, concomitantemente, calciúria e natriurese. Esta resposta provavelmente envolva alguma inibição da reabsorção de cálcio e de sódio no túbulo proximal e na alça de Henle e, em consequência, alguma inibição no transporte destes íons na medula renal. Pacientes com litíase cálcica recorrente e hipercalciúria são mais sensíveis à ação hipercalciúrica do sódio (18,19).

## **1.2. OXALATO: CONSIDERAÇÕES GERAIS**

No homem, o oxalato é um produto final, não essencial, do metabolismo intermediário. Estima-se que a ingestão diária de oxalato deva oscilar entre 70 e 920 mg (11,18,112). Entre os principais alimentos considerados ricos em oxalato podemos citar as verduras em geral e, entre estas o espinafre especialmente, o chá da Índia, o café solúvel, o chocolate e a salsa entre outros(11,68,107).

Em condições normais, somente 12 a 15% do oxalato ingerido é absorvido a nível intestinal, sendo o restante destruído por ação bacteriana ou eliminado inalterado nas fezes. A absorção intestinal guarda uma relação inversa com o conteúdo de cálcio da dieta e parece ser maior no jejuno e menor no colon(5,11,30,112).

No homem, o rim é a única via de excreção do oxalato produzido endogenamente. O oxalato é filtrado livremente na urina. De uma maneira simplificada podemos dizer que a excreção urinária de oxalato reflete a soma do oxalato produzido endogenamente com o oxalato absorvido a nível intestinal. Em indivíduos normais a excreção urinária de oxalato varia entre 10 e 50 mg/24h(11,15,18,26,112).

No homem, cerca de 85% do oxalato eliminado na urina é resultante da produção endógena, que ocorre a partir de duas rotas principais: a rota do ácido ascórbico e a rota do glioxalato(112). A primeira envolve uma conversão não enzimática do ácido ascórbico em oxalato e é responsável por aproximadamente 35% da produção endógena do oxalato. Esta rota não tem um papel importante no desenvolvimento de hiperoxalúria. Estudos experimentais tem demonstrado que a sobrecarga de ácido ascórbico, mesmo em altas doses (4g/dia), não necessariamente se acompanha de um aumento na excreção urinária de oxalato(11,18,19,108,112). Os mecanismos de controle desta rota ainda não são bem conhecidos. Especula-se que, sob condições normais, a rota já opere em sua capacidade máxima, o que explicaria os achados descritos acima (11,18,74,108,112).

A rota do glioxalato é responsável por 65% da produção endógena do oxalato. Este composto está envolvido em várias outras rotas do metabolismo intermediário, o que tem complicado os estudos sobre o metabolismo do oxalato(11,59,76,112).

No homem o glioxalato possui três precursores imediatos: a glicina, o ácido glicólico e o alfa-ceto-gama-hidroxioglutarato. Destes o mais importante é a glicina. A conversão da glicina a oxalato envolve duas rotas metabólicas diferentes: a primeira

rota envolve a conversão direta da glicina a glioxalato e daí a oxalato, numa reação de deaminação oxidativa catalizada pela enzima glicina oxidase; e a segunda rota envolve a interconversão da glicina em serina, seguida pela formação de etanolamida, glicolaldeído, glicolato, glioxalato e oxalato (18,74,112). O ácido glicólico, ao mesmo tempo um precursor e um produto do glioxalato, deriva de um glicolaldeído via serina – etanolamina, ou via hidroxipiruvato (13,18).

### **1.3. OXALATO E LITIÁSE RENAL**

O oxalato é o constituinte mais freqüente dos cálculos urinários. Aproximadamente dois terços destes apresentam oxalato em sua constituição e, cerca da metade, são constituídos quase que exclusivamente por este composto. Apesar disto, a maioria dos litiásicos apresenta excreção urinária de oxalato abaixo dos níveis considerados hiperoxalúricos e a prevalência de hiperoxalúria numa população de litiásicos oscila entre 3 e 6% (11,15,18,42,107,112).

A excreção urinária de oxalato, em indivíduos não litiásicos, oscila entre 10 e 40 mg na urina de 24horas (11,15,18). No entanto, alguns autores têm demonstrado que os pacientes litiásicos, quando analisados em grupo, apresentam valores médios de excreção urinária de oxalato superiores aos valores observados em indivíduos não litiásicos. A análise individual dos dados pode mostrar uma considerável sobreposição entre os valores de oxalato urinário de indivíduos normais e aqueles observados em litiásicos (11,15,112). Observa-se, ainda, que um número considerável de litiásicos

apresenta excreção urinária de oxalato acima dos limites superiores da normalidade, embora em níveis inferiores aos considerados hiperoxalúricos (11,112). É muito interessante o achado de alguns autores, que demonstraram uma maior excreção urinária de oxalato em litiásicos portadores de litíase renal recorrente, se comparados com litiásicos com baixa recorrência, ou com não litiásicos, o que sugere uma correlação direta entre os níveis de oxalato urinário e a atividade da doença (11,15,18,112).

A elevação da excreção urinária de oxalato pode resultar de um aumento da produção endógena, ou de uma hiper-absorção intestinal do oxalato. Estes dois processos fisiopatológicos têm sido utilizados na classificação dos estados hiperoxalúricos, tanto hereditários como adquiridos (11,112).

O termo Hiperoxalúria Primária se refere a duas formas raras de doença genética, de transmissão provavelmente autossômica recessiva, que se caracterizam clinicamente pela presença de litíase renal recorrente por oxalato de cálcio, acompanhada de nefrocalcinose e oxalose (11,59,107,112). Os sintomas de litíase se apresentam precocemente, em geral em torno dos 2 aos 5 anos de idade. A doença costuma evoluir para insuficiência renal crônica, com uremia em torno da 2ª ou 3ª décadas de vida (11,112). A causa de dano renal é a deposição maciça e extensa de cristais de oxalato de cálcio envolvendo o interstício renal, a luz tubular e o sistema coletor urinário, mas que poupa o glomérulo (112). O mecanismo de lesão renal não é bem conhecido. Especula-se que a presença de cristais poderia desencadear uma reação inflamatória à semelhança do que ocorre com os cristais de urato de sódio na gota. A obstrução dos ductos coletores por cristais poderia levar a uma hidronefrose interna e conseqüente lesão dos nefrons drenados pelos respectivos ductos (11,18,112).

A Hiperoxalúria Primária costuma ser classificada nos tipos I e II de acordo com o defeito enzimático presente e o conseqüente padrão de excreção urinária de ácidos orgânicos (11,18,42,107).

Das causas de hiperoxalúria adquirida tem sido relatado, com alguma frequência, principalmente nos países de clima frio, a ingesta accidental ou não de etilenoglicol. Esta substância, usada com anticongelente, é metabolizada no fígado onde é rapidamente convertida a glicolaldeído e, daí, a ácido glicólico que por sua vez é metabolizado a oxalato (11,18,112). Quando a dose ingerida é grande o suficiente, se observa deposição maciça de oxalato de cálcio a nível dos túbulos renais e do interstício com desenvolvimento de insuficiência renal, que em geral é irreversível. Os achados de anatomia patológica são semelhantes aos observados na Hiperoxalúria Primária (18,112).

O uso de metoxifluorano também tem sido implicado no desenvolvimento de hiperoxalúria. Esta droga anestésica é metabolizada no fígado, onde é rapidamente convertida a etanolamida e daí a oxalato (18,112). Também nestes casos, doses excessivas levam a precipitação de oxalato de cálcio a nível dos túbulos renais e interstício com conseqüente dano tubular renal, hidronefrose intra-renal e nefrite intersticial. Como conseqüência das lesões predominantemente tubulares, se observa o desenvolvimento de insuficiência renal poliúrica (18,19).

Causas relativamente comuns de hiperoxalúria adquirida são as formas de hiperoxalúria entérica associada a alterações do trato gastrointestinal, por ressecção

intestinal, cirurgias de “*Bypass*” intestinal ou mesmo nas síndromes de má-absorção intestinal (4,11,15,25).

#### **1.4. HIPEROXALÚRIA ENTÉRICA**

A absorção intestinal de oxalato que, em condições normais, é reduzida, pode aumentar consideravelmente em presença de determinadas patologias intestinais, levando ao desenvolvimento de hiperoxalúria – as chamadas hiperoxalúrias “entéricas” ou absorptivas. Entre as patologias determinantes de hiperabsorção intestinal de oxalato encontramos pelo menos 4 situações já bem descritas e documentadas: (1) ressecção ileal; (2) cirurgias de “*bypass*” intestinal; (3) patologias intestinais que se acompanham de síndrome de má-absorção intestinal com desenvolvimento de esteatorréia importante; e, mais raramente, (4) ingestão excessiva de alimentos ricos em oxalato. O uso de fosfato de celulose para tratamento das hipercalcúrias também pode levar à hiperabsorção intestinal do oxalato (11,15,18,112).

Em 1971, Dowling, Rose e Sutor (31) descreveram pela primeira vez o achado de cálculos de oxalato e cristalúria em 11 pacientes submetidos à ressecção ileal por doença inflamatória, trombose mesentérica, ileite regional, volvo e tuberculose intestinal. A excreção urinária de oxalato, em oito destes pacientes, era superior a 90 mg/24h. Em 1972, Smith, Fromm e Hofmann (99) publicaram um relato de 7 pacientes (6 portadores de enterite regional e 1 com infarto mesentérico) portadores de cálculo renal e hiperoxalúria. Nos pacientes submetidos a cirurgias de “*bypass*” intestinal se observa o desenvolvimento de hiperoxalúria em um número significativo destes

pacientes (11,15,32,59,78). Na vigência destas alterações intestinais, a presença de ácidos graxos livres na luz intestinal possibilita a ligação destes ao cálcio. Desta forma, há menos disponibilidade de cálcio para ligação com o oxalato, que por sua vez passará a ligar-se preferencialmente ao sódio, formando oxalato de sódio, um composto bem mais solúvel e, portanto, melhor absorvido a nível intestinal (11,18,112). A presença de sais biliares e ácidos graxos a nível de colon parecem induzir alterações na mucosa local, o que poderia também favorecer a absorção de oxalato. Observa-se, então, que, nestes casos, o colon, que em condições normais não é o local de preferência para absorção do oxalato, passa a ser fundamental na absorção de oxalato e conseqüentemente na hiperoxalúria. Alguns estudos experimentais tem demonstrado que a colectomia previne o desenvolvimento de hiperoxalúria em animais previamente submetidos a ressecção intestinal (11,32,57,58,59,96,112). Estes achados evidenciam a importância da absorção intestinal, mais especificamente do colon, do oxalato nestas patologias (11,18,32,112).

Os pacientes portadores destas patologias intestinais, via de regra, cursam com diarréia e esteatorréia, costumam apresentar outros fatores de risco, além da hiperoxalúria, que também contribuem para a formação de cálculos renais. Em conseqüência disto, geralmente se observa uma diminuição do volume urinário, provavelmente secundária às perdas intestinais decorrentes da diarréia. Além disto, as perdas intestinais podem levar ao desenvolvimento de acidose e hipopotassemia, o que pode contribuir para a diminuição da excreção urinária de citrato (11,15,18,41).

Em presença de hiperoxalúria entérica, o tratamento indicado compreende, principalmente, uma dieta restrita em oxalato e gorduras e o uso de inibidores da

crystalização (11,15,18,41). Tem sido relatado que o controle da esteatorréia se acompanha de diminuição da absorção intestinal do oxalato e conseqüente diminuição da saturação urinária em relação ao oxalato. Também tem sido relatado bons resultados com o uso de suplementação oral de cálcio e também de colestiramina (11,15,18). O emprego de medidas gerais, tais como aumento da ingesta hídrica e uso de inibidores da cristalização (citrato e magnésio) também podem ser úteis no tratamento das hiperoxalúrias entéricas (5,7,17,62).

