

CELSO HEITOR DE FREITAS JÚNIOR

**Avaliação metabólica de homens idosos
portadores de litíase urinária**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Programa de Urologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Mazzucchi

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Freitas Júnior, Celso Heitor de
Avaliação metabólica de homens idosos portadores de litíase urinária / Celso
Heitor de Freitas Júnior. -- São Paulo, 2011.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Urologia.
Orientador: Eduardo Mazzucchi.

Descritores: 1.Nefrolitíase 2.Cálculos 3.Ácido cítrico 4.Metabolismo
5.Envelhecimento

USP/FM/DBD-307/11

À minha amada esposa Lillian, que é companheira incondicional em todos os momentos de minha vida, apoiando-me e incentivando-me, contribuindo para a busca contínua da evolução intelectual e familiar, sempre sustentada pelo sentimento do amor.

À minha mãe Maria Inês e ao meu pai Celso, pelo esforço e sacrifício pessoais para que eu tivesse uma educação acima da que era possível para nós, permitindo que pudéssemos chegar onde estamos hoje...

Não há palavras para expressar tamanha gratidão.

Ao meu irmão Sandro, por estar presente nas lembranças de uma época inesquecível de nossas vidas e que possamos continuar sempre unidos. Aos meus novos irmãos Luciano e Marcelo, há onze anos compartilhando amizade e fraternidade.

Ao meu sogro Gabrielino, pelo exemplo e legado deixados para todos que puderam conhecê-lo. À Maria do Carmo, pelo amor e carinho dedicados aos seus filhos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Miguel Srougi, Professor Titular da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo incentivo e exemplo acadêmicos, fundamentais durante a elaboração e a conclusão desta tese.

Ao Prof. Dr. Homero Bruschini, Chefe do Departamento de Pós-Graduação da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela cordialidade no tratamento pessoal e por acreditar e aprovar a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Eduardo Mazzucchi, Chefe do Setor de Endourologia e Litíase Urinária da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela orientação, paciência e disponibilidade durante a elaboração e análise desta tese, demonstrando compromisso moral e vocação exemplar para o ensino.

Aos Drs. Alexandre Danilovic, Arthur Henrique Brito e José Luís Chambô, membros da Banca de Qualificação, pela avaliação rigorosa e fundamental para o aprimoramento desta tese.

Aos Drs. Osvaldo Couji Koga e Hélio Begliomini, do Setor de Litíase Urinária do Serviço de Urologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, pela orientação nos primeiros passos do atendimento ao paciente litíásico, pela troca de experiências na rotina do ambulatório de litíase daquele serviço e pelo incentivo à realização desta tese.

Aos Drs. Eliney Ferreira Faria, Roberto Dias Machado, Wesley Justino Magnabosco e Fernando Zapparoli Gonçalves, do Serviço de Uro-Oncologia do Hospital de Câncer de Barretos, pelo companheirismo e apoio na rotina diária, fundamentais para a conclusão desta tese.

À Srta. Stella Verzinhasse Peres, pela realização de análise estatística dos resultados obtidos nesta tese, sempre demonstrando compromisso e competência.

À Sra. Elisa de Arruda Cruz da Silva, secretária da Pós-Graduação da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela orientação e apoio durante a realização deste trabalho.

Aos funcionários do Ambulatório de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, representados pela Sra. Madalena Quintino, pela atenção e pelo apoio logístico.

A Sra. Fátima Libânio, do Setor de Informática da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo levantamento realizado no banco de dados da disciplina, fonte de estudo desta tese.

A todos os pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que humildemente confiaram em nós e participaram deste estudo.

A Deus, pela vida.

"No meio da dificuldade vive a oportunidade."

Albert Einstein

Esta Tese segue:

As recomendações do Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, segundo o *Guia de Apresentação de Dissertações, Teses e Monografias*, elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. – São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação - SBD/FMUSP, 2005.

As normas de referências bibliográficas adaptadas do *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos da *List of Journals Indexed in the Index Medicus*.

O Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa de 2009.

SUMÁRIO

Lista de siglas e abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 O Idoso e o Envelhecimento	14
1.2 A Litíase Urinária	18
1.3 Interface Idoso e Litíase Urinária	21
2. OBJETIVO	22
3. REVISÃO DE LITERATURA	23
3.1 Dados Epidemiológicos	23
3.2 Distúrbios Metabólicos	24
3.3 Quadro Clínico	25
3.4 Litotripsia Extracorpórea	26
3.5 Nefrolitotomia Percutânea	29
3.6 Ureteroscopia	32
3.7 Conclusões	32
4. MATERIAIS E MÉTODOS	34
4.1 Análise Estatística	38
4.2 Considerações Éticas	39
5. RESULTADOS	40
6. DISCUSSÃO	49

7.	CONCLUSÃO	67
8.	REFERÊNCIAS	68
9.	ANEXOS	80
	APÊNDICE	

Lista de Siglas e Abreviaturas

OMS	Organização Mundial de Saúde
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
DHEA	Dehidroepiandrosterona
LEOC	Litotripsia extracorpórea por ondas de choque
NLP	Nefrolitotomia percutânea
et al.	e outros
e cols	e colaboradores
ASA	American Society of Anesthesiologists
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas
SP	São Paulo
HPB	Hiperplasia prostática benigna
PTH	Paratormônio
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
OR	<i>Odds-ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
TC	Tomografia computadorizada
ICRP	<i>International Commission on Radiological Protection</i>

Lista de Símbolos

%	Porcentagem
US\$	Unidade monetária – dólar americano
:	Razão de proporção
mm	Milímetro
<	Menor
=	Igual
≤	Menor ou igual
mSv	Milisievert
Fr	French (unidade de medida)
ml	Mililitro
mg/dl	Miligrama por decilitro

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Dados demográficos, comorbidades, hábitos e vícios, e uso de tiazídicos	41
Tabela 2 – Parâmetros séricos da avaliação metabólica	43
Tabela 3 – Avaliação metabólica: urina de 24 horas e urocultura	44
Tabela 4 – Avaliação metabólica (urina de 24 horas): indivíduos com urocultura negativa	46
Tabela 5 – Regressão logística univariada	46
Tabela 6 – Análise de regressão logística múltipla	47

RESUMO

Freitas Júnior, CH. *Avaliação metabólica de homens idosos portadores de litíase urinária* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 88p.

OBJETIVOS: O aumento da expectativa de vida tem gerado um envelhecimento populacional global, fazendo com que a proporção de indivíduos com mais de 60 anos de idade cresça mais rapidamente do que as demais faixas etárias. A incidência de litíase urinária em indivíduos idosos tem aumentado nos últimos anos, principalmente em nações industrializadas. Aspectos particulares do envelhecimento orgânico aumentam a morbidade associada à litíase urinária em idosos, tornando a prevenção e o tratamento clínico ainda mais relevantes nessa faixa etária. Nosso objetivo é analisar a avaliação metabólica de homens idosos portadores de cálculos renais. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Realizamos um estudo clínico tipo caso-controle. Os critérios de inclusão foram: indivíduos do sexo masculino com mais de 60 anos de idade, com antecedente de cólica renal ou diagnóstico incidental de litíase urinária após os 60 anos (grupo caso); no grupo controle foram incluídos pacientes da mesma faixa etária sem antecedente de cólica renal ou diagnóstico incidental de litíase renal. Todos os participantes foram submetidos à anamnese e aqueles selecionados realizaram perfil metabólico para diagnóstico de litíase urinária: dosagem sérica de cálcio total, cálcio ionizado, ácido úrico, fósforo, glicemia, uréia, creatinina e paratormônio (PTH); coleta de urina para urocultura e pH urinário, e amostras de urina de 24 horas para quantificação do volume e dosagem de cálcio, citrato, creatinina, ácido úrico e sódio. Foram também submetidos à radiografia simples de abdome e ultrassonografia do aparelho urinário. Os indivíduos do grupo caso realizaram dois perfis metabólicos completos de urina de 24 horas, enquanto os do grupo controle somente um perfil. Os resultados foram submetidos à análise estatística. **RESULTADOS:** Cento e dez indivíduos foram convocados e, após aplicação dos critérios de inclusão, 70 foram selecionados. Cinquenta e um indivíduos concluíram a investigação clínica, sendo 25 no grupo caso e 26 no controle. Cinquenta e seis por cento dos pacientes do grupo caso apresentaram hipocitratúria comparados a 15,4% do grupo controle ($p=0,002$). A determinação de sódio em urina de 24 horas também apresentou diferença estatisticamente significativa entre casos e controles: 64% versus 30,8%, respectivamente ($p=0,017$). Estes resultados foram submetidos à análise de regressão logística univariada e múltipla, respectivamente, e mantiveram seus níveis de significância. **CONCLUSÃO:** A hipocitratúria e a hipernatriúria são os principais distúrbios metabólicos apresentados por indivíduos idosos do sexo masculino portadores de cálculo urinário.

Palavras-chave: Nefrolitíase. Cálculo. Citrato. Metabolismo. Envelhecimento.

SUMMARY

Freitas Júnior, CH. *Metabolic assessment of aging men with urolithiasis* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2011. 88p

PURPOSES: Rise in life expectancy has caused a global populational ageing and people older than 60-years have increased more than any other age group. The incidence of urinary lithiasis in aging people has increased during the last years, mainly in developed nations. Some aspects concerning organic ageing increase morbidity related to urolithiasis in older individuals making prevention and medical management of urinary stones relevant in this age group. Our objective is to evaluate metabolic parameters in men older than 60 years with urinary stones. **MATERIALS AND METHODS:** A case-control study was performed. Inclusion criteria were: men older than 60-years old with renal pain episodes or incidental diagnosis of urinary lithiasis beginning after 60-years old (case arm). Control group was constituted by patients older than 60 years without renal colic past or diagnosis of urolithiasis. Patients were recruited from a database from the Urologic Clinic at University of São Paulo Medical School Hospital. Each individual was submitted to anamnesis and those selected underwent a metabolic evaluation for urinary stones: serum dosages of total and ionized calcium, uric acid, phosphorus, glucose, urea, creatinine and parathyroid hormone (PTH); urine culture and urinary pH. Twenty four hour urine samples were obtained for volume quantification and for calcium, citrate, creatinine, uric acid and sodium dosages. An abdominal x-ray and ultrasonography were performed in all patients. Case arm patients underwent two complete metabolic urinary investigations while control arm individuals to only one. All results were submitted to statistical analysis. **RESULTS:** One hundred and ten individuals were called up for initial evaluation and 70 were selected. Fifty-one individuals concluded the whole clinical investigation: 25 in the case arm and 26 in the control arm. Hypocitraturia was present in 56% of case arm patients and 15,4% of the control arm patients ($p=0,002$). Hypernatruria in 24-hour urine samples was found in 64% of case arm patients and in 30,8% of control arm patients ($p=0,017$). These results were submitted to univariate and multiple logistic regressions and maintained their levels of significance. **CONCLUSION:** Hypocitraturia and hypernatruria are the main metabolic disorders among aging men with urolithiasis.

Key-words: Nephrolithiasis. Urolithiasis. Calculi. Citrate. Metabolism. Aging.

1 – INTRODUÇÃO

O Idoso e o Envelhecimento

O aumento da expectativa de vida do homem tem motivado um grande número de indagações sobre eventuais riscos à sua saúde e qualidade de vida, concernentes ao envelhecimento orgânico.

O envelhecimento de uma população é caracterizado por uma maior proporção do número de pessoas que alcançam idades mais elevadas, adicionada à redução do número de crianças e jovens daquele grupo. Os países desenvolvidos e ricos vivem esta tendência desde a metade do século 20 e prepararam suas políticas sociais para o enfrentamento desta realidade. Em 2009, o Japão possuía aproximadamente 30% de sua população com mais de 60 anos de idade, projetando-se aumentos progressivos deste predomínio: 35,1% em 2010 e 73,8% em 2050 (Biggs, 2009).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), idoso é o indivíduo com 60 anos ou mais de idade que viva em nações subdesenvolvidas e em desenvolvimento; e com 65 anos ou mais de idade que viva em países desenvolvidos (Camarano, 2004). No Brasil, as pessoas com 60 anos ou mais de idade são consideradas idosas, segundo o Estatuto do Idoso (Lei 10.741, de primeiro de outubro de 2003).

A proporção de pessoas com 60 anos ou mais está crescendo mais rapidamente que a de qualquer outra faixa etária. Entre 1970 e 2025, espera-se um crescimento de 223%, ou em torno de 694 milhões, no número de pessoas mais velhas. Em 2025, existirá um total de aproximadamente 1,2 bilhão de pessoas com mais de 60 anos. Até 2050 haverá cerca de dois bilhões, sendo que quase 80% deles nos países em desenvolvimento. Estima-se que naquela data, o número de pensionistas na China seja equivalente a 38,8% de sua força de trabalho (Biggs, 2009).

Segundo dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), a população residente no Brasil alcança cerca de 191.481.045 pessoas, em todas as faixas etárias. Aproximadamente 19.428.086 indivíduos têm mais de 60 anos de idade. A projeção futura é que o Brasil viva um processo de alargamento progressivo em direção ao ápice de sua pirâmide populacional, fato observado apenas em nações desenvolvidas em outros tempos.

A Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) confirmou o envelhecimento da população: a participação do grupo de pessoas de 40 anos ou mais de idade cresceu de 33,1% para 34,3%, entre 2007 e 2008, enquanto os grupos de zero a 14 anos (25,5% para 24,7%) e de 15 a 39 anos (41,4% para 41,0%) reduziram suas proporções. Sul e Sudeste apresentaram as estruturas etárias mais envelhecidas. Nessas regiões, a população de 40 anos ou mais de idade representava, respectivamente, 38,1% e 37,9%. O maior percentual de pessoas com 60 anos ou mais de idade (14,9%) encontrava-se no Rio de Janeiro. Outro estado que se

destacou pelo elevado percentual de pessoas com 60 anos ou mais foi o Rio Grande do Sul (13,5%). Outro dado que merece destaque foi o aumento de pessoas ocupadas, ou seja, no mercado de trabalho, com mais de 50 anos de idade: de 12,9% para 13,4% no grupo etário de 50 a 59 anos, e de 6,6% para 6,9% no grupo de 60 anos ou mais de idade (I.B.G.E, 2009).