Portanto, o oxalato urinário pode ser o principal fator de saturação na litíase por oxalato de cálcio. Está aumentado em uma série de situações clínicas sendo um importante fator na litíase secundária a hiperoxalúria entérica. Nesta situação, também observamos uma significativa participação dos inibidores da cristalização urinária de oxalato de cálcio, particularmente o citrato e o magnésio. Associado a estas alterações é comum, nestes pacientes com ressecção intestinal, uma significativa redução do volume urinário em conseqüência de diarreia.

### **1.5. INIBIDORES DA CRISTALIZAÇÃO**

Inibidor da cristalização é qualquer substância capaz de bloquear, retardar ou reduzir um ou mais estágios da cristalização. Seria uma substância capaz de aumentar o nível de supersaturação necessária para a nucleação do cristal, inibir a nucleação heterogênea ou diminuir o crescimento e a agregação dos cristais (20,22,27).

Os inibidores da cristalização são substâncias que agem na superfície do cristal, interferindo com os sítios de crescimento ativo (18,80,82). Com a ligação do inibidor à superfície do cristal, há uma modificação da estrutura do inibidor, que fica então exposto, oferecendo poucas cargas para atrair outros íons, diminuindo assim a taxa de crescimento e de agregação (18,79).

Os principais inibidores da formação de cristais de fosfato e de oxalato de cálcio são o citrato, os glicosaminoglicanos, os glicopeptídeos, o pirofosfato, o magnésio, o zinco e o ácido ribonucléico (27,51,52,53).

Quase 50% da atividade inibitória total, para cálculos de fosfato de cálcio é atribuída ao citrato, 20% ao magnésio, 10% ao pirofosfato e somente 20% aos demais inibidores (27,53).

O efeito inibitório total da urina resulta, então, de um sistema inibitório global em que diferentes fatores contribuem para o resultado final (11,15,18,112).

## **1.6. CITRATO**

É o ácido orgânico mais abundante na urina, mesmo sendo excretado em quantidades pequenas. Origina-se de duas fontes: metabolismo celular, predominantemente, onde é um componente do Ciclo de Krebs e ingesta alimentar. Uma dieta normal contém, aproximadamente, 4 gramas de citrato. As suas fontes principais são o leite e derivados e as frutas cítricas (3,18,55,68). A utilização do citrato

ocorre principalmente no fígado e nos rins. Porção significativa do citrato plasmático e urinário encontra-se sob a forma de complexos com cálcio, magnésio e sódio. O osso é o maior reservatório de citrato, armazenando em torno de 90% da sua quantidade do organismo (18,55,68).

O citrato é filtrado livremente nos glomérulos e entra nas células tubulares renais através das membranas luminares, por reabsorção, e das membranas basolaterais, por transporte peritubular (48). A captação renal total de citrato é a soma destes dois mecanismos. Em humanos, 65 a 95% da carga filtrada é reabsorvida (11,18,55). O maior local de reabsorção do citrato é nos túbulos proximais, sendo caracterizado como um transporte dependente de sódio e de forças eletrogênicas (11,48). Localiza-se no pólo apical das células, de onde após a reabsorção, é metabolizado nas mitocôndrias (11,18,48). A reabsorção é um processo unidirecional, com pouca ou nenhuma secreção no túbulo luminal. A excreção urinária de citrato é de 10 a 35% da carga filtrada (7,27,48,75).

Os níveis mínimos de citrato urinário considerados normais variam de 200 a 322mg/ 24 horas (26,28). A média da excreção na população adulta normal é de 650 mg/ 24 horas (11,18,75).

A citratúria normal sofre influência de diversos fatores. O sexo feminino, as crianças e os idosos excretam mais citrato. A dieta vegetariana rica em cítricos aumenta a sua excreção e a dieta rica em proteína animal diminui o pH e o citrato urinário (18,27,75,85).

Os distúrbios ácido-básicos são os determinantes mais importantes da excreção urinária de citrato (18,79,80,100). A alcalose sistêmica ou uma sobrecarga de álcali aumenta o citrato urinário enquanto que a acidose sistêmica ou uma sobrecarga ácida o diminuem (7,16,20,27,100). As alterações do pH sistêmico alteram o pH intracelular, resultando em modificações no metabolismo do citrato nas células, levando a mudanças no padrão de reabsorção e excreção do citrato. Por isso, a alcalose metabólica sistêmica aumenta o pH intracelular e acumula citrato no citoplasma, o que diminui a sua reabsorção e aumenta a sua excreção. Mecanismo inverso ocorre na acidose metabólica sistêmica (7,19,38,49,80,100).

Com pH urinário de 6,5, o citrato apresenta-se na forma iônica ativa para complexar-se com íons cálcio (73) e outros íons como magnésio e sódio, sendo que até 50% do citrato urinário está provavelmente ligado ao cálcio (38,45,48,62,65,67).

A hipopotassemia diminui a excreção urinária de citrato e também bloqueia o efeito citratúrico da alcalose sistêmica (48,49). Estes efeitos podem ser secundários à diminuição do pH intracelular ou ao aumento da secreção de íons hidrogênio pela depleção de potássio (38). A hipomagnesemia causa acidose intracelular e conseqüente hipocitratúria (87). A calcitonina, o lítio, a vitamina D e o cálcio também aumentam a excreção urinária de citrato (28,90,93,100).

Excreção urinária diária de citrato inferior a 320 mg define o estado de hipocitratúria e traz um risco aumentado para a litíase urinária (68). A hipocitratúria ocorre em 19 a 63% dos pacientes litiásicos (18,64,107,110,114). Em muitas situações pode ser de causa idiopática (75). Causas importantes de hipocitratúria associadas com

litíase renal são o uso de acetazolamida, acidose tubular renal nas formas completa e incompleta, infecção urinária, hipocalcemia associada ou não ao uso de diuréticos, depleção de magnésio, síndrome de má-absorção intestinal, diarreia crônica e cistinúria (7,73,75,76). Os menores níveis de citrato urinário são encontrados nos casos de acidose tubular renal e hiperoxalúria entérica (61,73).

O citrato influencia o processo de cristalização de duas maneiras: pela formação de complexos com o cálcio iônico, diminuindo a sua concentração na urina; e pela inibição direta da cristalização de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio, impedindo o crescimento e a agregação destes cristais (3,6,7,28,36,38). Estudos prévios, mostraram que o citrato pode atuar como inibidor verdadeiro, ligando-se à superfície dos cristais, assim modificando o seu tamanho e a sua forma (34,38).

Ele também aumenta o pH urinário, o que solubiliza o ácido úrico; com isso, diminui a recorrência de cálculos de ácido úrico e previne a nucleação heterogênea de oxalato de cálcio sobre estes cristais (36,38,43,49,54).

Há descrição de formação de complexos entre o citrato e íons metálicos - ferro, cromo e alumínio, que inibiriam fortemente o crescimento de cristais de fosfato de cálcio, mesmo dentro das células, prevenindo assim, o processo de nefrocalcinose (16,30,36,57,81,87).

O tratamento da hipocitraturia se baseia no bloqueio de reabsorção tubular de citrato, que ocorre secundariamente à alcalinização do líquido extra-celular e das células corticais do rim, podendo ser obtido com a administração de qualquer álcali (18).

Sakhaee e colaboradores (90), em estudo recente, mostraram que a administração de ácido cítrico aumenta modestamente a excreção urinária de citrato sem alterar o equilíbrio ácido-base. Com isso, sugerem que a ação citraturica do citrato de potássio se dá, principalmente, pela administração do álcali, sendo pequena a participação do citrato absorvido no intestino(16,80,81).

A correção da hipocitratúria se faz, preferencialmente, com o uso de citrato de potássio, pois além de ter a ação alcalinizante necessária, também promove um aumento da depuração renal de citrato, sem alterar o seu nível sérico (57,62,75,80,85). A suplementação tanto de citrato de potássio como de citrato de sódio aumenta o pH e o citrato urinário, porém o último não diminui significativamente o cálcio urinário, ao contrário do primeiro (20,29,31,50). Isto ocorre, porque o efeito hipocalciúrico do álcali é atenuado pela diminuição da reabsorção renal do cálcio secundária à sobrecarga de sódio (18,73,85,103).

A dose recomendada de citrato de potássio é em torno de 1 mEq/Kg/dia em 3 a 4 doses, de modo a aumentar o pH urinário acima de 6 (36,43,60,67,68).

A administração de citrato geralmente apresenta efeitos colaterais (14,32,60). Estes são de pequena intensidade e de origem digestiva, como dor epigástrica, náuseas, vômitos e diarreia (18,79,80,81). Há casos descritos de arritmia cardíaca e de hipercalemia pelo uso de citrato de potássio (14). Ele não deve ser administrado em conjunto com o alumínio, pois este tem a sua absorção intestinal aumentada e efeitos tóxicos potencialmente mais graves (14,31,79).

## 1.7. PIROFOSFATO

O pirofosfato é produzido intracelularmente através de uma série de reações, sendo a mais típica, a sua remoção de um nucleotídeo trifosfatado (11,88). A principal via de degradação é a hidrólise por pirofosfatases (17,18,19,88). A excreção urinária normal de pirofosfato varia de 10 a 60 micromoles, em 24 horas (28,39,88).

A administração de pirofosfato por via oral não é eficaz para aumentar os seus níveis urinários, pois antes sofre degradação pelas pirofosfatases intestinais, o que não ocorre com a preparação de ortofosfato neutro (18,39,52,88,89). Sabe-se que a dieta rica em fosfato é importante fonte para a síntese endógena de pirofosfato. Existe uma correlação positiva entre o ortofosfato e o pirofosfato na urina. Provavelmente ocorra uma transformação renal de ortofosfato em pirofosfato (11,15,18,28). Os pacientes formadores de cálculos poderiam apresentar, entre outros fatores, uma deficiência deste mecanismo de transformação a nível renal (10,18,33).

A ação do pirofosfato não está totalmente esclarecida. Ele aumenta a solubilidade do cálcio, dificultando a formação de precipitados com o oxalato ou com o fosfato (10,28). Bloqueia a nucleação e o crescimento de cristais, após sua ligação com a superfície de crescimento ativo (18,23,28). Estudos mostram que o pirofosfato é mais ativo na diminuição da nucleação do que sobre o crescimento e agregação dos cristais (28,39).

O seu efeito inibitório também pode ser atribuído ao aumento do pH urinário, com conseqüente aumento do citrato urinário (28,39,79,80,81,82).

Há evidências de que o ortofosfato formaria no intestino sais de fosfato de cálcio, o que diminuiria a absorção de cálcio. Todavia, estudos experimentais sugeriram que este efeito é mínimo (7,10,23,32,39).

A suplementação de fosfato, para alguns autores, funcionaria como tampão para a acidez urinária, preservando o fosfato ósseo e limitando a reabsorção óssea, com conseqüente diminuição da liberação de cálcio para a circulação e para a urina. Para outros, aumentaria a reabsorção tubular de cálcio (7,10,23,39).

O tratamento com ortofosfato diminui o cálcio urinário em até 50% nos pacientes hipercalcêmicos (10,23,39). O uso do ortofosfato tem um efeito colateral freqüente que é a diarreia com desconforto abdominal secundária à hiperosmolaridade intestinal, a qual induz, principalmente, em doses altas (7,23). Há descrição de hiperfosfatemia transitória acompanhando este tratamento (10,23,39).

A preparação de ortofosfato usada clinicamente é uma mistura de 350 mg de fosfato de sódio e 150 mg de fosfato de potássio, de maneira a obter um pH próximo da neutralidade (10,23).

## 1.8. MAGNÉSIO

O magnésio é um cátion basicamente intracelular. A sua regulação no líquido extracelular depende de uma mobilização a partir dos ossos e dos tecidos. Em torno de 55% do magnésio circula no plasma na forma de íon livre, 30% ligado a proteínas e 15% complexado (7,11,18). É filtrado e quase totalmente reabsorvido pelos túbulos renais, principalmente alça de Henle ascendente (50-60%) e túbulo proximal (20-30%), sendo somente 5% excretado na urina, o que varia de 4 a 6 mmol por dia. A reabsorção tubular de magnésio ocorre paralelamente à do cálcio e à do sódio, o que se explica através de uma reabsorção tubular competitiva destes íons, principalmente ao nível da alça de Henle ascendente (28,83,87).

A excreção de magnésio é influenciada por diversos fatores. O paratormônio produz uma diminuição deste íon na urina, a depleção de fosfato e a acidose aguda o aumentam significativamente. A absorção intestinal deste inibidor está reduzida em estados de má-absorção, o que leva a uma diminuição do magnésio urinário (66,83,87).

O mecanismo protetor do magnésio se faz, principalmente, através da formação de complexos solúveis com o oxalato, diminuindo assim a supersaturação de oxalato de cálcio (18,20,50). Poderia também ter atividade inibitória sobre a nucleação e crescimento de cristais de oxalato de cálcio (18). Parece também estar envolvido na inibição da precipitação e da cristalização de fosfato de cálcio (18,19). O magnésio seria incorporado na estrutura molecular dos cristais de fosfato de cálcio, levando à formação de pequenas partículas solúveis (18,19,20).

Estudo realizado por Lindberg, Harvey e Pak (67) mostraram que o uso de sais de magnésio com as refeições, diminui significativamente o oxalato urinário e a saturação de oxalato de cálcio. Este fato sugere que há ligação do oxalato com o magnésio também a nível intestinal, o que facilitaria o seu efeito com administração junto às refeições.

A suplementação de magnésio pode prevenir a nefrocalcinose, através de uma interação com as membranas celulares, diminuindo a ligação dos cristais com o epitélio tubular. Sugere-se que o uso de sais de magnésio seria capaz de aumentar o magnésio, o pH e o citrato urinários (28,67).

Há divergências na literatura quanto à preparação de magnésio a ser utilizada. Tiselius (104) mostrou que a excreção de magnésio aumenta significativamente com o uso de óxido de magnésio. Nos casos de diarreia crônica com hipomagnesemia por má-absorção, utiliza-se hidróxido de magnésio 100 mg 2 vezes ao dia (18,38).

A litíase renal é uma doença multifatorial onde vários processos estão envolvidos. A complexidade desta doença passa pelas substâncias que favorecem a cristalização de sais na urina supersaturada, como por exemplo, o cálcio e, o oxalato, e substâncias normalmente existentes na urina que impedem esta cristalização, como o citrato e o magnésio, entre outras. A litíase renal também está associada a uma série de doenças endócrinas como o hiperparatireoidismo, o hipertireoidismo e acromegalia. Nas últimas décadas, têm sido descrito um aumento na frequência de litíase por oxalato de cálcio, em pacientes com doenças inflamatórias crônicas e naqueles com ressecção intestinal, de intestino delgado (47,56,106). Nestes casos, ocorre aumento na absorção intestinal de oxalato com conseqüente supersaturação urinária, para o oxalato de cálcio,

precipitação e formação de cálculos renais. Nesta situação, também observamos uma significativa participação dos inibidores da cristalização urinária do oxalato de cálcio, particularmente o citrato e o magnésio (11,113). Associado a estas alterações é comum, nestes pacientes com ressecção intestinal, uma significativa redução do volume urinário em consequência de diarreia (11,32).

Portanto, foi nosso principal objetivo acompanhar um grupo de pacientes submetidos à ressecção parcial do intestino delgado avaliando a prevalência e a incidência de litíase do trato urinário e as alterações metabólicas destes pacientes, ao longo de alguns anos.

## **2. OBJETIVOS**

### **Geral:**

1. Avaliar a prevalência e a incidência de litíase renal em pacientes submetidos a ressecção parcial do intestino delgado.

### **Específicos:**

1. Avaliação da excreção de oxalato urinário em pacientes submetidos a ressecção intestinal, portadores ou não de litíase renal.
2. Avaliação dos inibidores da cristalização de oxalato de cálcio, citrato e magnésio, na urina de pacientes submetidos a ressecção intestinal, portadores ou não de litíase renal.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo transversal de prevalência e incidência de litíase renal em pacientes submetidos à ressecção intestinal, observacional e contemporâneo.

Os pacientes incluídos foram aqueles submetidos a ressecção intestinal, com uma extensão maior do que 30 cm de intestino delgado, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1986 a 1994. Foram acompanhados até janeiro de 1997 sendo submetidos à avaliação clínica e laboratorial periódica durante este período.

Os pacientes, em número de 40, foram divididos em dois grupos: Grupo 1 constituído daqueles que não formaram cálculo renal e o Grupo 2, pacientes que desenvolveram um ou mais cálculos renais durante o período de observação.

Todos os indivíduos foram submetidos a uma entrevista inicial, realizada através do preenchimento de um formulário pré-elaborado. Este formulário contém dados de identificação do paciente, história completa (atual e pregressa) de sua doença intestinal e formação de cálculos renais, (formulário em anexo).

Na história pregressa foi dada ênfase à idade de início da doença (ocasião em que o diagnóstico de litíase renal foi firmado pela primeira vez), a duração da doença, ao número de cálculos formados e/ou eliminados. Todos os pacientes foram submetidos

a uma avaliação radiológica e/ou ecográfica do trato urinário no dia ou próximo ao dia em que foram submetidos a cirurgia abdominal para ressecção intestinal. Somente os pacientes sem história de litíase e não portadores de litíase no momento da cirurgia, foram incluídos.

Após um mínimo de um ano da cirurgia, os pacientes foram avaliados por exames radiográficos e de laboratório.

A avaliação laboratorial constou dos seguintes exames:

- EQU
- Urocultura
- Dosagens em urina de 24 horas de cálcio, fósforo, ácido úrico, creatinina, citrato, magnésio, oxalato, sódio e volume urinário.
- Dosagens plasmáticas de cálcio, fósforo, ácido úrico, uréia, creatinina e  $\text{CO}_2$ .
- Teste qualitativo para cistinúria.

Os princípios gerais dos métodos utilizados foram os seguintes:

#### Exame Qualitativo de Urina

Foi realizado de rotina, o exame do sedimento urinário, onde foi valorizada a celularidade (leucócitos e hemácias) e a presença de cilindros, bem como a presença de proteinúria, glicosúria e cetonúria.







horas em homens e 250 mg/ 24 horas em mulheres, de acordo com os critérios propostos por vários autores (68).

### **3.2.2. Hiperuricosúria**

Foram considerados hiperuricosúricos aqueles pacientes cuja excreção urinária de ácido úrico foi superior a 800 mg/ 24 horas, se homens, ou superior a 750 mg / 25 horas, se mulheres (68).

### **3.2.3. Hiperossalúria**

Foram considerados hiperossalúricos aqueles pacientes cuja excreção urinária de oxalato foi igual ou superior a 50 mg/ 24 horas (68).

## **3.3. AVALIAÇÃO DOS CÁLCULOS**

Análise Cristalográfica: a análise cristalográfica tem como objetivo a determinação semi-quantitativa dos constituintes mineralógicos dos cálculos urinários, através da técnica de microscopia e de difratometria de raio-X.

A análise microscópica foi realizada por meio de um microscópio com dispositivo de polarização (microscópio Petrográfico) e platina rotativa de 360°, sendo o material analisado comparativamente em meios de imersão com diferentes índices de refração.

A difratometria de raio-X foi realizada através do método do pó. Este método baseia-se na pulverização do material, que após é submetido a um bombardeio de raio X. O espectro resultante é registrado em um detector. Posteriormente, faz-se a análise dos picos característicos de cada espécie mineral.

### **3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa EPIINFO-6.0. Os dados são apresentados como média e erro padrão. Para as comparações entre os grupos de pacientes não formadores e formadores de cálculo renal, grupo 1 e grupo 2 respectivamente, foi utilizado o teste “t” de Student para os dados com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para os dados de distribuição não paramétrica. O nível de significância adotado foi 5% ( $\alpha = 0,05$ ).

## 4. RESULTADOS

Foram estudados e acompanhados 40 pacientes, sendo 20 homens e 20 mulheres, sem história prévia de litíase renal que se submeteram a ressecção intestinal, intestino delgado, por isquemia, infecção ou traumatismo abdominal por um período médio de seis anos. Neste período, podemos observar que um número significativo de pacientes, 7 de 40, desenvolveram pelo menos um cálculo renal, correspondendo a 17,5% da população estudada, com uma incidência de 3,12 casos por 100 pessoas/ano.

Procurando estudar as diferenças entre os pacientes formadores de cálculos e os que não formaram nenhum cálculo renal durante o período de observação, decidimos dividir estes pacientes em dois grupos: o grupo 1, constituído dos pacientes que não desenvolveram cálculo renal e o grupo 2, dos pacientes com formação de pelo menos um cálculo renal.

O grupo 1, formado por 33 pacientes (17 mulheres e 16 homens), não desenvolveu cálculo renal durante o período de observação de  $6,2 \pm 2,11$  anos. O grupo 2, com 7 pacientes (3 mulheres e 4 homens), desenvolveu um ou mais cálculos durante o período de observação que foi de  $7,4 \pm 3,77$  anos. Embora o período de observação dos

pacientes do grupo 2 tenha sido um pouco maior do que os pacientes do grupo 1, não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

O grupo1 é constituído de uma grande maioria de pacientes da raça branca 29 (87,9%), sendo 2 (6,1%) pretos e 2 (6,1%) mistos. Da mesma forma encontramos dados semelhantes no grupo 2, tabela 1.

**TABELA 1**

**Características gerais dos pacientes submetidos a ressecção intestinal, grupo1 (sem litíase) e grupo 2 (com litíase renal)**

| <b>Características</b> | <b>Grupo1(n=33)</b> | <b>Grupo2(n=7)</b> |
|------------------------|---------------------|--------------------|
| <b>Sexo</b>            |                     |                    |
| Masculino              | 17                  | 4                  |
| Feminino               | 16                  | 3                  |
| <b>Cor</b>             |                     |                    |
| Branco                 | 29(87,9%)           | 6(85,7%)           |
| Preto                  | 2(6,1%)             | 0                  |
| Misto                  | 2(6,1%)             | 1(14,3%)           |

A idade dos pacientes em ambos os grupos foi semelhante, sendo de  $52\pm 3,0$  anos no grupo 1 e  $53\pm 7,4$  anos do grupo 2, tabela 2. A extensão da ressecção intestinal foi maior no grupo de pacientes com litíase renal,  $148\pm 95,2$  centímetros comparada com o grupo sem litíase renal,  $54\pm 5,0$  centímetros,  $p=0,719$ . A maior extensão observada no grupo 2, com litíase renal, se deveu a grande ressecção sofrida por uma das pacientes que retirou 668 cm de jejuno e íleo determinando um grande desvio padrão. Provavelmente devido a isto, e pelo número pequeno de pacientes deste grupo, não foi possível verificar qualquer diferença estatística entre os grupos, tabela 2.

A avaliação metabólica destes pacientes foi realizada após a cirurgia de ressecção intestinal, em média,  $3,65\pm 2,10$  anos no grupo 1 e  $5,7\pm 3,81$  anos no grupo 2,  $p=0,327$ , tabela 2.