O envelhecimento, também denominado senescência, provoca alterações específicas em cada aparelho do corpo humano, muitas vezes predispondo à instalação de enfermidades, neste caso, quase que oportunistas.

Um dos pontos mais importantes relacionados à manutenção da saúde do homem idoso é o correto funcionamento de seu sistema imunológico. Infelizmente, logo após os 40 anos, inicia-se um processo de deterioração deste, conhecido como imunossenescência (Aw, Silva *et al.*, 2007). A partir daí, está aberta a porta para a instalação de infecções, neoplasias e doenças auto-imunes. Durante o envelhecimento, há uma produção exagerada e desordenada de mediadores pró-inflamatórios, que estariam relacionados à patogênese de várias doenças surgidas no indivíduo senescente, doenças com elevado componente inflamatório celular. É sugerido que infecções virais latentes (principalmente, pelo citomegalovírus e vírus Epstein-Baar) reduzam a resposta antigênica de linfócitos T em idosos, prejudicando a resposta imunológica destes indivíduos (Simpson, 2011). O idoso tem menor resistência às infecções, pois a resposta adrenal frente a traumas e estresses sofridos pelo organismo é deficiente. O cortisol é o hormônio secretado pela adrenal em situações de trauma e estresse

celular, tornando o organismo suscetível às infecções por tratar-se de um imunossupressor. Nestas situações, há produção do sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA) também pela adrenal, cujo efeito é oposto ao do cortisol, estimulando a ação do sistema imunológico. Porém, no idoso a resposta do DHEA é deficiente, levando a um desequilíbrio na resposta imunológica destes indivíduos (Aw, Silva *et al.*, 2007).

A função renal sofre deterioração progressiva com a idade. Estudos realizados em potenciais doadores de rim demonstraram uma redução do fluxo sanguíneo glomerular e dos níveis plasmáticos de renina/angiotensina, e tendência à hipercalemia, em indivíduos com mais de 60 anos (Epstein, 1996). O clearance de creatinina decai gradativamente, muitas vezes em virtude da perda de massa muscular, o que torna as dosagens de creatinina sérica falsamente baixas (Epstein, 1996). Estudos experimentais têm demonstrado que o ritmo de deterioração da função renal ao longo dos anos varia entre os sexos. Ratos machos submetidos à castração apresentaram redução da progressão de alterações vasculares renais relacionadas ao envelhecimento, sugerindo um efeito androgênico no ritmo de deterioração da função renal (Martin e Sheaff, 2007). Muitas destas alterações encontram-se compensadas em condições normais, porém frente a situações de estresse celular, como obstruções urinárias, infecções ou uso de drogas nefrotóxicas, revelam a fragilidade da homeostase renal destes indivíduos, culminando com quadros de falência renal aguda.

A Litíase Urinária

A litíase urinária é a doença crônica mais comum que afeta os rins após a hipertensão arterial e tem elevada morbidade (Worcester e Coe, 2008). Estima-se que os Estados Unidos gastem cerca de US\$ 5 bilhões de dólares ao ano para o tratamento da litíase (internações hospitalares e procedimentos cirúrgicos) e despesas trabalhistas relativas ao absenteísmo gerado pela enfermidade (Pearle, Calhoun *et al.*, 2005; Worcester e Coe, 2008). Em 1993, também nos EUA, esta despesa anual alcançava cerca de US\$ 1,83 bilhão. Este custo tem crescido em virtude da melhora dos resultados de tratamentos intervencionistas, como a litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) e métodos cirúrgicos endourológicos (Chandhoke, 2001). Esta revolução tecnológica promoveu certo “esquecimento” da rotina de prevenção da calculose renal, bem como de seu tratamento clínico.

A prevalência e a incidência da litíase urinária não são globalmente uniformes, em virtude da interferência de fatores intrínsecos (hereditariedade e genética) e extrínsecos (dieta, clima e condições sócio-econômicas, principalmente), particulares de cada população considerada. Nos Estados Unidos, cerca de 12% dos homens e 6% das mulheres têm histórico de litíase renal (Matlaga, Coe *et al.*, 2007). A incidência da calculose renal é estimada em 300 casos por 100.000 pessoas/ano, em relação ao sexo masculino; e de 100 pessoas por 100.000 habitantes/ano, quando em mulheres (Dallera e Chandhoke, 2007). No Brasil, estima-se que

aproximadamente 5% da população apresenta cálculos renais, sintomáticos ou não (Peres, Molina *et al.*, 2003). Por outro lado, a incidência de cálculos renais no negro sul-africano é rara (Rodgers e Lewandowski, 2002).

Os cálculos renais são diagnosticados, principalmente, entre a terceira e a quinta décadas de vida (Spivacow, Negri *et al.*, 2009), através de sua manifestação clínica mais comum: a cólica ureteral. A população idosa era considerada, até então, de baixo risco para o desenvolvimento de cálculos renais, porém estudos observacionais têm demonstrado um crescimento da prevalência de litíase renal em adultos com mais de 60 anos, principalmente em nações industrializadas (Gentle, Stoller *et al.*, 1997; Trinchieri, Coppi *et al.*, 2000; Usui, Matsuzaki *et al.*, 2003).

A calculose renal é mais comum no sexo masculino, porém a razão entre homens e mulheres afetados tem diminuído nos últimos anos. Classicamente, a predominância masculina alcançava de 2,2 a 3,4:1 (Strope, Wolf *et al.*, 2010). Atualmente, esta proporção caiu para 1,3:1 (Zilberman, Yong *et al.*, 2010).

Os indivíduos que possuem substrato genético ou antecedente familiar de litíase urinária, compreensivelmente, têm maior chance de manifestar sintomas ou sinais clínicos da enfermidade numa fase precoce de suas vidas. É o que ocorre em crianças e adultos jovens, quando a litíase renal frequentemente associa-se a episódios de infecção do trato urinário. Um indivíduo com histórico familiar de cálculo renal tem cerca de três vezes mais chance de desenvolver a doença do que indivíduos sem aquele antecedente

(Curhan, Willett et al., 1997). A ocorrência de litíase renal em idosos é pouco frequente, constituindo-se em tema pouco abordado pela literatura urológica.

A nefrolitíase é considerada um fator de morbidade importante relacionado ao trato urinário (Brener, Winchester *et al.*, 2011), decorrente da obstrução e estase promovidas pela migração de cálculos ureterais, do risco de infecção urinária (associada ou não à sepse) e, eventualmente, da evolução para deterioração funcional renal. Cálculos ureterais menores ou iguais a 5 mm de diâmetro têm elevada chance de serem eliminados espontaneamente (71 a 100%), não necessitando de medidas intervencionistas na maioria dos casos (Segura, Preminger *et al.*, 1997). Cálculos com dimensões maiores que as citadas têm menor índice de eliminação, causam obstrução e estase urinárias, predispondo a infecção e deterioração renal. Estes quadros necessitam de tratamentos intervencionistas, variando desde procedimentos endourológico com extração e/ou litotripsia de cálculos, e derivações urinárias (implante de cateteres ureterais tipo duplo J ou nefrostomias) até nefrectomias. Cálculos ureterais que não são eliminados espontaneamente após 60 dias, são denominados impactados e necessitarão de tratamento cirúrgico; porém, com índices de complicação tardios mais elevados que cálculos precocemente tratados (Hwang, Kim *et al.*, 2010).

Interface Idoso e Litíase Urinária

A análise sequencial de aspectos da senescência e da litíase urinária deixa claro que a ocorrência de cálculos renais em idosos representa risco elevado de morbidade. Muitas vezes, em virtude da menor incidência de litíase urinária nesta população, não há um fluxograma diferenciado para estas situações, quando nos defrontamos com um paciente com mais de 60 anos portador de cálculo renal e/ou ureteral sintomático. Num contexto em que o idoso apresenta maior fragilidade frente às complicações da litíase urinária e de seu tratamento, a prevenção da doença adquire importância substancial.

Para uma prevenção adequada, torna-se necessário o correto diagnóstico do distúrbio metabólico envolvido na gênese da litíase, o que só é possível com a realização de estudo metabólico específico.

É com este intuito que procuramos avaliar os aspectos metabólicos da litogênese em homens com 60 anos ou mais de idade, que apresentaram a primeira manifestação clínica desta doença nesta faixa de idade. Esperamos com isso, poder propiciar maior enfoque à profilaxia da litíase em homens idosos portadores de cálculos urinários, visando reduzir riscos e morbidade para este grupo de indivíduos.

2 – OBJETIVO

O objetivo deste estudo é avaliar o perfil metabólico de homens com idade acima de 60 anos portadores de cálculos renais.

3 – REVISÃO DA LITERATURA

Informações a respeito da litíase urinária em idosos são pouco disponíveis na literatura urológica. Tem-se observado maior interesse pelo tema, em virtude do aumento da incidência de cálculos renais e/ou ureterais em indivíduos com mais de 60 anos (Yagisawa, Hayashi *et al.*, 1999; Bartoletti, Cai *et al.*, 2007; Ng, 2009; Knoll, Schubert *et al.*, 2011). A presente revisão incluiu alguns estudos com mais de 5 anos, porém bastante citados quando o tema (litíase em idosos) é abordado. A maior parte da revisão foi realizada no *PubMed*, utilizando-se métodos de busca seletivos: *urinary lithiasis (All fields)*, *urolithiasis (All fields)*, *elderly (Title/abstract)*, *aging (Title/abstract)*, 2008-2011 (MeSH date) e *english (Language)*.

3.1 – DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A prevalência de litíase urinária (renal e/ou ureteral) em idosos é de 10 a 12%, enquanto a incidência varia de 0,1 a 2% (Gentle, Stoller *et al.*, 1997). No Japão, a prevalência alcança 9,6%, predominando em indivíduos do sexo masculino (Usui, Matsuzaki *et al.*, 2003). Os cálculos de oxalato de cálcio são os mais comuns entre os idosos, porém em menor proporção do que no adulto jovem (76% versus 89,5%, respectivamente). Em contrapartida, os cálculos de ácido úrico e de estruvita têm incidência

maior nos indivíduos com mais de 65 anos (11% versus 5,1%, e 4% versus 1,2%, respectivamente) (Usui, Matsuzaki *et al.*, 2003).

Knoll e cols estudaram mais de 200.000 análises bioquímicas de cálculos urinários, durante 30 anos, na Alemanha. Os cálculos contendo cálcio como principal elemento foram os mais frequentes, inclusive entre indivíduos com mais de 60 anos. No sexo masculino, a presença de cálculos de cálcio manteve um platô de prevalência ao redor de 19%, dos 40 aos 69 anos de idade; enquanto que nas mulheres, o pico de ocorrência foi dos 60 aos 69 anos (Knoll, Schubert *et al.*, 2011). Uma limitação deste estudo é que a organização do banco de dados foi realizada a partir do resultado do exame (análise da composição do cálculo urinário) e não pela identificação do paciente. Dessa forma, pacientes com episódios recorrentes de litíase urinária podem ter sido registrados mais de uma vez durante o período do estudo (30 anos).

3.2 – DISTÚRBIOS METABÓLICOS

Gentle e cols avaliaram retrospectivamente cerca de 6.000 indivíduos com histórico de litíase urinária. Destes, aproximadamente 12% tinham 65 anos ou mais de idade. O distúrbio metabólico isolado mais frequente foi a hipocitratúria (29%) e apenas 10% daqueles indivíduos apresentaram hipercalciúria (Gentle, Stoller *et al.*, 1997).

Usui e cols demonstraram que 15,4% dos idosos portadores de litíase urinária, apresentaram recorrência clínica, correspondente a um risco de 23,8% em cinco anos e de 33,9% em 10 anos. Quando avaliados laboratorialmente, estes indivíduos apresentaram maior achado de hipercalciúria do que os não recorrentes (Usui, Matsuzaki *et al.*, 2003).

3.3 – QUADRO CLÍNICO

A cólica ureteral é o sintoma típico da litíase urinária, secundária à migração de cálculo renal e consequente obstrução ureteral.

Quarenta por cento dos idosos formadores de cálculos apresentam o primeiro episódio de cólica renal antes dos 50 anos de idade (Gentle, Stoller *et al.*, 1997). O primeiro diagnóstico de litíase urinária após os 70 anos ocorre em cerca de 10% daqueles indivíduos (Gentle, Stoller *et al.*, 1997).

Durante seguimento clínico de idosos portadores de cálculos renais, Neuzillet e cols determinaram que 40% deles apresentaram o primeiro episódio de cólica renal após os 60 anos de idade (Neuzillet, Lechevallier *et al.*, 2004). Indivíduos com mais de 70 anos apresentaram maior morbidade associada ao quadro litiásico: infecções urinárias (24%) e sepse urinária (49%); denotando a maior complexidade da litíase urinária nesta população.

Levantamento realizado sobre idosos portadores de pielonefrite aguda, em regime de internação hospitalar, revelou coexistência de litíase urinária em 50,7% dos casos, e evidência de uropatia obstrutiva (hidronefrose) em

35,6% (Kang, Tsao *et al.*, 2008). Aproximadamente 27% dos pacientes necessitaram de tratamento urológico intervencionista associado à antibioticoterapia (Kang, Tsao *et al.*, 2008).

3.4 – LITOTRIPSIA EXTRACORPÓREA

Dentre as modalidades de tratamento da litíase urinária no idoso, sem dúvida a mais controversa é a litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LEOC), em virtude de achados conflitantes sobre a taxa de sucesso do método, quando aplicado em indivíduos com mais de 60 anos.

Estudo realizado em pacientes portadores de cálculo ureteral avaliou os resultados da LEOC, utilizando o litotridor Dornier HM3, sob anestesia regional. O índice de sucesso do tratamento foi semelhante entre idosos (considerados com 70 anos ou mais de idade) e não-idosos: 81% dos pacientes ficaram livres de cálculo (Halachmi e Meretyk, 2006). Os indivíduos com 70 anos ou mais apresentavam maior número de comorbidades (arritmia cardíaca, coronariopatia e hipertensão arterial), quando comparados ao grupo mais jovem; porém a ocorrência de complicações foi semelhante em ambos os grupos: 1% e 3,7%, respectivamente (Halachmi e Meretyk, 2006).

Ng e cols avaliaram pouco mais de 2.000 pacientes submetidos à LEOC para tratamento de cálculos renais e ureterais. Destes, 587 tinham mais de 60 anos de idade. O índice de pacientes livres de cálculo entre os

idosos, três meses após a LEOC, foi de 37,6%, estatisticamente inferior aos grupos de 40 a 50, e de 50 a 60 anos: 54% e 43%, respectivamente (Ng, Wong *et al.*, 2007). Este estudo possui algumas limitações: utilização de três tipos de litotritores (Piezolith 2300, MPL 9000 e Compact Delta), características do cálculo (tamanho maior no grupo dos idosos) e formação retrospectiva do banco de dados. Quando separados os grupos de acordo com a localização do cálculo (renal ou ureteral), não houve diferença significativa dos índices livre de cálculo para tratamento de cálculos ureterais, coincidindo com achados de Halachmi e cols (Halachmi e Meretyk, 2006). Por outro lado, os índices de sucesso da LEOC para cálculos renais persistiram inferiores no grupo de pacientes com mais de 60 anos (Ng, Wong *et al.*, 2007).

Modificações estruturais do tecido renal compatíveis com o envelhecimento podem justificar resultados inferiores da LEOC em idosos. Dessa forma, a presença de glomeruloesclerose poderia afetar a impedância das ondas eletromagnéticas até alcançar o cálculo propriamente dito, prejudicando os níveis de fragmentação (Ng, Wong *et al.*, 2007; Ng, 2009).

Estudo retrospectivo com 140 pacientes portadores de cálculos renais ou ureterais, com mais de 70 anos de idade, não demonstrou redução dos níveis de sucesso do tratamento ou maior incidência de complicações (Sighinolfi, Micali *et al.*, 2008). Idosos portadores de hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, insuficiência renal crônica, rim único, antecedente oncológico, cirurgia cardíaca prévia, fibrilação atrial, uso de marcapasso e aneurisma de aorta, foram submetidos à LEOC, sem intercorrências, com

taxa de sucesso comparável às demais faixas etárias. A recomendação foi de que a LEOC em idosos deve contemplar cada caso individualmente, atentando-se à maior frequência de comorbidades: suspensão de anti-agregantes plaquetários, substituição de varfarina por heparina de baixo peso molecular, uso de antibióticos em diabéticos (pré e pós-LEOC) e monitorização eletrocardiográfica contínua, entre outras medidas (Sighinolfi, Micali *et al.*, 2008).

Simunovic e cols avaliaram 444 indivíduos portadores de cálculos renais ou ureterais, com mais de 60 anos de idade, submetidos à LEOC de maio de 2001 até maio de 2008. Esta amostra foi subdividida em 3 grupos, de acordo com a idade: 60 a 65 anos, 65 a 70 anos, e acima de 70 anos de idade. Não foram detectadas diferenças nos níveis de sucesso e complicações entre os grupos. A taxa de pacientes livres de cálculo foi de 67,98%, considerada abaixo dos resultados do mesmo serviço para indivíduos mais jovens, 80,95% (Simunovic, Sudarevic *et al.*, 2010). Seis por cento dos pacientes apresentaram complicações, sendo dois casos de hematoma subcapsular (tratados conservadoramente, com sucesso) e oito de “rua de cálculos”; os demais eventos foram cólica renal, febre e um caso de pielonefrite aguda (Simunovic, Sudarevic *et al.*, 2010).

De acordo com as evidências disponíveis até o momento, a LEOC para tratamento de cálculos ureterais em idosos revela-se procedimento seguro e com taxas de sucesso comparáveis às de indivíduos com menos de 60 anos de idade. Em relação ao tratamento de cálculos renais com LEOC, as evidências mais recentes têm favorecido a aplicabilidade do método,

ênfatizando a individualização clínica de cada caso, em virtude da maior frequência de comorbidades apresentada pelo paciente idoso.

3.5 – NEFROLITOTOMIA PERCUTÂNEA

A nefrolitotomia percutânea (NLP) é procedimento minimamente invasivo para tratamento de cálculos renais de grandes dimensões, geralmente acima de 2,0 cm de diâmetro ou cálculos coraliformes (Segura, Preminger *et al.*, 1994; Ramakumar e Segura, 2000). A superioridade da NLP em relação à LEOC no tratamento de cálculos renais maiores do que 20 mm é descrita há longa data (Lingeman, Coury *et al.*, 1987). Porém, a NLP tem maior risco de complicações do que a LEOC: hemorragia, septicemia, lesão de órgãos adjacentes, etc (Samplaski, Irwin *et al.*, 2009). Em virtude da maior morbidade frente às complicações inerentes ao método, a indicação da NLP na população idosa pode suscitar resistências.

Estudo retrospectivo avaliou os resultados de 644 procedimentos cirúrgicos (NLP) para tratamento de cálculos renais, sendo 126 em indivíduos com mais de 70 anos de idade (Anagnostou, Thompson *et al.*, 2008). Os grupos (entre 17 e 69 anos, e com 70 ou mais anos de idade) eram estatisticamente comparáveis, no que se refere às características do(s) cálculo(s): lado, número, localização e tamanho. A taxa de sucesso (livre de cálculo ou fragmentos residuais menores de quatro milímetros) foi semelhante nos dois grupos. O grupo dos idosos apresentou 14% de

complicações, frente a 9% do grupo abaixo dos 70 anos. (Anagnostou, Thompson *et al.*, 2008).

Karami e cols avaliaram retrospectivamente 50 pacientes com mais de 65 anos de idade submetidos à NLP, comparando seus achados com os de 248 indivíduos com menos de 40 anos submetidos ao mesmo método terapêutico, no mesmo período: 2001 a 2007 (Karami, Mazloomfard *et al.*, 2010). O grupo de pacientes idosos apresentava maior número de comorbidades: hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, coronariopatia e doenças pulmonares ($p < 0,001$). Porém as características dos cálculos tratados eram semelhantes entre os grupos estudados. A taxa de sucesso (pacientes livres de cálculo ou fragmentos residuais menores do que quatro milímetros) foi comparável em ambos os grupos: 85% para idosos e 90% para indivíduos até 40 anos. Em relação às complicações, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, principalmente no que concerne às chamadas complicações maiores (hemorragia, septicemia e lesão de órgãos adjacentes). A ocorrência de febre no pós-operatório imediato, sem sinais de bacteremia ou septicemia, foi maior entre os indivíduos com mais de 65 anos: 8% contra 1,2% ($p = 0,004$), todos foram tratados com antibióticos e medidas conservadoras, com sucesso (Karami, Mazloomfard *et al.*, 2010).

Graças aos resultados satisfatórios apresentados pela maioria dos trabalhos sobre a NLP em idosos, Kara e cols realizaram estudo prospectivo randomizado para avaliar a viabilidade do emprego da nefrolitotomia

percutânea “totally tubeless” (sem cateter de nefrostomia e/ou cateter ureteral) nesta população (Kara, Resorlu *et al.*, 2010).

Entre novembro de 2006 e março de 2009, sessenta pacientes foram randomizados em dois grupos: “totally tubeless” e NLP padrão (cateter de nefrostomia de 18 Fr). Os critérios de inclusão foram: idade maior ou igual a 60 anos, critérios anestesiológicos ASA I e II, cálculos maiores ou iguais a dois centímetros, menos de três acessos percutâneos, sangramento mínimo ao final do procedimento, sistema pielocalicinal intacto e comprovação de ausência de cálculos/fragmentos ao final do procedimento. Cada grupo contou com trinta indivíduos. O índice de pacientes livres de cálculo foi de 86% e de 83%, para os grupos “totally tubeless” e NLP padrão, respectivamente, quando considerados fragmentos menores do que quatro milímetros, o índice de sucesso alcançou 96% e 90%, respectivamente (Kara, Resorlu *et al.*, 2010). O grupo sem uso de cateter de nefrostomia ou ureteral apresentou menor tempo de internação hospitalar (1,5 e 3,2 dias; respectivamente; $p < 0,05$) e necessitou de menor quantidade de analgésicos no pós-operatório imediato ($p < 0,001$). Os grupos não apresentaram diferenças em relação à ocorrência de complicações cirúrgicas (Kara, Resorlu *et al.*, 2010).

Podemos concluir que a nefrolitotomia percutânea é procedimento factível no idoso portador de litíase urinária, não implicando em maior ocorrência de complicações ou risco de óbito no peri-operatório; além de apresentar resultados semelhantes comparativamente às demais faixas etárias.

3.6 – URETEROSCOPIA

Os resultados da ureteroscopia no tratamento de cálculos do trato urinário superior em idosos são similares àqueles dos demais adultos, alcançando índices de sucesso que variam de 88% a 100% dos casos, aproximadamente (Ng, 2009). O desenvolvimento de ureteroscópios e ureterorenoscópios flexíveis, associados às fontes de litotripsia a laser, tornam a abordagem ureteroscópica segura e eficiente para indivíduos idosos portadores de cálculos urinários (Lahme, Zimmermanns *et al.*, 2008).

3.7 – CONCLUSÕES

A abordagem da litíase urinária nos idosos tem motivado maior número de estudos recentemente, em virtude do aumento da expectativa de vida global e do crescimento do número de casos nesta população. O emprego da litotripsia extracorpórea e de procedimentos cirúrgicos endourológicos (nefrolitotomia percutânea e ureteroscopia) em indivíduos idosos portadores de cálculos renais e/ou ureterais, tem sido documentado na literatura urológica ultimamente. Os resultados destes métodos têm apresentado melhora desde que a população idosa seja tratada individualmente do ponto de vista clínico, devido à presença de comorbidades.

O tratamento clínico, preventivo, não tem apresentado novas evidências particulares ao idoso portador de litíase. Dessa forma, estudos

que avaliem o perfil metabólico desta população poderão auxiliar a implementação de medidas direcionadas à prevenção e ao tratamento clínico de cálculos urinários em indivíduos com mais de 60 anos de idade.

4 – MATERIAIS E MÉTODOS

A proposta deste estudo foi desenvolvida na Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Conforme explanado anteriormente, tivemos como foco de estudo a população idosa portadora de litíase urinária, pacientes com mais de 60 anos de idade, conforme definição da OMS para países em desenvolvimento. Portadores de litíase vesical não foram incluídos, devido à fisiopatologia distinta deste tipo de cálculo.

A seleção dos pacientes participantes do estudo clínico foi realizada a partir de consulta ao banco de dados da Disciplina de Urologia da FMUSP, contendo informações demográficas restritas, como doença principal, nome, registro na instituição, data de nascimento, sexo, endereço e contatos telefônicos. Ou seja, a partir deste banco de dados realizamos o recrutamento de pacientes candidatos a participarem do estudo em questão e somente após consulta inicial presencial é que ratificaríamos o cumprimento dos critérios de inclusão.

Todo o processo de entrevistas, realização de exames laboratoriais e de imagem, além dos retornos ambulatoriais, estendeu-se de janeiro de 2008 a maio de 2011. Todos pacientes foram avaliados e seguidos pelo autor deste trabalho.

A metodologia proposta foi a de um estudo clínico tipo caso-controle, sendo que o ponto de referência para seleção dos componentes de cada

grupo foi o desfecho clínico: ser portador de litíase urinária ou não. Assim sendo, os pacientes portadores de cálculos renais formaram o grupo caso, enquanto aqueles sem diagnóstico de litíase urinária constituíram o grupo controle, para estabelecimento de comparação.

A seleção de pacientes do grupo caso foi realizada através do banco de dados do Ambulatório de Litíase Urinária, pertencente à Disciplina de Urologia da FMUSP, localizado no Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP, em São Paulo (SP), Brasil.

Os critérios de inclusão para o grupo caso foram os seguintes:

- Pacientes do sexo masculino com 60 anos ou mais de idade;
- Primeiro episódio de cólica renal ou diagnóstico incidental de cálculo urinário ocorrido após os 60 anos de idade.

A seleção de pacientes do grupo controle foi através do banco de dados do Ambulatório de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), coordenado pela Disciplina de Urologia do HC da FMUSP, em São Paulo (SP), Brasil. Os critérios de inclusão foram os seguintes:

- Pacientes do sexo masculino com 60 anos ou mais de idade;
- Ausência de antecedente clínico de cólica renal ou diagnóstico incidental de calculose urinária.

Os pacientes foram submetidos à anamnese e exame físico. Seguiu-se questionamento com ênfase em sintomas, sinais e antecedentes relacionados à litíase urinária: antecedente de cólica renal e, em sendo positivo, idade no primeiro episódio; presença de diagnóstico incidental de litíase urinária; antecedente de infecção urinária; antecedente familiar de litíase urinária; e antecedente pessoal de litotripsia extracorpórea ou procedimentos cirúrgicos para tratamento de cálculo renal e/ou ureteral. Os pacientes também foram questionados sobre a ocorrência de comorbidades, o uso diário de medicações e o cultivo de hábitos e vícios (como o tabagismo e o etilismo, por exemplo).