**TABELA 2**

**Distribuição da idade, tempo e extensão da ressecção intestinal dos pacientes, Grupo 1 (sem cálculo) e Grupo 2 (formador de cálculo renal)**

| <b>Variável</b>                            | <b>Grupo 1(n=33)</b> | <b>Grupo 2(n=7)</b> | <b>P</b> |
|--------------------------------------------|----------------------|---------------------|----------|
| Idade (anos)                               | $52\pm 3,0^*$        | $53\pm 7,4$         | 0,915    |
| Ressecção intestinal                       |                      |                     |          |
| Extensão(cm)                               | $54\pm 5,0$          | $148\pm 95,2$       | 0,719    |
| Tempo decorrido da<br>cirurgia e avaliação |                      |                     |          |
| Metabólica(anos<br>)                       | $3,65\pm 2,10$       | $5,7\pm 3,81$       | 0,327    |

\* Média  $\pm$  Erro padrão

O tempo decorrido para o desenvolvimento de litíase renal após a ressecção intestinal nos pacientes do grupo 2 foi, em média, de 4,37 anos. Interessante é o fato do aparecimento de litíase renal em uma das pacientes apenas 14 meses após a cirurgia. Esta paciente foi a que teve a maior extensão de intestino ressecado, mais de 6 metros, e também apresentou um grande número de evacuações diarréicas: 5 a 15 evacuações por dia. Teve recorrência da litíase com formação de, pelo menos, quatro cálculos em seis anos de evolução.

A avaliação metabólica destes pacientes, realizada através da dosagem de vários parâmetros séricos e urinários, mostraram algumas diferenças.

Todos os pacientes apresentavam função renal normal com níveis de creatinina de  $1,0 \pm 0,09$  mg/dl no grupo I e  $0,9 \pm 0,05$  no grupo 2, não havendo diferenças entre os dois grupos. Os exames comuns de urina dos pacientes também foram normais e as uroculturas negativas. Da mesma forma, os valores séricos de uréia, ácido úrico, fósforo e  $\text{CO}_2$  total foram semelhantes em ambos os grupos, tabela 3.

O cálcio sérico no grupo 1 foi de  $8,7 \pm 0,25$  mg/dl sendo significativamente menor do que no grupo 2, de  $9,7 \pm 0,18$  mg/dl. Embora tenhamos encontrado uma diferença estatisticamente significativa nos resultados, não acreditamos que isto tenha alguma importância biológica já que os valores ainda estavam dentro da faixa de normalidade e os pacientes eram assintomáticos. Nenhum paciente apresentou hipercalcemia. Da mesma forma em relação ao sódio plasmático que foi de  $144 \pm 1,5$  mEq/L no grupo de pacientes sem formação de cálculo, comparado com  $139 \pm 2,7$  mEq/L nos pacientes com formação de cálculo renal, tabela 3.

TABELA 3

**Determinação de parâmetros bioquímicos no sangue dos pacientes submetidos a ressecção intestinal, Grupo 1 (sem litíase) e Grupo 2 (com litíase)**

| Variáveis          | Grupo 1(n=33) | Grupo2(n=7)  | P     |
|--------------------|---------------|--------------|-------|
| Creatinina(mg/dl)  | 1,0 ± 0,09*   | 0,9 ± 0,05   | 0,669 |
| Uréia(mg/dl)       | 36,2 ± 3,21   | 34,6 ± 2,49  | 0,643 |
| Ácido Úrico(mg/dl) | 4,5 ± 0,23    | 5,9 ± 0,97   | 0,158 |
| Cálcio(mg/dl)      | 8,7 ± 0,25    | 9,7 ± 0,18   | 0,025 |
| Fósforo(mg/dl)     | 3,6 ± 0,12    | 3,7 ± 0,31   | 0,806 |
| Albumina(g/dl)     | 4,1 ± 0,10    | 4,1 ± 0,0,22 | 0,971 |
| CO2 total(mEq/L)   | 23,1 ± 0,70   | 21,3 ± 3,47  | 0,970 |
| Sódio(mEq/L)       | 144 ± 1,45    | 139 ± 2,71   | 0,020 |

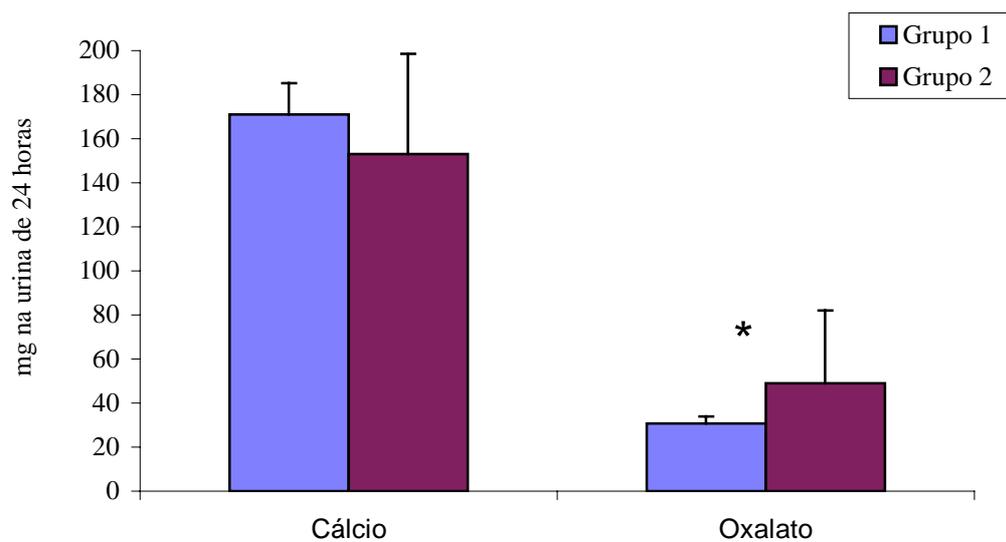
\* Média ± Erro Padrão

O volume urinário nos pacientes sem formação de cálculo, grupo 1, foi maior do que nos pacientes com litíase renal, embora não tendo diferença estatisticamente significativa, 1570±111ml/24h no grupo 1 e 1199±305ml/24h no grupo 2, p=0,121, tabela 4.

A avaliação de parâmetros urinários evidenciou uma creatinina, fósforo, sódio e ácido úrico semelhante nos dois grupos de pacientes, tabela 4.

A excreção de cálcio na urina de 24 horas foi de 171,4±14,1mg nos pacientes do grupo 1, não formadores de cálculo renal, e de 153,6±45,6mg nos pacientes do grupo 2, formadores de cálculos renais, p=0,581, figura 1.

O oxalato urinário, em média, foi maior no grupo de pacientes com litíase renal de  $30,6 \pm 3,4$  mg/24h no grupo 1 e  $49,2 \pm 23,8$  no grupo 2,  $p=0,004$ , tabela 4 e figura 1.



\*  $p < 0,05$

Figura 1: Valores de cálcio e oxalato na urina de 24 horas de pacientes sem litíase renal (Grupo 1) e com litíase renal (Grupo 2)

Os dados individuais do oxalato urinário, em urina de 24 horas, podem ser vistos na figura 2, abaixo.

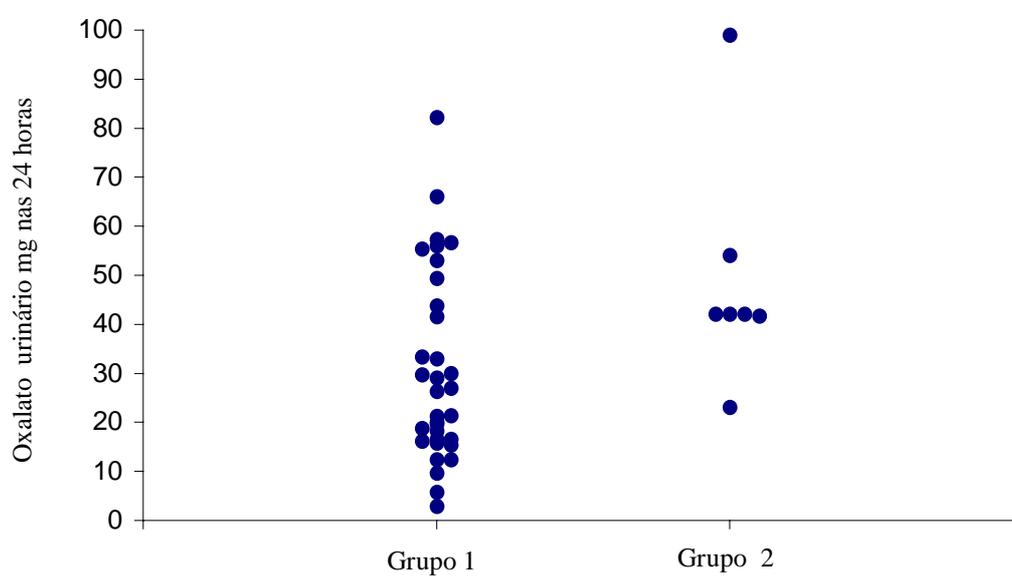


Figura 2: Valores individuais de oxalato na urina de 24 horas de pacientes não formadores de cálculos renais (Grupo 1) e nos formadores de cálculos renais (Grupo 2).

A determinação dos inibidores da cristalização de cálcio, na urina, como o magnésio e o citrato, em média, foram menores no grupo de pacientes formadores de cálculos. O citrato foi de  $404,8 \pm 49,7$  mg/24h no grupo 1 e  $265,9 \pm 55,8$  mg/24h no grupo 2,  $p=0,278$ , tabela 4.

**TABELA 4**  
**Dosagens de parâmetros urinários de pacientes com ressecção intestinal não formadores de cálculo renal (grupo 1) e os formadores de cálculos( grupo 2)**

| <b>Variável</b>     | <b>Grupo 1</b> | <b>Grupo 2</b> | <b>P</b> |
|---------------------|----------------|----------------|----------|
| Volume(ml/24h)      | 1570 ± 111*    | 1199 ± 305     | 0,121    |
| Cálcio (mg/24h)     | 171,4 ± 14,1   | 153,6 ± 45,6   | 0,581    |
| Fósforo (mg/24h)    | 656,8 ± 51,9   | 695,1 ± 335,9  | 0,116    |
| Sódio (mEq/24h)     | 192,9 ± 18,6   | 159,4 ± 45,3   | 0,362    |
| Ácido úrico(mg/24h) | 394,8 ± 46,9   | 313,4 ± 149,1  | 0,182    |
| Oxalato (mg/24h)    | 30,6 ± 3,4     | 49,2 ± 23,8    | 0,004    |
| Citrato (mg/24h)    | 404,8 ± 49,7   | 265,9 ± 55,8   | 0,278    |
| Magnésio (mg/24h)   | 94,9 ± 8,5     | 54,5 ± 17,9    | 0,028    |
| Creatinina (mg/24h) | 1213,3 ± 93,1  | 868,0 ± 125,2  | 0,123    |

\*Média±ErroPadrão

O magnésio encontrado na urina de 24 horas, em média, foi de  $94,9 \pm 8,5$  mg no grupo 1 e  $54,5 \pm 17,9$  mg/24h no grupo 2,  $p=0,028$ , tabela 4 e figura 3, abaixo.