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram selecionados e realizaram os exames laboratoriais e de imagem concernentes ao estudo.

Os exames laboratoriais consistiram de dosagens séricas de cálcio total, cálcio ionizado, ácido úrico, fósforo, glicemia, uréia, creatinina e paratormônio (PTH). Foram coletadas amostras de urina para urocultura e urina tipo I.

Foram realizadas coletas de amostras de urina de 24 horas para determinação de cálcio, citrato, creatinina, sódio, ácido úrico, pH e volume. A determinação de um perfil completo exigiu a coleta de três amostras de urina de 24 horas, em virtude da necessidade do uso de diferentes tipos de conservantes para cada tipo de parâmetro avaliado. A dosagem de cálcio e citrato em urina de 24 horas exige a utilização de conservante ácido durante a coleta das amostras: 20 ml de ácido clorídrico a 50% por litro de urina. A

coleta da amostra de urina de 24 horas para dosagem do ácido úrico utiliza conservante alcalino: 5 g de bicarbonato de sódio por litro de urina. Para as dosagens de creatinina e sódio em urina de 24 horas não são utilizados conservantes nos frascos de coleta. Todos os participantes do estudo foram orientados a manter as amostras refrigeradas até trazê-las ao Laboratório Clínico do HC da FMUSP. Os pacientes do grupo caso submeteram-se à coleta de dois perfis completos de urina de 24 horas, totalizando seis amostras de urina de 24 horas. O intervalo entre as coletas completas era ao redor de 30 dias. Caso um indivíduo apresentasse um dos parâmetros alterados em quaisquer das coletas, ele era considerado como portador daquele distúrbio metabólico, mesmo que o resultado deste parâmetro estivesse dentro dos valores de referência no outro perfil de 24 horas. Os membros do grupo controle coletaram um perfil urinário completo.

Ainda em relação à avaliação das amostras de urina de 24 horas, o parâmetro volume representou a média dos volumes urinários coletados por cada um dos indivíduos participantes do estudo: a soma do volume total das amostras dividido por seis (grupo caso) ou por três (grupo controle); de acordo com o número de amostras de urina de 24 horas colhido. Este critério foi adotado para permitir a análise estatística deste parâmetro.

Todos os indivíduos realizaram radiografia de abdome e ultrassonografia do aparelho urinário e, em caso de dúvida diagnóstica, tomografia computadorizada de abdome sem contraste iodado, para avaliação da presença de cálculos renais.

4.1 – ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada a análise descritiva dos dados por meio de frequências absolutas e relativas, média e desvio-padrão.

Nas variáveis contínuas peso e idade foi testada a aderência à curva normal por meio do teste de Komolgorov-Smirnov. Como estas variáveis apresentaram distribuição normal, na comparação entre os grupos caso e controle foi utilizado o teste paramétrico *t de Student*. Para a análise de associação entre as variáveis independentes segundo grupos caso e controle, utilizou-se o teste de associação pelo Qui-quadrado. Quando alguma variável apresentou valor esperado menor ou igual a cinco foi utilizado o teste exato de Fisher.

Para a análise final, utilizaram-se os modelos de regressão univariado e múltiplo (multivariado) entre as variáveis independentes demográficas e laboratoriais (resultantes da avaliação metabólica). Para a modelagem múltipla, foram selecionadas as variáveis que apresentaram um nível descritivo $\leq 5\%$. Foram testadas também as variáveis que poderiam apresentar possíveis implicações no desfecho, de acordo com referencial teórico.

Para todas as análises foi assumido um nível descritivo de 5%.

Ao final da análise estatística foi realizado o cálculo para o poder do teste $(1-\beta)$, a partir do tamanho da amostra para cada grupo (caso e controle), fixando o alfa de 5% e as proporções observadas (p_1 =caso e p_2 =controle).

Os dados foram digitados em uma planilha Excel e analisados no programa SPSS para *Windows* versão 18.0.

4.2- CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os indivíduos envolvidos neste estudo clínico foram informados sobre a natureza dos procedimentos, ratificando suas participações através de assinatura de termo de consentimento informado.

Este estudo clínico foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da FMUSP, sob protocolo número 0688/07, em 24 de outubro de 2007.

O presente estudo também encontra-se registrado no *Clinical Trials* (www.clinicaltrials.gov) sob número NCT01246531.

5 – RESULTADOS

Cento e dez indivíduos foram convocados para entrevista. Mediante aplicação dos critérios de inclusão, setenta pacientes foram selecionados para participarem do protocolo clínico.

Quarenta pacientes não foram incluídos, pelos seguintes motivos: 24 indivíduos relataram episódio de cólica renal ou diagnóstico prévio de calculose urinária antes dos 60 anos de idade; quatro pacientes alegaram a distância como fator que impossibilitaria o comparecimento ao Hospital das Clínicas (todos residiam fora do Estado de São Paulo); dois eram receptores de transplante renal; outros dois eram alcoólatras; um apresentava sequela limitante de acidente vascular cerebral; um aguardava convocação para transplante hepático; um era amaurótico; um paciente estava em pré-operatório de cistectomia radical, devido a câncer de bexiga; um paciente era hipertenso de difícil controle e portador de rim atrófico; outro paciente apresentava distúrbio psiquiátrico; um paciente era coronariopata grave; e, finalmente, um dos pacientes era portador de derivação urinária a Bricker (pós-operatório tardio de cistectomia radical, para tratamento de câncer de bexiga).

Dezenove indivíduos não concluíram o estudo: 17 perderam seguimento, deixando de comparecer às consultas e de realizarem os exames laboratoriais constantes no protocolo de estudo, sendo oito pacientes do grupo caso e nove do grupo controle. Dois pacientes

apresentaram diagnóstico de câncer de próstata durante o presente estudo, sendo encaminhados para tratamento oncológico.

Dessa forma, 51 indivíduos concluíram o estudo: 25 no grupo caso e 26 no grupo controle.

A Tabela 1 mostra as variáveis demográficas, de hábitos de vida, ocorrência de comorbidades e uso de diuréticos tiazídicos, nos pacientes estudados.

Tabela 1 – Dados demográficos, comorbidades, hábitos e vícios, e uso de tiazídicos

Variável	Casos		controles		p
	\bar{x}	(dp)	\bar{x}	(dp)	
Idade	68,3	(5,4)	67,8	(5,9)	0,750*
Peso	79,2	(11,7)	74,9	(11,0)	0,177*
	n	(%)	n	(%)	p
Raça					
Branca	22	(88,0)	24	(92,3)	0,668 [†]
Não branca	3	(12,0)	2	(7,7)	
Etilista					
Não	17	(68,0)	20	(76,9)	0,475
Sim	8	(32,0)	6	(23,1)	
Tabagista					
Não	23	(92,0)	21	(80,8)	0,419 [†]
Sim	2	(8,0)	5	(19,2)	
Comorbidades					
Não	5	(20,0)	6	(23,1)	0,789
Sim	20	(80,0)	20	(76,9)	
Uso de Tiazídicos					
Não	22	(88,0)	20	(76,9)	0,465 [†]
Sim	3	(12,0)	6	(23,1)	
Total	25	(100)	26	(100)	

* t de student; [†] teste exato de Fisher

A média de idade dos pacientes do grupo caso foi de 68,3 anos, variando de 60 a 78 anos. No grupo controle, a média de idade foi de 67,8 anos, variando de 60 a 83 anos.

Aproximadamente 90% dos indivíduos participantes eram brancos e o restante foi categorizado como não brancos.

Vinte pacientes do grupo caso apresentavam comorbidades (Tabela 1). A hipertensão arterial foi o distúrbio clínico mais frequente, sendo identificado em onze indivíduos (44% da amostra). Destes, três faziam uso de diuréticos tiazídicos, enquanto a maioria tratava-se com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e betabloqueadores. Sete pacientes eram diabéticos, três faziam uso de estatinas para tratamento de dislipidemia e três eram portadores de gota. Por sua vez, vinte e um pacientes do grupo controle apresentavam comorbidades: treze eram hipertensos, quatro diabéticos e um fazia uso de estatinas para tratamento de dislipidemia. Somente um indivíduo era portador de gota. A proporção de indivíduos que fazia uso de diuréticos tiazídicos era maior no grupo controle (23,1%), comparativamente aos pacientes do grupo caso (12%), porém sem significância estatística.

Com relação às dosagens séricas dos parâmetros estudados nos pacientes dos grupos caso e controle, não foram encontradas diferenças significativas entre os indivíduos, como mostra a tabela 2.

Tabela 2 – Parâmetros séricos da avaliação metabólica

Variável	Casos		Controles		p
	n	(%)	n	%	
Cálcio total (VR: 8,6-10,2 mg/dl)					
Normal	22	(88,0)	25	(96,2)	0,350 [†]
Aumentado	3	(12,0)	1	(3,8)	
Cálcio ionizado (VR: 4,6-5,3 mg/dl)					
Normal	22	(88,0)	24	(92,4)	0,668 [†]
Aumentado	3	(12,0)	2	(7,7)	
Ácido úrico (VR: 3,4-7,0 mg/dl)					
Normal	20	(80,0)	20	(76,9)	0,789*
Aumentado	5	(20)	6	(23,1)	
Fósforo (VR: 2,7-4,5 mg/dl)					
Normal	20	(80,0)	20	(76,9)	0,789*
Diminuído	5	(20,0)	6	(23,1)	
Glicemia (VR: 65-99 mg/dl)					
Normal	10	(40,0)	9	(34,6)	0,691*
Aumentado	16	(60,0)	17	(65,4)	
Uréia (VR: 10-50 mg/dl)					
Normal	22	(88,0)	25	(96,2)	0,350 [†]
Aumentado	3	(12,0)	1	(3,8)	
Creatinina (VR: 0,6-1,5 mg/dl)					
Normal	23	(92,0)	25	(96,2)	0,610 [†]
Aumentado	2	(8,0)	1	(3,8)	
PTH (VR: 16-87 pg/dl)					
Normal	22	(88,0)	18	(69,2)	0,103*
Aumentado	3	(12,0)	8	(30,8)	
Total	25	(100)	26	(100)	

VR=valor de referência; [†]teste exato de Fisher ; *teste do qui-quadrado

A tabela 3 mostra os parâmetros metabólicos urinários e as uroculturas dos pacientes estudados.

Tabela 3 – Avaliação metabólica: urina de 24 horas e urocultura

Variável	Casos		Controles		p
	n	(%)	n	%	
Cálcio 24 horas (VR: 100 – 240 mg)					
Normal	22	(88,0)	18	(69,2)	0,103*
Aumentado	3	(12,0)	8	(30,8)	
Citrato 24 horas (VR: > 290 mg)					
Normal	11	(44,0)	22	(84,6)	0,002*
Diminuído	14	(56,0)	4	(15,4)	
Creatinina 24 horas (VR: 1,04 – 2,35 g)					
Normal	25	(100)	26	(100)	
Alterado	0	(--)	0	(--)	
Sódio 24 horas (VR: 40 – 220 mEq)					
Normal	9	(36,0)	18	(69,2)	0,017*
Aumentado	16	(64,0)	8	(30,8)	
Ácido Úrico 24 horas (VR: 0,2 – 0,75 g)					
Normal	20	(80,0)	23	(85,5)	0,465 [†]
Aumentado	5	(20,0)	3	(11,5)	
Volume 24 horas (VR: >ou= 20 ml/kg/dia)					
Normal	17	(70,8)	21	(80,8)	0,411*
Diminuído	7	(29,2)	5	(19,5)	
pH urina 24 horas (VR: 6 – 7)					
Normal	14	(56,0)	21	(80,8)	0,057*
Alterado	11	(44,0)	5	(19,2)	
Urocultura (VR: Negativa)					
Negativa	23	(92,0)	22	(84,6)	0,668 [†]
Positiva	2	(8,0)	4	(15,4)	
Total	25	(100)	26	(100)	

VR=valor de referência; * teste do qui-quadrado; [†] teste exato de Fisher

Verificou-se maior ocorrência de hipocitratúria entre os indivíduos do grupo caso, em relação aos do grupo controle (56,0% vs 15,4%; $p=0.002$). Da mesma maneira, foram observados níveis aumentados de sódio urinário no grupo caso, quando comparados ao grupo controle (64,0% vs 30,8%; $p=0,017$). As demais variáveis não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Conforme descrito na tabela 3, seis pacientes apresentaram uroculturas positivas: dois no grupo caso e quatro no controle. No grupo caso foram isoladas *Escherichia coli* e *Enterobacter cloacae*, em um caso cada. Entre os quatro pacientes do grupo controle que apresentaram urocultura positiva, um deles apresentou hipocitratúria associada ao isolamento de *Enterobacter cloacae* na urina. Os três pacientes restantes do grupo controle, com urocultura positiva, apresentaram níveis normais de citrato urinário.

Realizamos análise estatística adicional das variáveis citrato e sódio urinários excluindo-se os indivíduos com uroculturas positivas, como mostra a tabela 4. Mesmo com a exclusão do fator urocultura positiva, os achados de citrato e sódio urinários mantiveram níveis de significância estatística: $p=0,006$ e $p=0,023$, respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4 – Avaliação metabólica (urina de 24 horas): indivíduos com urocultura negativa

<i>Variável</i>	<i>Casos</i>		<i>Controles</i>		<i>p</i>
	n	(%)	n	(%)	
Citrato 24 horas (VR: > 290 mg)					
Normal	11	(47,8)	19	(86,4)	0,006*
Diminuído	12	(52,2)	3	(13,6)	
Sódio 24 horas (VR: 40 – 220 mEq)					
Normal	9	(39,1)	16	(72,7)	0,023*
Aumentado	14	(60,9)	6	(27,3)	
Total	23	(100)	22	(100)	

VR=valor de referência; * teste do qui-quadrado

As variáveis citrato e sódio urinários, que apresentaram diferença significativamente estatística no teste do qui-quadrado foram submetidas à análise de regressão logística univariada (Tabela 5).

Tabela 5 – Regressão logística univariada

<i>Variável</i>	<i>OR_{bruta}</i>	<i>IC_{95%}</i>	<i>p</i>
Citrato 24 horas			
Normal	1.0		
Diminuído	7,00	1,89 – 26,37	0,004
Sódio 24 horas			
Normal	1.0		
Aumentado	4,00	1,25 – 12,84	0,020

Na análise univariada, verifica-se que um paciente que apresenta níveis alterados de citrato em urina de 24 horas tem um risco de $OR_{bruta}=7,0$ ($IC_{95\%}= 1,89 - 26,37$) de apresentar cálculo renal, quando comparado com quem apresenta níveis normais de citrato urinário (Tabela 5). Seguindo-se a mesma linha, o indivíduo que apresenta sódio urinário elevado possui um risco de $OR_{bruta}=4,0$ ($IC_{95\%}= 1,25 - 12,84$) de apresentar cálculo renal, em relação àquele com níveis dentro da normalidade (Tabela 5).

A Tabela 6 apresenta a análise de regressão logística múltipla, utilizando-se as variáveis citrato urinário e sódio urinário, ajustadas ao uso de diurético tiazídico.

Tabela 6 - Análise de regressão logística múltipla

<i>Variável</i>	<i>OR_{ajustada}</i>	<i>IC_{95%}</i>	p
Citrato 24 horas			
Normal	1.0		
Alterado	7,12	1,74 – 29,21	0,006
Sódio 24 horas			
Normal	1.0		
Alterado	4,0	1,07 – 14,96	0,039
Uso de Tiazídico*			
Não	1.0		
Sim	0,79	0,15 – 4,27	0,782

*variável de ajuste.

Observa-se que, tanto o citrato, quanto o sódio, mantiveram-se como fatores independentes para a presença de cálculo renal. O paciente que apresenta nível alterado de citrato em urina de 24 horas tem um risco de $OR_{ajustada}=7,12$ ($IC_{95\%}= 1,74 - 29,21$) de apresentar cálculo renal, em relação àqueles que apresentam níveis normais de citrato em 24 horas. Em relação ao sódio urinário, o achado de elevação deste parâmetro implica em risco de $OR_{ajustada}=4,0$ ($IC_{95\%}= 1,07 - 14,96$) de apresentar nefrolitíase, comparando-se aos indivíduos sem esta alteração.

O poder estatístico da respectiva análise, medindo-se duas proporções, em relação ao citrato urinário, alcança 88%. Enquanto que, para o sódio urinário o poder estatístico é de, aproximadamente, 68%.

6 – DISCUSSÃO

O estudo clínico tipo caso-controle é adequado para avaliação de doenças raras ou pouco frequentes, onde há dificuldade na seleção de grandes amostras que satisfaçam todos os critérios pertinentes aos estudos clínicos, tanto do ponto de vista operacional, quanto financeiro. Um dos grandes trunfos dos estudos caso-controle é servir de piloto para realização de estudos observacionais de maior porte, nos quais um investimento de grande monta seria necessário, ou seja, pode-se aferir a viabilidade de determinado projeto.

A escolha do método clínico caso-controle partiu do princípio que a litíase renal é doença pouco frequente em indivíduos idosos. O diagnóstico da litíase urinária geralmente ocorre entre a terceira e a quinta décadas de vida, sendo pouco frequente na infância e adolescência (Spivacow, Negri *et al.*, 2010). Pacientes portadores de quadros litiásicos de repetição têm a primeira cólica renal até a quarta década de vida (Lancina, Novás *et al.*, 2000), na maioria das vezes. De qualquer forma, a litíase urinária vem apresentando aumento de incidência nos últimos anos, em todas as faixas etárias, principalmente em nações industrializadas (Trinchieri, Coppi *et al.*, 2000).

O estudo caso-controle é retrospectivo, no que diz respeito à seleção amostral, pois consiste na análise de fatores de risco ou exposição em populações com desfecho clínico já conhecido no passado: ser portador de

litíase renal (Fletcher e Fletcher, 2006). Porém, a metodologia prática do estudo é prospectiva, uma vez que os resultados serão obtidos após delineamento e execução do protocolo investigacional. No estudo em questão, os resultados dos exames laboratoriais, somente foram conhecidos após inclusão de cada indivíduo participante ou no grupo caso, ou no controle. Dessa forma, procuramos alcançar “um olhar futuro” sobre uma amostra obtida do passado (Fletcher e Fletcher, 2006).

A seleção de uma amostra é ponto-chave na elaboração de qualquer estudo clínico. Apesar de não haver consenso e dados fidedignos sobre a real prevalência de indivíduos idosos (acima dos 60 anos de idade, nos países em desenvolvimento) portadores de cálculos renais, a amostra do presente estudo pode ser considerada pequena, implicando em críticas relacionadas às conclusões posteriormente obtidas. Inicialmente, procuramos realizar um estudo piloto com trinta e cinco pacientes em cada braço do estudo e, a partir daí, avaliar estatisticamente o poder da amostra. A seleção inicial de setenta indivíduos cumpria tal objetivo, porém apresentamos uma perda de aproximadamente 25% do contingente amostral, bem acima da média de dez pontos percentuais que caracteriza a maioria dos estudos clínicos.

Conforme já esclarecido na descrição metodológica, a realização dos exames constantes do protocolo, principalmente no que se refere à coleta e ao transporte de amostras de urina de 24 horas do domicílio até o laboratório, foi responsável em grande parte pela perda de aderência ao estudo.

Dezessete pacientes abandonaram o estudo nesta fase, sendo oito do grupo caso e nove do controle.

Em contrapartida, a seleção apresentou pontos positivos consideráveis. Após a convocação dos pacientes via banco de dados, todos foram submetidos à anamnese. Aqueles que apresentaram episódio de cólica renal ou diagnóstico incidental de calculose renal anteriormente aos 60 anos de idade foram excluídos do estudo. Este critério excluiu indivíduos formadores crônicos de cálculos renais, que provavelmente possuiriam fatores predisponentes à litogênese diferentes daqueles que inauguraram seus quadros litiásicos após os 60 anos de idade apenas. A associação entre história familiar de litíase urinária e formação incidental de cálculos renais é maior em homens com menos de 60 anos de idade do que em indivíduos idosos (Curhan, Willett *et al.*, 1997). Ou seja, este critério procurou possibilitar a identificação de fatores predisponentes à formação de cálculos renais apenas em indivíduos acima desta faixa etária, objeto do estudo. A disponibilidade de publicações sobre litíase renal em idosos é escassa e, na maioria das vezes, a seleção dos pacientes não valoriza o antecedente de litíase como fator excludente (Usui, Matsuzaki *et al.*, 2003; Neuzillet Y, 2004; Glémain, 2006). Dessa forma, pode-se incluir, por exemplo, um paciente portador de hipercalcúria idiopática e com vários episódios de cólicas renais e eliminação de cálculos urinários, no grupo de idosos portadores de cálculos urinários; porém, este indivíduo poderia estar apresentando tal sintomatologia desde a terceira ou quarta décadas de sua vida e não exclusivamente aos 60 anos de idade. Outro ponto positivo do método de

seleção: um único pesquisador avaliou todos os pacientes, do início ao final do estudo clínico. Podemos considerar que o fato da seleção do grupo controle também ter partido do banco de dados da Disciplina de Urologia da FMUSP, favoreceu a constituição de grupos mais homogêneos, o que resulta em maior credibilidade para o estudo comparativo.

A maioria dos pacientes avaliados no grupo caso (88%) era da raça branca, fato que coincide com a maior parte das referências, que atestam a maior prevalência de litíase urinária em indivíduos desta raça (Bartoletti, Cai *et al.*, 2007; Eisner, B., Porten, S. *et al.*, 2010). Taylor e cols (Taylor e Curhan, 2007) identificaram que mulheres negras apresentaram maiores níveis de citrato em amostras de urina de 24 horas, somados a pH urinário mais elevado, quando comparadas às brancas, características amplamente aceitas como antilítogênicas. Outro achado consistiu numa menor excreção urinária de cálcio por parte das mulheres negras (Taylor e Curhan, 2007). Em nosso estudo, a maioria dos indivíduos do grupo controle também era da raça branca (92,6%), o que torna a comparação entre as populações mais fidedigna.

Não incluímos mulheres neste estudo, devido à possível interferência do climatério e de tratamentos de reposição hormonal, que poderiam atuar como fatores de confusão na análise da avaliação metabólica para litíase urinária. Adicionalmente, há relatos de associação entre a suplementação oral de cálcio (comum nas mulheres idosas) e o desenvolvimento de cálculos renais (Dawson-Hughes, Dallal *et al.*, 1990; Reid, Ames *et al.*, 1993). Estudo realizado em mulheres com histórico de menopausa há 10

anos ou mais, associado à osteoporose documentada por densitometria óssea, não demonstrou aumento da calciúria, bem como do desenvolvimento de cálculos renais, durante terapia de reposição hormonal (Domrongkitchaiporn, Ongphiphadhanakul *et al.*, 2002). Em contrapartida, Maalouf e cols realizaram estudo randomizado avaliando a ação da terapia de reposição hormonal (estrogenoterapia associada ou não ao uso de progesterona) em mais de vinte e cinco mil mulheres pós-menopausa e concluíram que houve aumento do risco de desenvolvimento de litíase renal neste grupo de pacientes (Maalouf, Sato *et al.*, 2011). Um dos mecanismos sugeridos é o aumento dos níveis séricos de calcitriol sob a ação do estrógeno, estimulando a absorção intestinal de cálcio e levando a um consequente aumento da calciúria, elevando o risco de formação de cálculos urinários. Como o assunto ainda não apresenta consenso, mais uma vez justificamos a não inclusão de indivíduos do sexo feminino neste estudo, reiterando que esta população merece enfoque diferenciado na abordagem clínica da litíase urinária.

A hipertensão arterial foi a comorbidades clínica mais frequentemente encontrada, tanto em casos, quanto em controles. Já foi demonstrado que pacientes hipertensos não tratados apresentam níveis de cálcio urinário mais elevados do que hipertensos em tratamento adequado e, conseqüentemente, maior risco de desenvolver cálculos renais (Hall, Pettinger *et al.*, 2001). O uso de diuréticos tiazídicos reduz a excreção de cálcio urinário, reduzindo o risco de hipercalciúria e formação de cálculos de

cálcio (Quereda, Orte *et al.*, 1996). Os indivíduos hipertensos do grupo controle faziam uso de tiazídicos em maior proporção do que aqueles do grupo caso. Apesar da tendência em inferir um efeito protetor devido ao uso desta medicação, não houve diferença estatística na análise comparativa dos grupos, bem como através da inclusão do uso de tiazídicos em análise multivariada (discutida mais adiante).

O grupo caso apresentava maior número de indivíduos diabéticos do que os controles. A relação entre diabetes melito tipo II e nefrolitíase é bem estabelecida. Eisner e cols identificaram que diabéticos portadores de cálculos renais apresentam maior eliminação urinária de oxalato e níveis de pH urinário menores do que não diabéticos portadores de cálculos (Eisner, B. H., Porten, S. P. *et al.*, 2010). Apenas três pacientes do grupo caso faziam uso de estatinas para tratamento de dislipidemias. A associação de mecanismos micro-angiopáticos na patogênese da calculose renal é sugerida em virtude da associação de litíase urinária e coronariopatia, sobretudo em indivíduos diabéticos (Zimmerer, Weiss *et al.*, 2009).

Dentre os pacientes do grupo caso, três eram portadores de gota, enquanto nos controles, havia apenas um indivíduo portador da doença. Cerca de 20 a 25% dos pacientes portadores de gota apresentarão cálculos renais (Sorensen e Chandhoke, 2002). A maioria deles formará cálculos puros de ácido úrico, porém cerca de 5 a 8% poderão formar cálculos de oxalato de cálcio, puros ou mistos (associados a cristais de ácido úrico) (Moe, Abate *et al.*, 2002). Os estados hiperuricosúricos favorecem a formação de cálculos de oxalato/fosfato de cálcio a partir de núcleos de

ácido úrico, fenômeno denominado epitaxia. Cinco indivíduos do grupo caso apresentaram hiperuricosúria na análise da urina de 24 horas, sendo que dois deles eram portadores de gota. No grupo controle, os dois indivíduos com achado de hiperuricosúria não apresentavam alteração de uricemia, bem como antecedente de gota. Este achado ilustra a relação da uricosúria com o tipo de dieta seguida por uma população (rica em derivados de purinas), na qual indivíduos normais podem apresentar hiperuricosúria não acompanhada por formação de cálculos renais (Moe, Abate *et al.*, 2002). Do ponto de vista bioquímico, o pH urinário ácido (ao redor de 5,5) é o fator mais importante para a precipitação de cristais de ácido úrico e consequente formação de cálculos renais deste tipo (Moe, Abate *et al.*, 2002).

É importante salientar que, ao especificarmos os tipos de comorbidades presentes nos indivíduos participantes do estudo, procuramos descrever as características demográficas dos grupos caso e controle. A amostra pequena impede a inferência de conclusões específicas a cada tipo de doença coexistente (hipertensão arterial, diabetes, gota, etc) em relação à litíase renal.