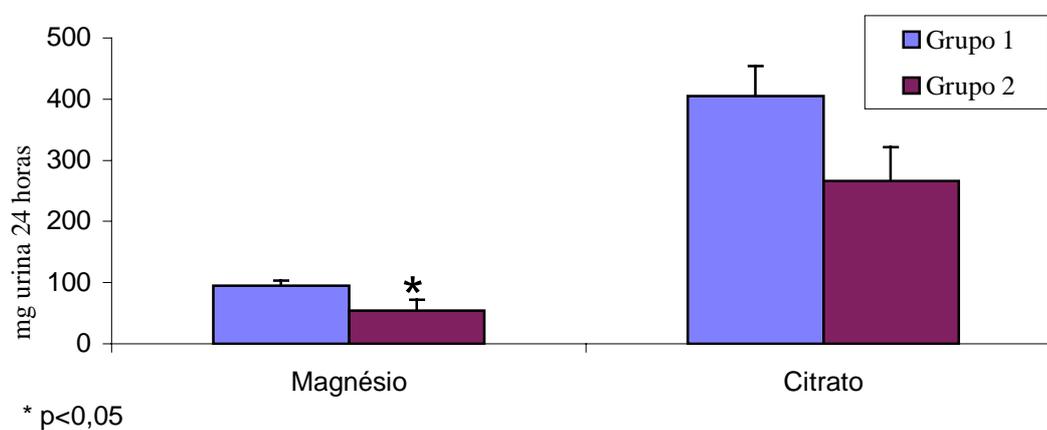


Figura 3: Valores médios de magnésio e citrato na urina de 24 horas de pacientes sem litíase renal (grupo 1) e com litíase renal (grupo 2)

Os dados individuais do magnésio urinário, em urina de 24 horas, podem ser observado na figura 4, abaixo.

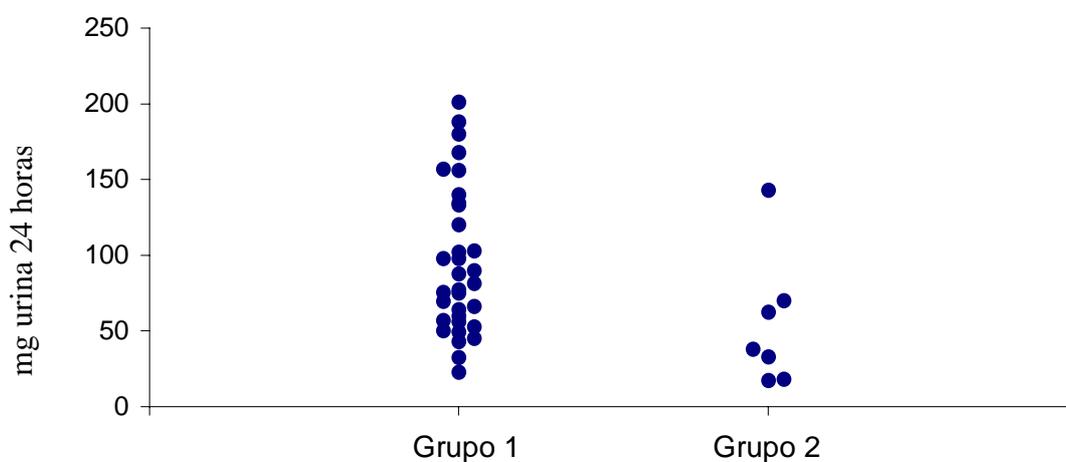


Figura 4: Valores individuais de magnésio na urina de 24 horas de pacientes sem litíase renal (Grupo 1) e com litíase renal (Grupo 2)

Utilizando-se os parâmetros urinários para identificar os pacientes com alterações metabólicas foi possível verificar que 5 (15%) pacientes do grupo 1 e 1 (14%) paciente do grupo 2 não apresentaram nenhuma alteração metabólica. Hipercalciúria foi identificada em 4 (12%) pacientes do grupo 1 e em 1 (14%) paciente do grupo 2, tabela 5. Hiperuricosúria foi observada em 1 (3%) paciente no grupo 1 e 1 (14%) paciente no grupo 2, tabela 5. A hiperoxalúria definida como uma excreção de oxalato maior do que 50mg na urina de 24 horas foi encontrada em 7 (21%) pacientes do grupo 1 e 2 (29%) do grupo 2, tabela 5. A hipocitraturia foi encontrado em 12 (36%)

pacientes do grupo 1 e em 5(71%) pacientes do grupo 2, tabela 5. Volume urinário abaixo de 1000ml nas 24 horas, também considerado fator de risco relevante na precipitação de oxalato de cálcio na urina, foi encontrado em 4(12%) pacientes no grupo 1 e em 1(14%) paciente no grupo 2, tabela 5.

**TABELA 5**

**Alterações metabólicas nos pacientes submetidos a ressecção intestinal, grupo 1 (sem formação de cálculo renal) e grupo 2 (com litíase renal)**

| <b>Alteração metabólica</b> | <b>Grupo1(n=33)</b> | <b>Grupo 2(n=7)</b> |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|
| Hipercalcúria               | 4 (12%)             | 1 (14%)             |
| Hiperuricosúria             | 1 (3%)              | 1 (14%)             |
| Hiperoxalúria               | 7 (21%)             | 2 (29%)             |
| Hipocitraturia              | 12 (36%)            | 5 (71%)             |
| Volume urina <1000ml/dia    | 4 (12%)             | 1 (14%)             |

A avaliação cristalográfica de um dos quatro cálculos eliminados pela paciente com ressecção extensa do intestino delgado e íleo mostrou ser constituído de oxalato de cálcio tanto no núcleo de crescimento como no corpo do cálculo, figura 5.

Figura 5: Um dos cálculos eliminado pela paciente com ressecção de 600cm de intestino delgado. Esta paciente era portadora de hiperoxalúria (oxalato urinário de 99mg/24 horas), hipocitratúria (Citrato urinário 96 mg/24 horas) e hipercalcúria (cálcio urinário de 292mg/24 horas). A análise cristalográfica do cálculo mostrou ser constituído de oxalato de cálcio. Tamanho do cálculo é de aproximadamente 4,5 cm.

A ampliação da foto é de 25X

## 5. DISCUSSÃO

Cálculos urinários são concreções anormais que ocorrem nos rins, ureteres ou bexiga, constituídos de componentes cristalinos e matriz orgânica.

A formação de cálculos no trato urinário é multifatorial e está relacionada a causas metabólicas, infecciosas, anatômicas e idiopáticas (18,42,64).

A prevalência de litíase renal é alta na população de uma maneira geral. Varia de região para região e entre as várias populações. Dados de países europeus, como Portugal e França, tem mostrado uma prevalência de litíase renal ente 3,3 a 7,2% da população (12,86) e uma incidência anual de 3,6 novos pacientes para cada 10.000 habitantes (12). Incidência maior tem sido divulgada nos Estados Unidos e Venezuela, 1 a 4 por 1.000 habitantes (110). No Brasil não dispomos de dados estatísticos da prevalência ou incidência de litíase renal, na população em geral, mas estima-se que não devam ser muito diferente dos encontrados nos países ocidentais (97).

A ocorrência de nefrolitíase como uma complicação de doença intestinal, com ou sem ressecção de parte do intestino, foi descrito no início da década de 1940, quando Lindahl e Bargaen (66) relataram seis casos de colite ulcerativa com ressecção ileal complicada com nefrolitíase. Em 1968, Gelzayd et al (41) revizaram 885 casos de doença intestinal inflamatória e calcularam uma prevalência de 7,2% de nefrolitíase

nesta população. Em 1970 Smith et al. (98) relataram hiperoxalúria e nefrolitíase em dois pacientes com ressecção prévia do intestino delgado. Desde aquela época outras doenças crônicas do trato gastrointestinal nas quais má-absorção ocorre, incluindo doença inflamatória crônica intestinal, pancreatite crônica e “*bypass*” jejunoileal, têm também sido ligadas a formação de cálculos de oxalato de cálcio(32,56,98,99). Na nossa casuística, de pacientes submetidos à ressecção intestinal, observamos a presença de litíase do trato urinário em 7 pacientes de 40 indivíduos estudados. Isto correspondeu a uma alta prevalência: 17,5% da população em estudo e também de significativa incidência de 3,12 casos por 100 pessoas/ano. A litíase ocorreu precocemente em uma paciente com ressecção maciça do intestino delgado, após 14 meses da cirurgia. Portanto, estes índices muito elevados de litíase, nesta população, refletem uma condição básica e nova determinada pela ressecção intestinal, predispondo à formação de cálculos renais, já que nenhum dos pacientes era portador de litíase renal prévia à cirurgia de ressecção intestinal. A história de ausência de litíase prévia à cirurgia e a realização de exames radiológicos e ecográficos no pré ou no pós operatório imediato, excluíram a possibilidade de cálculos renais, mesmo os assintomáticos nestes pacientes.

A litíase renal atinge pacientes jovens na sua fase mais produtiva. Estudo realizado recentemente em nosso meio mostrou que 63% dos pacientes acometidos pertenciam ao sexo masculino e 37% ao sexo feminino, com idade média de 39 anos (42). Na população estudada por nós, encontramos uma idade média muito maior do que a esperada para pacientes com litíase renal idiopática. A razão desta diferença se deve ao fato destes pacientes desenvolverem litíase renal em conseqüência de uma

ressecção intestinal por razões de isquemia, tumor ou traumatismo e esta população por suas características próprias são de maior idade.

A litíase renal afeta predominantemente pessoas da raça branca sendo este também um achado nos pacientes portadores de litíase, nesta pequena série de pacientes por nós avaliada, onde 6 de 7 pacientes, 85,7% eram brancos, tabela 1.

Fatores dietéticos estão fortemente associados com a formação de litíase no trato urinário (44,55,63,68). O consumo de grande quantidade de proteínas, especialmente de origem animal, eleva a excreção de vários constituintes litogênicos especialmente de cálcio e oxalato levando à formação de litíase renal (7,44,55,63,68). Isto é importante porque desnutrição poderia estar associado com uma menor formação de cálculos renais. Isto deve ser considerado nos pacientes por nós estudados já que foram submetidos a cirurgia intestinal, e má nutrição poderia ser um fator para a não formação de litíase renal. No entanto, nossos pacientes não eram desnutridos e isto pode ser observado, pelo menos, em parte, considerando os valores de albumina sérica que foram normais e semelhantes nos pacientes que desenvolveram ou não litíase renal.

Um dos problemas mais importantes e graves da litíase renal é a sua alta taxa de recorrência. Aproximadamente 60% dos pacientes que apresentaram um episódio de cólica renal, repetirão um novo episódio nos próximos 5 a 10 anos (18,33). De fato, encontramos uma alta taxa de recorrência em uma de nossas pacientes que apresentou uma média de quase um cálculo por ano. Vale lembrar que esta paciente teve uma importante ressecção intestinal apresentando várias alterações metabólicas associadas. Além disto, foi a paciente com os maiores níveis de oxalato na urina, 99mg/24h. Sutton

e Walker (101), definem hiperoxalúria severa como aqueles pacientes com excreção urinária, na urina de 24 horas, maior do que 90mg e chamam a atenção para a maior frequência e maior gravidade da litíase renal nesta população. Os outros pacientes não apresentaram recorrência da litíase provavelmente por alterações metabólicas menos significativas ou pelo tempo de observação ainda não muito extenso, em média de 6 anos. Provavelmente, com o acompanhamento por um tempo mais prolongado seria possível a observação de uma maior recorrência da litíase, nestes pacientes.

Devido à alta prevalência e à grande morbidade da litíase renal, é de fundamental importância o conhecimento da sua fisiopatologia no sentido de se tratar as alterações metabólicas encontradas, reduzindo a recorrência desta patologia.

O cálculo renal se forma através da cristalização inicial de um núcleo em um ambiente de urina supersaturada, com posterior crescimento e formação de cálculo macroscópico (17,18,19,20,22).

As teorias mais conhecidas para explicar a patogênese da litíase renal são a teoria da matriz, a da precipitação-cristalização e a dos inibidores da cristalização (18,20,21,22,70). Certamente, a teoria de maior suporte experimental é a da precipitação-cristalização, baseada nos princípios físico-químicos de formação dos cálculos(20,21,22,70).

O processo de formação do cálculo urinário é contínuo, com diferentes estágios influenciados por várias substâncias e condições da urina. É constituído pelas fases de nucleação, crescimento e agregação de cristais (18,21,22). A primeira condição para a

formação de um cristal é a supersaturação urinária de uma determinada substância (18,20,21,22,70).

Os íons, quando em concentrações elevadas em uma solução, tendem a se agrupar através de suas cargas formando cristais. Estes, por sua vez, se atraem e passam a formar agregados de cristais, que progressivamente crescem até a formação de uma fase sólida(18,21,22). Com o crescimento posterior e ligação a proteínas urinárias, originam-se os cálculos. A este processo chamamos nucleação homogênea, a qual é dependente de supersaturação urinária para determinados íons(21,22).

Em todas as situações clínicas onde ocorre a supersaturação de oxalato de cálcio, observamos um aumento no risco de litíase urinária, como na hipercalcúria, hiperoxalúria, hiperparatireoidismo, acidose tubular renal, sarcoidose, intoxicação por vitamina D, hipocitraturia, baixo volume urinário , doenças intestinais e ressecção intestinal (2,8,24,102,107).

A supersaturação por cristais de estruvita somente ocorre quando a urina está infectada por microrganismos produtores de urease (18). Esta enzima hidrolisa a uréia e forma amônio, aumentando o pH urinário, com o aumento concomitante de fosfato. Sendo o magnésio normalmente encontrado na urina, forma-se, neste caso, um cristal triplo de fosfato amônio-magnésiano, conhecido como cálculo de estruvita (18,19). A infecção urinária passa a ser um importante distúrbio que irá precipitar ou agravar a doença litiásica. Nos 7 pacientes que desenvolveram litíase renal após a ressecção intestinal não observamos a presença de infecção urinária, podendo ser descartado este distúrbio na etiopatogenia da formação de cálculos, nesta população.

O mecanismo pelo qual a hiperossalúria entérica induz nefrolitíase e nefrocalcinose permanece pouco clara. No entanto, um aumento na absorção intestinal de oxalato do intestino tem sido proposto como o principal mecanismo. Pode ocorrer má-absorção de gordura em consequência da ressecção intestinal particularmente ileal levando a uma ligação, saponificação com o cálcio, desta forma deixando o oxalato mais livre para ser absorvido pelo colon(4,7,11,15,18). Com maior absorção de oxalato ocorrerá maior excreção renal com deposição a nível tubular de oxalato de cálcio e formação de cristais e posteriormente cálculos renais ou a nível intersticial levando a nefrocalcinose (11,15,40,41,109). Yuan et al. (109) relatam o caso de pacientes com hiperossalúria entérica com deposição importante de oxalato de cálcio no parênquima renal, nefrocalcinose e insuficiência renal crônica terminal em consequência da deposição de cristais de oxalato de cálcio. O diagnóstico de hiperossalúria é baseado na excreção de oxalato na urina de 24 horas. Quanto mais elevados forem os níveis de oxalato na urina de 24 horas maior será a probabilidade de formação de cálculos renais(41,109). Nossos dados confirmam estas observações já que o grupo de pacientes com formação de cálculos apresentou uma excreção média de oxalato maior do que o grupo sem cálculos renais. No entanto, se olharmos os dados individualmente, poderemos observar que só dois 2 de 7 pacientes (29%) apresentaram níveis urinários maiores de 50mg nas 24 horas, figura 2. É provável que níveis inferiores a 50mg, nas 24 horas, possam estar associados com aumento da litíase renal especialmente somente se associados a outros distúrbios metabólicos. De fato, isto ocorreu na absoluta maioria dos pacientes formadores de cálculos renais onde hipercalcúria, hiperuricosúria, diminuição do volume urinário e principalmente hipocitratúria foram encontrados em 71% destes pacientes. Dos 7 pacientes com formação de cálculo renal somente um não

apresentou alteração metabólica detectável durante a avaliação realizada neste período de estudo. É importante lembrar que estes pacientes foram avaliados com dosagens em apenas uma amostra de urina de 24 horas. O ideal é pelo menos três avaliações em amostras independentes de urina de 24 horas. Talvez com mais uma ou duas amostras de urina de 24 horas poderíamos diagnosticar um maior número de alterações metabólicas nestes indivíduos.

O fenômeno de supersaturação ocorre na urina de pessoas normais em relação aos cristais de oxalato e aos de fosfato de cálcio, mas não em relação aos cristais de ácido úrico, cistina ou estruvita (18,21,22). No entanto, a formação de cálculos de cálcio não ocorre de forma universal, devido à presença de inibidores da cristalização.

Os inibidores da cristalização urinária são substâncias como magnésio, glicosaminoglicanos, citrato e pirofosfato, normalmente presentes na urina, que inibem a nucleação de cristalóides, reduzindo, desta maneira, a formação de cálculos no trato urinário (21,22).

O íon citrato tem sido investigado, nos últimos anos, como um importante inibidor da cristalização urinária em vários estudos tanto em “in vitro” como em estudos “in vivo” (18,79,80,81).

O mecanismo de ação deste inibidor envolve a ligação com o íon cálcio, formando um complexo solúvel, reduzindo sua atividade iônica e, conseqüentemente, o nível de supersaturação dos sais de cálcio na urina(68,81). A hipocitratúria tem sido descrita como uma alteração metabólica comum em pacientes portadores de litíase renal (52,107,110). Esta alteração metabólica também tem sido descrita em pacientes

portadores de litíase associada a doenças como acidose tubular renal ou síndromes de má-absorção intestinal (6,7,9).

Nas síndromes de má-absorção de qualquer etiologia além do citrato tem sido observada uma significativa redução do magnésio (11,15,25,31).

De fato, também observamos uma significativa diminuição do magnésio urinário nos nossos pacientes com litíase renal. Acreditamos que a diminuição do magnésio e também do citrato está associada à formação de cálculos renais destes pacientes com ressecção intestinal. Tem sido descrito nos pacientes com “bypass” ileal uma alta incidência de litíase renal sendo que os fatores mais freqüentemente associados são uma redução do volume urinário, hipocitratúria, diminuição de magnésio e aumento do oxalato urinário (15,40,41,47). De forma semelhante, acreditamos que os nossos pacientes apresentaram estes mesmos fatores de risco embora não se tenha observado significância estatística para todos eles, envolvidos na formação de litíase. Trabalho semelhante ao nosso foi realizado por Annuk et al.(4) que estudaram 25 pacientes por 18 anos, que se submeteram a cirurgia intestinal por doença inflamatória. Estes autores diagnosticaram litíase renal em 64% dos pacientes e encontraram uma diminuição dos níveis de magnésio com elevação dos níveis urinários de oxalato. Também nesta série o citrato urinário foi menor do que nos pacinetes não formadores de cálculos mas, como no nosso trabalho, não observaram qualquer diferença do ponto de vista estatístico.

Portanto, podemos concluir que a litíase do trato urinário é uma patologia freqüente nos pacientes submetidos a ressecção intestinal, estando associada a fatores que aumentam a precipitação de oxalato de cálcio. O fator mais importante é o aumento

na excreção do próprio oxalato, que foi maior no grupo dos pacientes formadores de cálculos renais. Outro fator significativo foi a redução dos inibidores da cristalização urinária sendo o magnésio o inibidor que foi significativamente menor no grupo de pacientes com cálculos renais. O citrato urinário é o mais importante inibidor da cristalização urinária de oxalato de cálcio, mas embora menor no grupo de pacientes com litíase, não atingiu uma diferença significativa do ponto de vista estatístico.

Torna-se importante o acompanhamento destes pacientes, submetidos a ressecção intestinal, devendo-se periodicamente, de preferência a cada ano, realizar exames urinários para detecção de distúrbios metabólicos. Com o adequado conhecimento das alterações metabólicas e a devida correção destes distúrbios, evitaremos a formação de cálculos renais e sua recorrência, nesta população de alto risco para a formação de nefrolitíase.

De forma genérica, poderemos sugerir a manutenção de um alto volume urinário, acima de 2000 ml nas 24 horas, diagnosticar e tratar através de dieta ou medicamentos os pacientes com hipocitratúria, hipomagnesúria e hiperoxalúria, já que estes são os principais fatores envolvidos na gênese da litíase dos pacientes com ressecção intestinal.

## 6. CONCLUSÕES

- 1 - A litíase renal é freqüente nos pacientes com cirurgia de ressecção intestinal, tendo uma prevalência de 17,5% e uma incidência de 3,12 casos por 100 pessoas/ano.
- 2 - A excreção de oxalato, na urina de 24 horas, está aumentada neste grupo de pacientes.
- 3 - Dos inibidores da cristalização urinária, o magnésio, na urina de 24 horas, é o elemento que está significativamente diminuído nesta população de pacientes.
- 4 - A avaliação metabólica de pacientes que fazem cirurgia de ressecção do intestino delgado, particularmente nas grandes ressecções, deve ser realizada periodicamente através da dosagem urinária de oxalato, magnésio e citrato no sentido de prevenir formação de cálculos renais.
- 5 - Estes pacientes devem ser avaliados periodicamente com a realização de raio X de abdome e/ou ecografia para diagnóstico de litíase renal.

6 - A correção das alterações metabólicas encontradas e a manutenção de um bom volume de diurese poderá reduzir a formação de cálculos renais.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Achilles W & Ulshafer B. Investigations on the potencial role of magnesium in the pathogenesis and treatment of calcium urolithiasis. *Mag Bull*, 6: 276-279, 1986.
2. Andriolo A. Baixo volume urinário como fator de risco da nefrolitíase. *J Bras Urol*, 15: 99-102, 1989.
3. Andriolo A. Citratúria na calculose : importância clínica. *J Bras Nefrol*, 13: 115-116, 1991.
4. Annuk M, Backman U, Holmgren K, Vessby B. Renal stone formation in patients with inflamatory bowel disease after bowel resection. *Proceedings of the 7th European Symposium on Urolithiasis*. Paris, França, 1997.
5. Ahlstrand C & Tiselius HG. Biochemical effects in patients with calcium oxalate stone disease during combined treatment with bendroflumethiazide and magnesium oxide. *Br J Urol*, 56: 125-130, 1983.
6. Amberg S & MC Clure WB. Ocurrence of citric acid in urine. *Am J Physiol*, 44: 453-462, 1917.