A avaliação metabólica é componente fundamental da abordagem de indivíduos formadores de cálculos renais, visando direcionar a implementação de medidas clínicas preventivas e terapêuticas para este grupo de pacientes (Tiselius, 2002). Consensualmente, é indicada para indivíduos com alto risco de recorrência litiásica: antecedente de cálculos urinários na infância; formadores de cálculos de cistina, de ácido úrico ou de estruvita; portadores de múltiplos cálculos renais; diagnóstico de

nefrocalcinose; portadores de rim único; e indivíduos com antecedente de tratamento cirúrgico para litíase urinária (Lifshitz, Shalhav *et al.*, 1999). A realização de avaliação metabólica em população de alto risco para litíase urinária revela-se altamente eficiente, demonstrando alterações metabólicas em mais de 90% dos pacientes estudados (Peres, Molina *et al.*, 2003; Amaro, Goldberg *et al.*, 2005). Deve-se proceder à coleta de pelo menos duas amostras de urina de 24 horas em indivíduos formadores de cálculos renais, em virtude do aumento da acurácia na detecção de alterações metabólicas neste grupo de pacientes (Lifshitz, Shalhav *et al.*, 1999; Kourambas, Aslan *et al.*, 2001; Amaro, Goldberg *et al.*, 2005). Em nosso estudo, optamos pela realização de duas coletas completas de amostras de urina de 24 horas para o grupo caso, com antecedente de litíase renal; e uma coleta para indivíduos do grupo controle, levando-se em conta o risco de perda de aderência ao estudo, em virtude da dificuldade na realização da coleta (três amostras de urina por perfil metabólico) e no transporte das mesmas até o laboratório.

A realização de estudos de imagem teve por objetivo a documentação da ocorrência de cálculo renal dentro do protocolo de estudo, sem objetivo de avaliar a sensibilidade e a especificidade dos métodos. É aceita a superioridade da tomografia de abdome sem contraste na detecção de cálculos urinários, principalmente em pacientes avaliados em vigência de cólica renal. Estudo comparando a eficiência da TC de abdome sem contraste e da ultrassonografia de vias urinárias em pacientes atendidos em serviço de urgência com cólica renal, revelou que a TC apresenta maior

sensibilidade quando comparada com a ultrassonografia: 95% e 29,6%, respectivamente (Rengifo Abbad, Rodriguez Caravaca *et al.*, 2010). No mesmo estudo, ambos os métodos apresentam especificidade e valor preditivo negativo de 100%. Uma das vantagens da TC na investigação da litíase urinária relaciona-se ao diagnóstico, sobretudo, dos cálculos ureterais do terço médio, topografia onde a ultrassonografia apresenta maior índice de falsos-negativos (Kupeli, Gurocak *et al.*, 2005). Podemos citar outras vantagens da TC na avaliação de indivíduos com nefrolitíase: determinação da composição dos cálculos (Hidas, Eliahou *et al.*, 2010), melhor acurácia na identificação de fragmentos residuais de cálculos após LEOC ou NLP (Kupeli, Gurocak *et al.*, 2005), determinação da distância entre a pele e o cálculo propriamente dito para mensurar chances de sucesso da LEOC no tratamento de cálculos renais ou ureterais (Wiesenthal, Ghiculete *et al.*, 2010); avaliação das relações anatômicas entre o(s) cálculo(s) e a via excretora urinária, bem como relações com órgãos adjacentes, em pacientes candidatos a tratamento cirúrgico de litíase renal. Os indivíduos participantes de nosso estudo foram avaliados eletivamente, na ausência de cólica renal ou outros sinais de litíase complicada. Dessa forma, a realização de radiografia simples de abdome e de ultrassonografia do aparelho urinário foi suficiente para os fins do estudo, visto que a ultrassonografia, principalmente, apresenta sensibilidade e especificidade elevadas na detecção de cálculos renais (Rengifo Abbad, Rodriguez Caravaca *et al.*, 2010). Outro ponto importante diz respeito à exposição radioativa secundária à TC de abdome. É consenso que existe uma utilização demasiada da

tomografia na prática médica, inclusive na avaliação diagnóstica e de seguimento de pacientes com cálculos urinários (Hyams e Shah, 2010). De acordo com a *International Commission on Radiological Protection (ICRP)*, um valor seguro de exposição à radiação encontra-se em 50 mSv em um ano ou 20 mSv/ano durante um período de cinco anos (Hyams e Shah, 2010). A radiografia simples de abdome produz uma dose efetiva de radiação ao redor de 0,70 mSv, enquanto a TC de abdome varia de 4,5 a 18 mSv, dependendo da espessura do corte, índice de massa corpórea do paciente e utilização de protocolos de baixa dose para litíase ureteral (Zagoria e Dixon, 2009). Em virtude da associação entre elevada exposição radioativa e desenvolvimento de neoplasias em órgãos sólidos e leucemias, a maioria dos protocolos de seguimento clínico com exames de imagem tem sido rediscutida.

Onze pacientes (três do grupo caso e oito do controle) apresentaram elevação dos níveis séricos de paratormônio (PTH) sem aumento concomitante do cálcio total e/ou ionizado. O hiperparatireoidismo primário pode apresentar-se sob a forma subclínica, quando possui elevação do PTH sérico associada a elevações menores que 1,0 mg/dl do limite superior da normalidade do cálcio total (10,2 mg/dl), sem a presença de cálculos renais ou osteopenia/osteoporose (Bilezikian e Silverberg, 2004). Atualmente, devido à maior disponibilidade das dosagens de PTH, houve aumento dos índices de diagnóstico de hiperparatireoidismo subclínico. O hiperparatireoidismo primário sintomático associa-se com elevação do PTH sérico e do cálcio total e/ou iônico séricos, à presença de litíase renal (5 a

7% dos cálculos de cálcio) e à desmineralização óssea (Dimkovic, Wallele *et al.*, 2002). Em idosos, os sintomas predominantes são de natureza neuropsicomotora: fadiga, déficit de compreensão, instabilidade emocional e depressão (Tibblin, Palsson *et al.*, 1983). O tratamento de escolha continua sendo a paratireoidectomia.

A hipocitratúria foi a principal alteração metabólica detectada no presente estudo, sendo que 56% dos pacientes do grupo caso apresentaram este achado, enquanto que apenas 14,8% dos controles tiveram o mesmo resultado ($p=0,002$). Mesmo na regressão logística múltipla, a hipocitratúria manteve-se como fator independente de risco para litíase urinária entre os participantes do estudo ($p=0,039$). A hipocitratúria é alteração metabólica reconhecidamente importante dentro da patogênese da litíase cálcica, devido ao papel inibitório do citrato na nucleação dos cálculos de oxalato e fosfato de cálcio. A prevalência da hipocitratúria estende-se de 20 a 50% na maioria das revisões (Worcester e Coe, 2008). Há poucos dados relativos à prevalência da hipocitratúria em idosos, mas podemos citar os achados de Usui e cols (Usui, Matsuzaki *et al.*, 2003) e Gentle e cols (Gentle, Stoller *et al.*, 1997): 5% e 29%, respectivamente. O estudo de Usui e cols foi retrospectivo e não selecionou indivíduos que já haviam apresentado episódios de cólica renal ou diagnóstico incidental de cálculo renal noutra fase de suas vidas. Gentle e cols também realizaram estudo retrospectivo, por meio de banco de dados, onde relataram que 40% dos participantes já haviam apresentado episódio de cólica renal antes dos 50 anos de idade. Neste caso, estaríamos frente a formadores crônicos de cálculos de cálcio,

com manifestações clínicas da litíase urinária há longa data, não exclusivamente relacionada à idade avançada (no caso, acima dos 60 anos). Em nosso estudo, a coleta de dados clínicos e laboratoriais foi prospectiva, sendo que excluímos indivíduos com antecedente de cálculo renal previamente aos 60 anos de idade, procurando selecionar informações úteis para conclusões diagnósticas restritas àquela população. Realizamos análise comparativa com grupo controle estatisticamente compatível. O achado da hipocitratúria como principal distúrbio metabólico entre homens com mais de 60 anos, que inauguraram o quadro clínico após esta idade, sugere que as mudanças de hábito de vida, tão presentes na etiopatogenia da litíase urinária, estejam entre as causas mais prováveis para o desencadeamento desta enfermidade. Conforme já exposto anteriormente, tem ocorrido aumento do número de idosos portadores de cálculos urinários em países industrializados (Yoshida e Okada, 1990; Trinchieri, Coppi *et al.*, 2000; Usui, Matsuzaki *et al.*, 2003; Brenner, Winchester *et al.*, 2011), com dieta rica em proteínas de origem animal e sal, por exemplo. A ingestão de grandes quantidades de proteínas na alimentação diária eleva a carga ácida no organismo, contribuindo para o desenvolvimento de acidose sistêmica leve (Zuckerman e Assimos, 2009). A acidose (aumento do pH intracelular) promove a redução da excreção urinária de citrato, por meio da reabsorção deste elemento nos túbulos contorcidos proximais (Tracy e Pearle, 2009); reduzindo a concentração do citrato urinário, o que favorece a nucleação dos cristais de oxalato e fosfato de cálcio (Hamm e Hering-Smith, 2002). Outra consequência da acidose é a mobilização de cálcio ósseo

(desmineralização), elevando transitoriamente a calcemia e consequentemente, a concentração de cálcio urinário (Zuckerman e Assimos, 2009). A presença de infecção do trato urinário também relaciona-se com a hipocitratúria, devido ao consumo do citrato pelas bactérias colonizadoras da urina (De Ferrari, Macaluso *et al.*, 1996; Heilberg e Schor, 2006). Em nosso estudo, seis pacientes apresentaram uroculturas positivas: dois no grupo caso e quatro no controle. Os pacientes do grupo caso com urocultura positiva também apresentavam hipocitratúria. Dentre os indivíduos do grupo controle com urocultura positiva, apenas um apresentava hipocitratúria, demonstrando o caráter multifatorial da litogênese. Amaro e cols avaliaram 37 indivíduos portadores de cálculos coraliformes, sendo 35 mulheres. Após aplicação dos critérios de inclusão, 22 pacientes realizaram avaliação metabólica e a hipocitratúria foi identificada em 53,3% deles; enquanto um terço, aproximadamente, apresentou uroculturas negativas durante o estudo (Amaro, Goldberg *et al.*, 2009). Em nosso trabalho, três pacientes do grupo caso apresentavam antecedente de cálculo coraliforme: dois já operados e um aguardava tratamento cirúrgico. Apenas um paciente apresentou urocultura positiva durante o estudo e dois deles apresentavam hipocitratúria. É importante salientar que os cálculos coraliformes de infecção são mais comuns em mulheres, em todas as faixas de idade (Daudon, Dore *et al.*, 2004; Miano, Germani *et al.*, 2007), e nosso estudo não contemplou pacientes do sexo feminino. Realizamos a análise estatística dos grupos caso e controle excluindo-se, provisoriamente, os indivíduos com uroculturas positivas: o

citrato ($p=0,006$) e o sódio ($p=0,023$) urinários continuaram apresentando significância estatística.

A ingestão excessiva de sódio tem papel importante na formação de cálculos de oxalato de cálcio (Pak, 2008). Nosso estudo revelou diferença estatisticamente significativa entre indivíduos dos grupos caso e controle, na avaliação dos níveis de sódio urinário. Elevados níveis de sódio urinário diminuem a reabsorção de cálcio em nível dos túbulos contorcidos proximais e promovem uma acidose sistêmica leve (Stoller, Chi *et al.*, 2009). Frequentemente, há associação entre o excesso de sódio na ingesta e a hipocitratúria, em virtude do estado acidótico resultante (Taylor e Curhan, 2009). Estudo clássico conduzido por Borghi e cols, demonstrou que a instituição de dieta normocálcica com restrição salina e proteica promoveu redução do número de episódios sintomáticos de litíase, em formadores crônicos de cálculos renais (Borghi, Schianchi *et al.*, 2002). Vale acrescentar que uma dieta pobre em frutas, verduras e fibras em geral, potencializa os efeitos acidóticos no organismo, porque tais nutrientes possuem caráter alcalino, contrabalançando os efeitos acidificantes da dieta hiperproteica e rica em sal (Hamm e Hering-Smith, 2002).

Em nosso estudo, não houve diferença significativa entre casos e controles no que refere-se ao pH urinário. De qualquer forma, a acidez urinária predispõe à formação de cálculos, tanto de ácido úrico, como de oxalato/fosfato de cálcio (nucleação heterogênea), havendo relação inversa entre o peso corpóreo e os níveis de pH urinário (Remer, Berkemeyer *et al.*, 2007). A síndrome metabólica pode ser um dos fatores relacionados ao

aumento da incidência de cálculos renais em idosos, uma vez que a associação entre estes distúrbios já foi demonstrada (West, Luke *et al.*, 2008; Maalouf, 2011).

Outro achado digno de nota foi a baixa detecção de indivíduos portadores de hipercalemiúria (11,5%), no presente estudo. Podemos apontar o uso de tiazídicos, hábitos alimentares inadequados e, eventualmente, orientações equivocadas para redução do consumo de alimentos ricos em cálcio para prevenção de novos episódios de litíase renal, como possíveis argumentos para a baixa incidência de hipercalemiúria nesta amostragem (Curhan, Willett *et al.*, 1993). Usui e cols (Usui, Matsuzaki *et al.*, 2003) sugeriram que a hipercalemiúria fosse o distúrbio metabólico mais frequente em formadores crônicos de cálculos de oxalato de cálcio com mais de 60 anos. Neuzillet e cols (Neuzillet, Lechevallier *et al.*, 2004) sugeriram que a hipercalemiúria e o baixo volume urinário fossem as principais alterações metabólicas de idosos formadores de cálculos renais. Nossos resultados não reproduziram os achados de Usui e cols e de Neuzillet e cols, provavelmente porque excluímos indivíduos com antecedente de litíase urinária (clínico ou incidental) antes dos 60 anos de idade por razões já explanadas anteriormente. A baixa ocorrência de hipercalemiúria é mais uma evidência de que indivíduos idosos podem apresentar fisiopatologia distinta das outras faixas etárias, também no que diz respeito à litíase urinária. Nove indivíduos de nosso estudo faziam uso de diuréticos tiazídicos: três no grupo caso e seis no controle. Não houve diferença estatística entre os grupos em relação à variável uso de tiazídicos ($p=0,465$), conforme descrito na tabela 1. O uso

de tiazídicos está relacionado com a redução da excreção urinária de cálcio, tanto em indivíduos portadores de cálculos renais, como em não portadores (Taylor e Curhan, 2009). Pacientes formadores crônicos de cálculos renais de cálcio, associados ou não ao achado de hipercalciúria idiopática em avaliação metabólica, apresentam redução dos níveis urinários de cálcio, além de redução do número de recorrências de cólicas renais, sob uso de tiazídicos (Goldfarb, 2009; Moe, Pearle *et al.*, 2010). Em virtude da importância do uso de tiazídicos na abordagem do paciente com litíase urinária, procuramos testar as variáveis com resultados estatisticamente significantes (citrato e sódio) em modelo de regressão logística múltipla, ajustados pela variável uso de tiazídicos (Tabela 6). O citrato e o sódio urinários mantiveram níveis de significância estatística ($p=0,006$ e $p=0,039$; respectivamente), estabelecendo-se como fatores independentes associados ao risco de formação de cálculos urinários.

A não inclusão da dosagem do oxalato em amostra de urina de 24 horas pode ser considerada uma limitação do presente estudo. Yagisawa e cols identificaram que a hiperoxalúria foi o distúrbio metabólico mais comum em idosos formadores de cálculos de oxalato de cálcio (67% dos indivíduos) (Yagisawa, Hayashi *et al.*, 1999). Porém, naquele estudo, dos 88 pacientes avaliados, 70 possuíam menos de 60 anos de idade e dos 18 indivíduos considerados idosos, dez eram do sexo masculino. Outro ponto controverso daquela referência (Yagisawa, Hayashi *et al.*, 1999) seria a utilização do grupo de indivíduos mais jovens (menos de 60 anos) como amostra comparativa à dos idosos, ou seja, compararam-se indivíduos com médias

de idade diferentes. Taylor e cols realizaram estudo retrospectivo baseado em três coortes, totalizando 3.348 indivíduos avaliados – entre portadores e não-portadores de nefrolitíase (Taylor e Curhan, 2007). O objetivo daqueles autores era avaliar a relação do oxalato obtido na dieta e os níveis de oxalato urinário. Os indivíduos com maior índice de massa corpórea e diabéticos apresentaram elevação dos níveis de oxalato urinário. Em contrapartida, quando se analisou o fator idade, quanto maior a idade do indivíduo, menores eram as mensurações do oxalato urinário, ou seja, estabeleceu-se uma relação inversamente proporcional. Estudo experimental conduzido por Khan e cols, demonstrou achados de hiperoxalúria e maior deposição de cristais de oxalato de cálcio em ratos que seguiram dietas ricas em oxalato (Khan, Glenton *et al.*, 2007). Portanto, o papel do oxalato da dieta na patogênese dos cálculos de oxalato de cálcio ainda é controverso. Atualmente, a inclusão do oxalato na avaliação metabólica tem destaque, sobretudo em indivíduos submetidos a cirurgias de “bypass” gastro-intestinal, para perda de peso (Asplin e Coe, 2007). O laboratório clínico do HC da FMUSP não contempla a dosagem do oxalato em amostras de urina de 24 horas como procedimento padronizado, razão adicional para não incluirmos esta variável na avaliação metabólica dos participantes do nosso estudo.

A associação entre litíase urinária e síndrome metabólica não foi abordada neste estudo. Dessa forma, não incluímos a dosagem sérica de colesterol total e frações, a determinação do índice de massa corpórea e a circunferência abdominal, dados importantes no diagnóstico da síndrome

metabólica (Duvnjak e Duvnjak, 2009). Apesar de relacionarmos a ocorrência de hipertensão arterial e diabetes melito entre os participantes do estudo, o contingente da amostra não permitiria conclusões baseadas nestes parâmetros. A variável glicemia sérica não apresentou diferença estatística entre casos e controles. O componente fisiopatológico que pode predispor portadores da síndrome metabólica a desenvolverem cálculos renais seria a acidose metabólica sistêmica, associada a pH urinário ácido (Maalouf, 2011). Nosso estudo não demonstrou diferença entre pacientes dos grupos caso e controle no que diz respeito à variável pH urinário. Contudo, a síndrome metabólica em portadores de litíase urinária é mais comum em idosos do que em jovens (West, Luke *et al.*, 2008), razão pela qual consideramos a falta de sua abordagem como fator limitante do presente estudo.

7 – CONCLUSÃO

Após a realização do estudo em questão e avaliação dos resultados, podemos concluir que a hipocitratúria e a hipernatriúria são os principais distúrbios metabólicos apresentados por indivíduos idosos (acima dos 60 anos de idade) do sexo masculino portadores de cálculo urinário.

8 – REFERÊNCIAS

Amaro, C. R.; Goldberg, J.; Agostinho, A. D.; Damasio, P.; Kawano, P. R.; Fugita, O. E.; Amaro, J. L. Metabolic investigation of patients with staghorn calculus: is it necessary? *Int Braz J Urol.* 2009; 35(6): 658-61.

Amaro, C. R.; Goldberg, J.; Amaro, J. L.; Padovani, C. R. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *Int Braz J Urol.* 2005; 31(1): 29-33.

Anagnostou, T.; Thompson, T.; Ng, C. F.; Moussa, S.; Smith, G.; Tolley, D. A. Safety and outcome of percutaneous nephrolithotomy in the elderly: retrospective comparison to a younger patient group. *J Endourol.* 2008; 22(9): 2139-45.

Asplin, J. R.; Coe, F. L. Hyperoxaluria in kidney stone formers treated with modern bariatric surgery. *J Urol.* 2007; 177(2): 565-9.

Aw, D.; Silva, A. B.; Palmer, D. B. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology.* 2007; 120(4): 435-46.

Bartoletti, R.; Cai, T.; Mondaini, N.; Melone, F.; Travaglini, F.; Carini, M.; Rizzo, M. Epidemiology and risk factors in urolithiasis. *Urol Int.* 2007; 79(1): 3-7.

Biggs, A. B., D.; Burtless, G.; Fujiwara, M.; Hayashi, K.; Kanzler, L.; Kingston, J. A slow burning fuse: a special report on ageing populations. *The Economist.* 2009; 27: 1-15.

Bilezikian, J. P.; Silverberg, S. J. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2004; 350(17): 1746-51.

Borghi, L.; Schianchi, T.; Meschi, T.; Guerra, A.; Allegri, F.; Maggiore, U.; Novarini, A. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med.* 2002; 346(2): 77-84.

Brener, Z. Z.; Winchester, J. F.; Salman, H.; Bergman, M. Nephrolithiasis: evaluation and management. *South Med J.* 2011; 104(2): 133-9.

Camarano, A.A.; Pasinato, M.T. Introdução. In: Camarano; A.A. (org.). Os novos idosos brasileiros: muito além dos 60? Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA); 2004. p. 9-29.

Chandhoke, P.S. Economics of urolithiasis: cost-effectiveness of therapies. *Curr Opin Urol.* 2001; 11(4): 391-3.

Curhan, G.C.; Willett, W.C.; Rimm, E.B.; Stampfer, M.J. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med.* 1993; 328(12): 833-8.

Curhan, G.C.; Willett, W.C.; Rimm, E.B.; Stampfer, M.J. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8(10): 1568-73.

Dallera, J.; Chandhoke, P. Epidemiology and incidence of stone disease. In: Stoller, M.L.; Meng, M.V. Urinary stone disease: the practical guide to medical and surgical management. 1^a ed. Totowa: Humana Press Inc. 2007. p. 27-34.

Daudon, M.; Dore, J. C.; Jungers, P.; Lacour, B. Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urol Res.* 2004; 32(3): 241-7.

Dawson-Hughes, B.; Dallal, G. E.; Krall, E. A.; Sadowski, L.; Sahyoun, N.; Tannenbaum, S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1990; 323(13): 878-83.

De Ferrari, M. E.; Macaluso, M.; Brunati, C.; Pozzoli, R.; Colussi, G. Hypocitraturia and *Ureaplasma urealyticum* urinary tract infection in patients with idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant.* 1996; 11(6): 1185.

Dimkovic, N. B.; Wallele, A. A.; Oreopoulos, D. G. Renal stone disease, elevated iPTH level and normocalcemia. *Int Urol Nephrol.* 2002; 34(1): 135-41.

Domrongkitchaiporn, S.; Ongphiphadhanakul, B.; Stitchantrakul, W.; Chansirikarn, S.; Puavilai, G.; Rajatanavin, R. Risk of calcium oxalate nephrolithiasis in postmenopausal women supplemented with calcium or combined calcium and estrogen. *Maturitas.* 2002; 41(2): 149-56.

Duvnjak, L.; Duvnjak, M. The metabolic syndrome - an ongoing story. *J Physiol Pharmacol.* 2009; 60(7): 19-24.

Eisner, B.H.; Porten, S.P.; Bechis, S.K.; Stoller, M.L. The role of race in determining 24-hour urine composition in white and Asian/Pacific Islander stone formers. *J Urol.* 2010; 183(4): 1407-11.

Eisner, B.H.; Porten, S.P.; Bechis, S.K.; Stoller, M.L. Diabetic kidney stone formers excrete more oxalate and have lower urine pH than nondiabetic stone formers. *J Urol.* 2010; 183(6): 2244-8.

Epstein, M. Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7(8): 1106-22.

Fletcher, R.H.; Fletcher, S.W. Risco: um olhar sobre o passado. In: Fletcher, R.H.; Fletcher, S.W. *Epidemiologia clínica.* 4^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. p. 116-130.

Gentle, D. L.; Stoller, M. L.; Bruce, J. E.; Leslie, S. W. Geriatric urolithiasis. *J Urol.* 1997; 158(6): 2221-4.

Glémain, P.; Prunet, D. Identification of lithogenic risk factors by a simplified first-line laboratory assessment in urinary calculi patients. *Prog Urol.* 2006; 16(5): 542-5.

Goldfarb, D. S. Prospects for dietary therapy of recurrent nephrolithiasis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009; 16(1): 21-9.

Halachmi, S.; Meretyk, S. Shock wave lithotripsy for ureteral stones in elderly male patients. *Aging Male.* 2006; 9(3): 171-4.

Hall, W. D.; Pettinger, M.; Oberman, A.; Watts, N. B.; Johnson, K. C.; Paskett, E. D.; Limacher, M. C.; Hays, J. Risk factors for kidney stones in older women in the southern United States. *Am J Med Sci.* 2001; 322(1): 12-8.

Hamm, L. L.; Hering-Smith, K. S. Pathophysiology of hypocitraturic nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002; 31(4): 885-93.

Heilberg, I. P.; Schor, N. Renal stone disease: Causes, evaluation and medical treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006; 50(4): 823-31.

Hidas, G.; Eliahou, R.; Duvdevani, M.; Coulon, P.; Lemaitre, L.; Gofrit, O. N.; Pode, D.; Sosna, J. Determination of renal stone composition with dual-energy CT: in vivo analysis and comparison with x-ray diffraction. *Radiology.* 2010; 257(2): 394-401.

Hwang, E.; Kim, Y. H.; Yuk, S. M.; Sul, C. K.; Lim, J. S. Factors that predict spontaneous passage of a small distal ureteral stone <5 mm. *J Endourol.* 2010; 24(10): 1681-5.

Hyams, E. S.; Shah, O. Evaluation and follow-up of patients with urinary lithiasis: minimizing radiation exposure. *Curr Urol Rep.* 2010; 11(2): 80-6.

I.B.G.E. Instituto brasileiro de geografia e estatística. Pesquisa nacional por amostra de domicílios (PNAD 2008). Brasília: Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão; 2009 [acesso em 2010; atualizada em 18/09/2009]; disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1455&id_pagina].

Kang, S. C.; Tsao, H. M.; Liu, C. T.; Perng, C. L.; Hwang, S. J. The characteristics of acute pyelonephritis in geriatric patients: experiences in rural northeastern Taiwan. *Tohoku J Exp Med.* 2008; 214(1): 61-7.

Kara, C.; Resorlu, B.; Bayindir, M.; Unsal, A. A randomized comparison of totally tubeless and standard percutaneous nephrolithotomy in elderly patients. *Urology* 2010; 76(2): 289-93.

Karami, H.; Mazloomfard, M. M.; Golshan, A.; Rahjoo, T.; Javanmard, B. Does age affect outcomes of percutaneous nephrolithotomy? *J Urol.* 2010; 7(1): 17-21.

Khan, S. R.; Glenton, P. A.; Byer, K. J. Dietary oxalate and calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol.* 2007; 178(5): 2191-6.

Knoll, T.; Schubert, A. B.; Fahlenkamp, D.; Leusmann, D. B.; Wendt-Nordahl, G.; Schubert, G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J Urol.* 2011; 185(4): 1304-11.

Kourambas, J.; Aslan, P.; Teh, C. L.; Mathias, B. J.; Preminger, G. M. Role of stone analysis in metabolic evaluation and medical treatment of nephrolithiasis. *J Endourol.* 2001; 15(2): 181-6.

Kupeli, B.; Gurocak, S.; Tunc, L.; Senocak, C.; Karaoglan, U.; Bozkirli, I. Value of ultrasonography and helical computed tomography in the diagnosis of stone-free patients after extracorporeal shock wave lithotripsy (USG and helical CT after SWL). *Int Urol Nephrol.* 2005; 37(2): 225-30.

Lahme, S.; Zimmermanns, V.; Hochmuth, A.; Liske, P. Stones of the upper urinary tract. Update on minimal-invasive endourological treatment. *Arch Ital Urol Androl.* 2008; 80(1): 13-7.