7. Angel AH & Resnick MI. Urinary inhibitors and promoters of stone formation. In: Rous SN. (eds.). Stone Disease - Diagnosis and Management, 1st ed., Orlando, 19-40, 1987.
8. Araújo NC, Rebelo MAP. Experiência Brasileira em Litíase Renal – Rio de Janeiro. In: Schor N, Heilberg IP, Calculose Renal fisiopatologia Diagnóstico e Tratamento, 332-335, cap 33.5, Sarvier, São Paulo, 1995.
9. Baruch SB, Burich RL, Eun CK, King VF. Renal metabolism of citrate. Med Clin North America, 59: 569-583, 1975.
10. Bernstein D & Newton R. The effect of oral sodium phosphate on the formation of renal calculi and idiopathic hypercalciuria. The Lancet, 19: 1105-1107, 1966.
11. Borsatti: Calcium oxalate nephrolithiasis: Defective oxalate transport. Kidney Int. 39, 1283-1298, 1991.
12. Boulahrouz R, Ang KS, Mignard JP, Carlier M, Trifard F, Cloup C, Corbel L, Ratajzack A, Cam G, Charasse C, Cacheux PH, Simon P. A prospective survey of the incidence of urolithiasis in a French region during the last decade (1985-95). Annals of International Congress of Nephrolithiasis, France, 6-7, 1997.
13. Brigman J & Finlayson B. A survey of the effect of some drugs, chemical and enzymes on the calcium oxalate precipitation in the rat kidney. Invest Urol, 15: 496-497, 1978.
14. Browning JJ & Channer KS. Hyperkalaemic cardiac arrhythmia caused by

- potassium citrate mixture. *Br Med J*, 283: 1366, 1981.
15. Chamberlain I, Obialo RV, Clayman JP, Matts LL, Fitch HB, Gills M, Hruska KA. Pathogenesis of nephrolithiasis post-partial ileal bypass surgery: case-control study. *Kidney Int* 39:1249-1254, 1991.
  16. Chin TY, Tyl RW, Popp JA, Heck HA. Chemical urolithiasis - Characteristics of bladder stone induction by terephthalic acid and dimethyl terephthalate in weanling fischer-344 rats. *Tox and App Pharm*, 58:307-321, 1981.
  17. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med*, 327: 1141-1152, 1992.
  18. Coe FL & Favus MJ. Nephrolithiasis. In: Brenner BM & Rector FC.( eds.). *The Kidney*, 4th ed. Philadelphia, 1991: 1728-1767.
  19. Coe FL & Parks JH. Physical chemistry of calcium stone disease. In: Coe FL & Parks JH (eds.). *Nephrolithiasis - Pathogenesis and Treatment*, 1th ed. Chicago, 1986: 38-58.
  20. Coe FL, Parks JH, Nakagawa Y. Inhibitors and promoters of calcium oxalate crystallization. Their relationship to the pathogenesis and treatment of nephrolithiasis. In: Coe FL & Favus MJ. (eds.). *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. New York, Raven Press, 757-799, 1992.
  21. Coelho STSN. Litíase experimental: sistematização do modelo do corpo estranho em ratos. São Paulo, 1988. (Tese de Mestrado - Escola Paulista de

Medicina).

22. Coelho STSN. Físico-Química da litogênese. In Schor N, Heilberg IP, *Calculose Renal fisiopatologia Diagnóstico e Tratamento*, 5-12, cap 2, Sarvier, São Paulo, 1995
23. Conte A, Roca P, Genestar C, Grases F. The relation between orthophosphate in normal subjects and in patients with urolithiasis. *Urol Res*, 17: 173-175, 1989.
24. Cruz FS, Peyrat M, Gomes F. Experiência Latino-Americana em Litíase Renal – Paraguai. In: Schor N, Heilberg IP, *Calculose Renal fisiopatologia Diagnóstico e Tratamento*, 347-349, cap 34.2, Sarvier, São Paulo, 1995.
25. Cryer PE, Garber AJ, Horfsten P, Lucas B, Wise L. Renal failure after small intestinal bypass for obesity. *Arch Intern Med* 135:1610-1612, 1975.
26. Cunha MD, Heilberg IP, Schor N. Valores normais de Parâmetros Urinários em Adultos. In Schor N, Heilberg IP, *Calculose Renal fisiopatologia Diagnóstico e Tratamento*, 171-173, cap 5, Sarvier, São Paulo, 1995.
27. Cunha MD, Heilberg IP, Schor N. Citrato. In: Schor N, Heilberg IP, *Calculose Renal fisiopatologia Diagnóstico e Tratamento*, 26-28, cap 3.3, Sarvier, São Paulo, 1995.
28. Daudon M, Hennequin C, Bader C, Jungers P, Lacour B, Drüecke T. Inhibitors of crystallization. In: Grünfeld J P, Bach J F, Kreis H, Maxwell M H. (eds.). *Advances in Nephrology*, vol. 24. Mosby-Year Book, Inc., 167-216, 1995.

29. Daudon M, Bader C, Jungers P. Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microsc*, 7: 1081-1106, 1993.
30. Desmars JF & Tawashi R. Dissolution and growth of calcium oxalate monohydrate - Effect of magnesium and pH. *Biochim Biophys Acta*, 313: 256-267, 1973.
31. Dowling RH, Rose GA, Sutor DJ. Hyperoxaluria and renal calculi in ileal disease. *Lancet* 1:1103-1106, 1971.
32. Earnest DL, Johnson G, Williams HE, Admirand WH. Hyperoxaluria in patients with ileal resection: no abnormality in dietary oxalate absorption. *Gastroenterology* 66:1114-1122, 1974.
33. Ettinger B. Recurrent nephrolithiasis : natural history and effect of phosphate therapy. *Am J Med*, 61: 200-206, 1976.
34. Felix R, Monod A, Broge L, Hansen NM, Fleisch H. Aggregation of calcium oxalate crystals : effect of urine and various inhibitors. *Urol Res*, 5: 21-28, 1977.
35. Fellström B, Danielson BG, Karlström B. Dietary habits in renal stone patients compared with healthy subjects. *Br J Urol*, 63: 575-580, 1989.
36. Ferreira PP, Reis GMF, Koff WJ, Wannmacher C. Citrato e urolitíase. *Rev HCPA*, 8: 98-102, 1988.

37. Ferreira Filho S. Experiência Brasileira em Litíase Renal-Uberlândia. In Schor N, Heilberg IP, *Calculose Renal fisiopatologia Diagnóstico e Tratamento*, 316-317, cap 33.2.2, Sarvier, São Paulo, 1995.
38. Fleisch H. Inhibitors and promoters of stone formation. *Kidney Int*, 13: 361-371, 1978.
39. Fleisch H, Bisaz S, Care AD. Effect of orthophosphate on urinary excretion and the prevention of urolithiasis. *The Lancet*, 16: 1065-1067, 1964.
40. Gelbart DR, Brewer LL, Fajardo LF, Weinstein AB. Oxalosis and chronic renal failure after intestinal bypass. *Arch Intern Med* 137:239-243, 1977.
41. Gelzayd EA, Breuer RI, Kirsner JB. Nephrolithiasis in infalmtory bowel disease. *Am J Dig Dis*, 13:1027-1034, 1968.
42. Giugliani MCK. Avaliação metabólica na litíase renal - Estudo de 100 pacientes. Porto Alegre, 1990. (Tese de Mestrado - UFRGS)
43. Goldberg H, Grass L, Vogl R, Rapoport A, Oreopoulos DG. Urine citrate and renal stone disease. *Canad Med Assoc J*, 141: 217-221, 1989.
44. Goldfarb S. Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. *Kidney Int*, 34: 544-555, 1988.
45. Grases F, Costa-Bauza A. Study of factors affecting calcium oxalate crystalline aggregation. *Br J Urol*, 66: 240-244, 1990.

46. Grases F, Gil JJ, Conte A. Urolithiasis inhibitors and calculus nucleation. *Urol Res*, 17: 163-166, 1989.
47. Halverson JD, Wise L, Wazna MF, Ballinger WF. Jejunioileal bypass for morbid obesity. *The American Journal of Medicine* 64:461-475, 1978.
48. Hamm LL. Renal handling of citrate. *Kidney Int*, 38: 728-735, 1990.
49. Hammar ML, Berg GE, Larsson L, Tiselius HG, Varenhorst E. Endocrine changes and urinary citrate excretion. *Scan J Urol Nephrol*, 21: 51-53, 1987.
50. Heilberg IP, Coelho STS, Melo MEA, Schor N. Tratamento clínico da litíase renal. *Rev Ass Med Brasil*, 33: 164-168, 1987.
51. Heilberg IP, Coelho STS, Schor N. Nefrolitíase : mecanismos fisiopatogênicos. *Rev Bras Clin Terap*, 20: 428-432, 1991.
52. Heilberg IP & Schor N. Litíase renal : fisiopatogenia e tratamento. *J Bras Nefrol*, 16:125-133, 1994.
53. Heilberg IP & Schor N: Fisiopatologia dos inibidores e agregadores da litogênese. In Schor N, Heilberg IP, *Calculose Renal fisiopatologia Diagnóstico e Tratamento*, 14-16, cap 3.1, Sarvier, São Paulo, 1995.
54. Hofbauer J, Höbarth K, Szabo N, Marberger M. Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis - a prospective randomized study. *Br J Urol*, 73: 362-365, 1994.

55. Jaeger P, Hess B, Takkinen R, Zipperle L. Nutritional determinants of nephrolithiasis. In: Grünfeld J P, Bach J F, Kreis H, Maxwell M H. *Advances in Nephrology*, vol 24. Mosby-Year Book, Inc., 217-225, 1995.
56. Kaye MC, Stroom SB, Hall PM. Enteric hyperoxaluria associated with external biliary drainage. *J. Urol* 151(2):396-397, 1994.
57. Khan SR, Finlayson B, Thomas WC, Hackett RL. Relationship between experimentally induced crystalluria and relative supersaturation of various stone salts in rats. *Urol Res*, 12: 271-273, 1984.
58. Khan SR & Hackett RL. Calcium oxalate urolithiasis in the rat : is it a model for human stone disease ? A review of recent literature. *Scan Elect Microsc*, 2: 759-774, 1985.
59. Khan SR. Pathogenesis of oxalate urolithiasis: Lessons from experimental studies with rats. *Am J Kidney Dis* 17(4): 398-401, 1991.
60. Koff W J. Tratamento clínico da urolitíase. *Rev Assoc Med RGS*, 25: 128-134, 1981.
61. Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OLM. Low inhibition of crystal agglomeration and citrate excretion in recurrent calcium oxalate stone formers. *Contr Nephrol*, 58: 73-77, 1987.
62. Kohri K, Garside J, Blacklock NJ. The role of magnesium in calcium oxalate urolithiasis. *Br J Urol*, 61: 107-115, 1988.

63. Kreutzer ER & Folkert VW. Etiologic diagnosis of renal calculus disease. *Current Opinion in Nephrology and Hipertension*, 2: 949-655, 1993.
64. Laranja SMR, Heilberg IP, Coelho STSN, Novoa CG, Schor N. Estudo Multicêntrico de litíase renal no Brasil (MULTILIT). In Schor N, Heilberg IP, *Calculose Renal fisiopatologia Diagnóstico e Tratamento*, 295-298, cap 32, Sarvier, São Paulo, 1995.
65. Li MK, Blacklock NJ, Garside J. Effects of magnesium on calcium oxalate crystallization. *J Urol*, 133: 123-125, 1985.
66. Lindahl WW, Barga JA. Nephrolithiasis complicating chronic ulceration colitis after ileostomy: a report of six cases. *J Urol*, 46:183-92, 1941.
67. Lindberg J, Harvey J, Pak CYC. Effect of magnesium citrate and magnesium oxide on the crystallization of calcium salts in urine : changes produced by food-magnesium interaction. *J Urol*, 143: 248-251, 1990.
68. Martini LA, Heilberg IP, Schor N. Papel dos fatores dietéticos na litogênese. In Schor N, Heilberg IP, *Calculose Renal fisiopatologia Diagnóstico e Tratamento*, 31-36, cap 5, Sarvier, São Paulo, 1995.
69. Massari PU, Garay G, Holtz RM. Experiência Latino-Americana em Litíase Renal – Córdoba. In Schor N, Heilberg IP, *Calculose Renal fisiopatologia Diagnóstico e Tratamento*, 342-346, cap 34.1.2, Sarvier, São Paulo, 1995.
70. Melo MAA. Litíase experimental em ratos: avaliação do tratamento com

diuréticos tiazídicos e/ou citrato de potássio. São Paulo, 1988. (Tese de Mestrado - Escola Paulista de Medicina).

71. Meyer JL & Smith LH. Growth of calcium oxalate crystals. II. Inhibition by natural urinary crystal growth inhibitors. *Invest Urol*, 13: 36-39, 1975.
72. Meyer JL & Thomas WC. Trace metal-citric acid complexes as inhibitors of calcification and crystal growth. *J Urol*, 128: 1376-1378, 1982.
73. Menon M & Mahle CJ. Urinary citrate excretion in patients with renal calculi. *J Urol*, 129: 1158-1160, 1983.
74. Milliner DS, Eickholt JT, Bergstralh EJ, Wilson DM, Smith L H. Results of long-term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria. *N Engl J Med*, 331: 1553-1558, 1994.
75. Molitoris B A, Froment D H, Mackenzie T A, Huffer W H, Alfrey A C. Citrate : a major factor in the toxicity of orally administered aluminum compounds. *Kidney Int*, 36: 949-953, 1989.
76. Nancollas GH, Smesko AS, Campbell A, Richardson CF, Johnsson M, Iadicco RA, Binette JP, Binette M. Physical chemical studies of calcium oxalate crystallization. *Am J Kidney Dis* 17(4):392-395, 1991.
77. Nishiura JL, Heilberg IP, Schor N. Hiperoxalúria. In: Schor N, Heilberg IP, *Calculose Renal fisiopatologia Diagnóstico e Tratamento*, 61-69, cap 8, Sarvier, São Paulo, 1995.

78. Obialo CI, Clayman RV, Matts JP, Fitch LL, Buchwald H, Gillis M, Hruska KA. Pathogenesis of nephrolithiasis post-partial ileal bypass surgery: Case-control study. *Kidney Int* 39:1249-1254, 1991.
79. Pak CHC, Skurla C, Brinkley L, Sakhaee K. Augmentation of renal citrate excretion by oral potassium citrate administration: time course, dose frequency schedule, and dose- response relationship. *J Clin Pharmacol*, 24: 19-26, 1984.
80. Pak CYC, Fuller C, Sakhaee K, Preminger GM, Britton F. Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol*, 134: 11-19, 1985.
81. Pak CYC. Citrate and renal calculi : new insights and future directions. *Am J Kidney Dis*, 17: 420-425, 1991.
82. Parks JH & Coe FL. Urine citrate and calcium in calcium nephrolithiasis. *Adv Exp Med Biol*, 208: 445-449, 1986.
83. Perrone HC. Importância da concentração e da relação cálcio-magnésio em crianças com potencial litogênico. *J Bras Nefrol*, 10: 17-20, 1988.
84. Pinheiro ME, Assis ML, Chagas D, Schor N. Experiência Brasileira em Litíase Renal – Alagoas. In Schor N, Heilberg IP, *Calculose Renal fisiopatologia Diagnóstico e Tratamento*, 300-306, cap 33.1, Sarvier, São Paulo, 1995.
85. Preminger GM, Sakhaee K, Pak CYC. Alkali action on the urinary crystallization of calcium salts : contrasting responses to sodium citrate and potassium citrate. *J Urol*, 139: 240-242, 1988.

86. Reis-Santos JM. The epidemiology of stone disease in Portugal. *Annals of International Congress of Nephrolithiasis*, Paris, pg12-14, 1997
87. Rushton HG & Spector M. Effects of magnesium deficiency on intratubular calcium oxalate formation and crystalluria in hyperoxaluric rats. *J Urol*, 127: 598-604, 1982.
88. Russell RGG, Bisaz S, Fleisch H. The influence of orthophosphate on the renal handling of inorganic pyrophosphate in man and dog. *Clin Sci Mol Med*, 51: 435-443, 1976.
89. Ryall RL, Harnett RM, Marshall VR. The effect of urine, pyrophosphate, citrate, magnesium and glycosaminoglycans on the growth and aggregation of calcium oxalate crystals in vitro. *Clin Chim Acta*, 112:349-356, 1981.
90. Sakhaee K, Nizar M, Hill K, Pak CYC. Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. *Kidney Int*, 24: 348-352, 1983.
91. Sakhaee K, Alpern R, Poindexter J, Pak CYC. Citraturic response to oral citric acid load. *J Urol*, 147: 975-976, 1992.
92. Schor N, Heilberg IP, Rebelo MAP, Perrone HC, Glashan RQ, Coelho STSN. Fatores inibidores do cálculo urinário. In: Cruz J, David Neto E, Burdmanne A et al. (eds.). *Atualidades em Nefrologia 2*. São Paulo, Sarvier, 1992: 97-104.
93. Schwille PO, Rümenapf G, Köhler R, Sörgel F. Effects of acute oral sodium

- potassium citrate load in healthy males - outlook for treatment of patients with calcium-containing renal stones. *Urol Int*, 42: 81-88, 1987.
94. Seftel A & Resnik M. Metabolic evaluation of urolithiasis. *Urol Clin of North America*, 17: 159-169, 1990.
  95. Sierakowski R, Finlayson B, Landes RR. The frequency of urolithiasis in hospital discharge diagnoses in the United States. *Invest Urol*, 15: 438-441, 1978.
  96. Sidhu H, Gupta R, Thind S K, Nath R. Inhibition of calcium oxalate monohydrate crystal growth by pyrophosphate, citrate and rat urine. *Urol Res*, 14: 299-303, 1986.
  97. Silva JAM, Penido MGG. Experiência Brasileira em Litíase renal-Minas Gerais. In Schor N, Heilberg IP, *Calculose Renal fisiopatologia Diagnóstico e Tratamento*, 307-316, cap 33.2, Sarvier, São Paulo, 1995
  98. Smith LH, Hofmann AF, McCall JT, Thomas PJ. Secondary hyperoxaluria in patients with ileal resection and oxalate nephrolithiasis. *Clin Res* 1970:18-19
  99. Smith LH, Fromm H, Hofmann AF. Acquired hyperoxaluria, nephrolithiasis and intestinal disease. *N Engl J Med* 386:1371-1375, 1972
  100. Sutton RAL. Effects of metabolic acidosis and alkalosis on sodium and calcium in the dog kidney. *Kidney Int*, 15: 520-533, 1979.
  101. Sutton RAL, Walker VR. Enteric and mild hyperoxaluria. *Miner Electrolyte*

Metab 20:352-360, 1994

102. Teodósio MR, Oliveira ECM, Antunes MT, Freitas CLC, Arruda SMB. Experiência Brasileira em Litíase Renal-Pernambuco. In Schor N, Heilberg IP, *Calculose Renal fisiopatologia Diagnóstico e Tratamento*, 318-322, cap 33.3, Sarvier, São Paulo, 1995.
103. Tessitore N, Ortalda V, Fabris A et al. Renal acidification defects in patients with recurrent calcium nephrolithiasis. *Nephron*, 41: 325-332, 1985.
104. Tiselius HG. The effect of pH on the urinary inhibition of calcium oxalate crystal growth. *Br J Urol*, 53:470-474, 1981.
105. Ventura J, Fernandez J, Gauronas W, Szpinak B, Olaizola I, Zampedri L, Garcia M. Experiência Latino-Americana em Litíase Renal. In Schor N, Heilberg IP, *Calculose Renal fisiopatologia Diagnóstico e Tratamento*, 350-353, cap 34.3, Sarvier, São Paulo, 1995
106. Vermeulen CW, Grove WJ, Goetz R, Ragins HD, Correl NO. Experimental urolithiasis. I. Development of calculi upon foreign bodies surgically introduced into bladders of rats. *J Urol*, 64: 541-544, 1987.
107. Veronese FV, Giugliani MC, Barros EJJ, Mariano M. Experiência Brasileira em Litíase Renal-Rio Grande do Sul. In Schor N, Heilberg IP, *Calculose Renal fisiopatologia Diagnóstico e Tratamento*, 323-331, cap 33.4, Sarvier, São Paulo, 1995.

108. Yendt ER, Cohanin M. Response to a physiologic dose of pyridoxine in type 1 primary hyperoxaluria. *New England J Med.* 312(15): 953-957, 1985
109. Yuan CY, Juang YB, Juan CC, Tseng CH. Hyperoxaluria, Nephrolithiasis, nephrocalcinosis and renal failure after massive resection of the small intestine: Report of a case. *J Fomosan Med Assoc* 91(9):917-920, 1992
110. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Experiência Latino-americana em litíase renal-Venezuela. In: Schor N, Heilberg IP, *Calculose Renal fisiopatologia Diagnóstico e Tratamento*, 354-359, cap 34, Sarvier, São Paulo, 1995
111. Wharton R, D'Agati V, Magnun AM, Whitlock R, Kunis CL, Appel GB. Acute deterioration of renal function associated with enteric hyperoxaluria. *Clinical Nephrology* 34(3): 116-121, 1990
112. Williams HE, Wandzilak TR. Oxalate synthesis, transport and the hyperoxaluric syndromes. *The Journal of Urology* 141:742-747, 1989.
113. Wilson JW, Werness PG, Smith LH. Inhibitors of crystal growth of hydroxyapatite : a constant composition approach. *J Urol*, 134: 1255-1258, 1985.
114. Zanchetta JR, Valle EE, Spivacow FR. Experiência Latino-Americana em Litíase Renal – Buenos Aires. In Schor N, Heilberg IP, *Calculose Renal fisiopatologia Diagnóstico e Tratamento*, 340-341, cap 34.1, Sarvier, São Paulo, 1995

## **ANEXO**

**DADOS DE IDENTIDADE**

Nº ..... PRONT Nº .....  
 NOME: ..... DATA: .....  
 CIDADE: ..... BAIRRO ..... ESTADO: .....  
 IDADE: ..... COR .... SEXO ... NATURAL ..... PROFISSÃO .....

**DADOS DA DOENÇA**

D. BÁSICA: ..... DATA DA CIRURGIA .....  
 ÁREA RESSECADA .....  
 EXTENSÃO ..... LITIASE ..... DATA ..... AVALIAÇÃO MET. ....

**ANTECEDENTES PESSOAIS**

HAS..... DIARRÉIA .... NUM. EVAC..... DIABETE MELITUS ..... GOTA .....  
 IMOBILIZ.PROLONGADA ..... USO DE DROGAS ..... QUAIS .....

**ANTECEDENTES DE LITIASE NA FAMÍLIA**

DATA .....

**EXAME URINÁRIO**

EQU DENSIDADE ..... CRISTAIS .... OXALATO ... URATO ... ESTRUVITA .....  
 OUTROS ..... QUAIS .....  
 UROCULTURA ..... NUM. GERMES ..... TIPOS .....

**DOSAGENS SÉRICA**

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| DATA: .....              | DATA: .....              |
| CÁLCIO: .....            | CÁLCIO: .....            |
| AC.ÚRICO: .....          | AC.ÚRICO: .....          |
| FÓSFORO: .....           | FÓSFORO: .....           |
| CREATININA: .....        | CREATININA: .....        |
| ALBUMINA: .....          | ALBUMINA: .....          |
| CO <sub>2</sub> T: ..... | CO <sub>2</sub> T: ..... |
| URÉIA: .....             | URÉIA: .....             |
| SÓDIO: .....             | SÓDIO: .....             |
| PTH: .....               | PTH: .....               |
| FA: .....                | FA: .....                |

**DOSAGENS EM URINA 24 H**

|                   |                   |
|-------------------|-------------------|
| VOLUME: .....     | VOLUME: .....     |
| CÁLCIO: .....     | CÁLCIO: .....     |
| AC.ÚRICO: .....   | AC.ÚRICO: .....   |
| FÓSFORO: .....    | FÓSFORO: .....    |
| CREATININA: ..... | CREATININA: ..... |
| SÓDIO: .....      | SÓDIO: .....      |
| CITRATO: .....    | CITRATO: .....    |
| OXALATO: .....    | OXALATO: .....    |
| MAGNÉSIO: .....   | MAGNÉSIO: .....   |
| AMPc: .....       | AMPc: .....       |

**ESTUDO RADIOLÓGICO**

RX SIMPLES ABDOMEN: ..... LITIASE: .....

**HISTÓRIA CLÍNICA**

.....  
 .....

LISTA DE ALIMENTOS PREFERENCIAIS: .....

.....  
 .....