Lancina, J.A.; Novás, S.; Rodríguez-Rivera, J.; Barbuzano, C.; Díez, M.; González, M. Metabolic alterations and clinical evolution in urinary calcium stone formers. *Braz J Urol.* 2000; 26(5): 479-487.

Lingeman, J. E.; Coury, T. A.; Newman, D. M.; Kahnoski, R. J.; Mertz, J. H.; Mosbaugh, P. G.; Steele, R. E.; Woods, J. R. Comparison of results and morbidity of percutaneous nephrostolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol*. 1987; 138(3): 485-90.

Lifshitz, D. A.; Shalhav, A. L.; Lingeman, J. E.; Evan, A. P. Metabolic evaluation of stone disease patients: a practical approach. *J Endourol*. 1999; 13(9): 669-78.

Maalouf, N. M. Metabolic syndrome and the genesis of uric acid stones. *J Ren Nutr*. 2011; 21(1): 128-31.

Maalouf, N. M.; Sato, A. H.; Welch, B. J.; Howard, B. V.; Cochrane, B. B.; Sakhaee, K.; Robbins, J. A. Postmenopausal hormone use and the risk of nephrolithiasis: results from the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Arch Intern Med*. 2011; 170(18): 1678-85.

Martin, J. E.; Sheaff, M. T. Renal ageing. *J Pathol*. 2007; 211(2): 198-205.

Matlaga, B. R.; Coe, F. L.; Evan, A. P.; Lingeman, J. E. The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. *J Urol*. 2007; 177(1): 31-8.

Miano, R.; Germani, S.; Vespasiani, G. Stones and urinary tract infections. *Urol Int*. 2007; 79(1): 32-6.

Moe, O. W.; Abate, N.; Sakhaee, K. Pathophysiology of uric acid nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002; 31(4): 895-914.

Moe, O. W., M. S. Pearle, *et al*. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. *Kidney Int*. 2010; 79 (4): 385-92.

Neuzillet, Y.; Lechevallier, E.; Ballanger, P.; Ferriere, J.M.; Saussine, C.; Doré, B.; Conort, P. Urinary stones in subjects over the age of sixty. *Prog Urol*. 2004; 14(4): 479-484.

Ng, C. F. The effect of age on outcomes in patients undergoing treatment for renal stones. *Curr Opin Urol*. 2009; 19(2): 211-4.

Ng, C. F.; Wong, A.; Tolley, D. Is extracorporeal shock wave lithotripsy the preferred treatment option for elderly patients with urinary stone? A multivariate analysis of the effect of patient age on treatment outcome. *BJU Int*. 2007; 100(2): 392-5.

Pak, C. Y. Medical stone management: 35 years of advances. *J Urol*. 2008; 180(3): 813-9.

Pearle, M. S.; Calhoun, E. A.; Curhan, G. C. Urologic diseases in America project: Urolithiasis. *J Urol*. 2005; 173(3): 848-57.

Peres, L.A.; Molina, A.S.; Galles, M.H. Metabolic investigation of patients with urolithiasis in a specific region. *Int Braz J Urol*. 2003; 29(3): 217-20.

Quereda, C.; Orte, L.; Sabater, J.; Navarro-Antolin, J.; Villafruela, J. J.; Ortuno, J. Urinary calcium excretion in treated and untreated essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7(7): 1058-65.

Ramakumar, S.; Segura, J.W. Renal calculi. Percutaneous management. *Urol Clin North Am*. 2000; 27(4): 617-22.

Reid, I. R.; Ames, R. W.; Evans, M. C.; Gamble, G. D.; Sharpe, S. J. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1993; 328(7): 460-4.

Remer, T.; Berkemeyer, S.; Rylander, R.; Vormann, J. Muscularity and adiposity in addition to net acid excretion as predictors of 24-h urinary pH in young adults and elderly. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61(5): 605-9.

Rengifo Abbad, D.; Rodriguez Caravaca, G.; Barreales Tolosa, L.; Villar del Campo, M. C.; Martel Villagran, J.; Trapero Garcia, M. A. Diagnostic validity of helical CT compared to ultrasonography in renal-ureteral colic. *Arch Esp Urol.* 2010; 63(2): 139-44.

Rodgers, A. L.; Lewandowski, S. Effects of 5 different diets on urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation: evidence of different renal handling mechanisms in different race groups. *J Urol.* 2002; 168(3): 931-6.

Samplaski, M. K.; Irwin, B.H.; Desai, M. Less-invasive ways to remove stones from the kidneys and ureters. *Clev Clin J Med.* 2009; 76(10): 592-8.

Segura, J. W.; Preminger, G. M.; Assimos, D. G.; Dretler, S. P.; Kahn, R. I.; Lingeman, J. E.; Macaluso, J. N., Jr. Ureteral Stones Clinical Guidelines Panel summary report on the management of ureteral calculi. The American Urological Association. *J Urol.* 1997; 158(5): 1915-21.

Segura, J. W.; Preminger, G. M.; Assimos, D. G.; Dretler, S. P.; Kahn, R. I.; Lingeman, J. E.; Macaluso, J. N., Jr.; McCullough, D. L. Nephrolithiasis Clinical Guidelines Panel summary report on the management of staghorn calculi. The American Urological Association Nephrolithiasis Clinical Guidelines Panel. *J Urol.* 1994; 151(6): 1648-51.

Sighinolfi, M. C.; Micali, S.; Grande, M.; Mofferdin, A.; De Stefani, S.; Bianchi, G. Extracorporeal shock wave lithotripsy in an elderly population: how to prevent complications and make the treatment safe and effective. *J Endourol.* 2008; 22(10): 2223-6.

Simpson, R. J. Aging, persistent viral infections, and immunosenescence: can exercise "make space"? *Exerc Sport Sci Rev.* 2011; 39(1): 23-33.

Simunovic, D.; Sudarevic, B.; Galic, J. Extracorporeal shockwave lithotripsy in elderly: impact of age and comorbidity on stone-free rate and complications. *J Endourol.* 2010; 24(11): 1831-7.

Sorensen, C. M.; Chandhoke, P. S. Hyperuricosuric calcium nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002; 31(4): 915-25.

Spivacow, F. R.; Negri, A. L.; del Valle, E. E.; Calvino, I.; Zanchetta, J. R. Clinical and metabolic risk factor evaluation in young adults with kidney stones. *Int Urol Nephrol.* 2010; 42(2): 471-5.

Stoller, M. L.; Chi, T.; Eisner, B. H.; Shami, G.; Gentle, D. L. Changes in urinary stone risk factors in hypocitraturic calcium oxalate stone formers treated with dietary sodium supplementation. *J Urol.* 2009; 181(3): 1140-4.

Strope, S. A.; Wolf, J. S., Jr.; Hollenbeck, B. K. Changes in gender distribution of urinary stone disease. *Urology.* 2010; 75(3): 543-6.

Taylor, E. N. e Curhan, G. C. Differences in 24-hour urine composition between black and white women. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(2): 654-9.

Taylor, E. N.; Curhan, G. C. Demographic, dietary, and urinary factors and 24-h urinary calcium excretion. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(12): 1980-7.

Tibblin, S.; Palsson, N.; Rydberg, J. Hyperparathyroidism in the elderly. *Ann Surg*. 1983; 197(2): 135-8.

Tiselius, H. G. Medical evaluation of nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002; 31(4): 1031-50.

Tracy, C. R.; Pearle, M. S. Update on the medical management of stone disease. *Curr Opin Urol*. 2009; 19(2): 200-4.

Trinchieri, A.; Coppi, F.; Montanari, E.; Del Nero, A.; Zanetti, G.; Pisani, E. Increase in the prevalence of symptomatic upper urinary tract stones during the last ten years. *Eur Urol*. 2000; 37(1): 23-5.

Usui, Y.; Matsuzaki, S.; Matsushita, K.; Shima, M. Urolithiasis in geriatric patients. *Tokai J Exp Clin Med*. 2003; 28(2): 81-7.

West, B.; Luke, A.; Durazo-Arvizu, R. A.; Cao, G.; Shoham, D.; Kramer, H. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51(5): 741-7.

Wiesenthal, J. D.; Ghiculete, D.; D'A Honey, R. J.; Pace, K. T. Evaluating the importance of mean stone density and skin-to-stone distance in predicting successful shock wave lithotripsy of renal and ureteric calculi. *Urol Res*. 2010; 38(4): 307-13.

Worcester, E. M.; Coe, F. L. Nephrolithiasis. *Prim Care*. 2008; 35(2): 369-91.

Yagisawa, T.; Hayashi, T.; Yoshida, A.; Okuda, H.; Kobayashi, H.; Ishikawa, N.; Goya, N.; Toma, H. Metabolic characteristics of the elderly with recurrent calcium oxalate stones. *BJU Int.* 1999; 83(9): 924-8.

Yoshida, O.; Okada, Y. Epidemiology of urolithiasis in Japan: a chronological and geographical study. *Urol Int.* 1990; 45(2): 104-11.

Zagoria, R. J.; Dixon, R. L. Radiology of urolithiasis: implications of radiation exposure and new imaging modalities. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009; 16(1): 48-51.

Zilberman, D. E.; Yong, D.; Albala, D. M. The impact of societal changes on patterns of urolithiasis. *Curr Opin Urol.* 2010; 20(2): 148-53.

Zimmerer, T.; Weiss, C.; Hammes, H. P.; Braun, C.; Hesse, A.; Alken, P.; Knoll, T. Evaluation of urolithiasis: a link between stone formation and diabetes mellitus? *Urol Int.* 2009; 82(3): 350-5.

Zuckerman, J. M.; Assimos, D. G. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Rev Urol.* 2009; 11(3): 134-44.

9 – ANEXOS

Anexo A - Termo de Consentimento informado preenchido pelos pacientes autorizando a participação no estudo.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO

PACIENTE:.....

....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M

F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

..... APTO:

BAIRRO:.....

CIDADE

.....

CEP:..... TEL: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL

LEGAL:.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador

etc.):.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO:..... Nº.....

..... APTO:.....

BAIRRO:..... CIDADE:.....

.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : Avaliação de Homens Idosos Portadores de Cálculos Renais – O Papel da Desmineralização Óssea (Avaliação Metabólica e Hormonal)

2. PESQUISADOR: Dr. Eduardo Mazzucchi

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 57.609

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Clínica Urológica

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

() SEM RISCO (X) RISCO MÍNIMO () RISCO MÉDIO
() RISCO BAIXO () RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 30 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa

O objetivo desta pesquisa é estudar a presença de problemas do esqueleto (dos ossos) em pessoas que possuam cálculos renais (“pedra nos rins”): o cálcio dos ossos pode levar à formação de cálculos de cálcio nos rins.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais.

Todas as pessoas passarão por consulta médica, onde todas as dúvidas serão explicadas. Além das consultas, as pessoas farão exames de laboratório (coleta de sangue e urina), para estudar alterações que possam

causar cálculos renais. Para confirmar a presença de cálculos renais, serão realizados exames de raio-X e de Ultrassonografia; em caso de dúvida, poderão realizar-se urografia excretora (raio-X e contraste à base de iodo) ou tomografia computadorizada (sem contraste). Os homens irão realizar uma densitometria óssea, que é o exame que revela a presença de alterações do esqueleto (osteoporose, por exemplo).

3. Desconfortos e riscos esperados

As pessoas deverão realizar de 2 a 3 consultas dentro do estudo. A realização de exames laboratoriais (sangue e urina), oferece riscos mínimos ao paciente (coleta de amostras de sangue). Os exames de radiologia: raio-X simples e ultrassonografia (ultrassom); são procedimentos não-invasivos, ou seja, não oferecem riscos à saúde dos pacientes. Em caso de dúvida após o raio-X e o ultrassom, algumas pessoas deverão realizar uma urografia excretora ou tomografia computadorizada de abdômen (sem contraste). Nos casos de urografia excretora, será realizada a injeção de contraste (iodado), via intra-venosa (“pela veia”): com antecedente de alergia a iodo não serão submetidos ao exame.

4. Benefícios que poderão ser obtidos

Com este estudo, tentaremos descobrir se os homens idosos formam cálculos renais (“pedras nos rins”), devido a um problema nos ossos, que seria a “falta de cálcio” nos ossos (osteopenia ou osteoporose). A partir daí, poderemos evitar que certos homens venham a formar “pedras nos rins”, através de orientação alimentar, realização de exercícios físicos e uso de remédios.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Todo homem com 60 anos ou mais de idade tem um risco maior de fratura de ossos, principalmente se possuir problemas de esqueleto, como osteoporose, por exemplo. A osteoporose é mais comum em homens com mais de 60 anos de idade. Através deste estudo, os homens poderão saber se possuem alguma alteração óssea e, assim, prevenir a ocorrência de fraturas, por exemplo.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

O paciente tem direito a perguntar, quantas vezes forem necessárias, sobre todos os exames que realizará durante o estudo. Em casos de dúvidas, suas questões serão respondidas em consultas com o médico executante: Dr. Celso Heitor de Freitas Jr.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Caso o paciente apresente qualquer dúvida em relação à pesquisa ou arrependimento em participar do estudo, poderá retirar-se do grupo em qualquer fase do acompanhamento: é seu direito. Isso não trará qualquer problema para a pessoa em atendimentos futuros no Hospital das Clínicas/FMUSP.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

A participação das pessoas neste estudo será tratada de forma reservada, unicamente junto ao médico-urologista (Dr. Celso Heitor de Freitas Jr.). Ao final da pesquisa, os nomes e informações particulares de cada pessoa permanecerão em sigilo (segredo). As conclusões do trabalho não levarão em consideração a identidade das pessoas.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Durante a realização do estudo (consultas e exames), caso seja descoberta alguma doença ou outro problema de saúde relacionado à pesquisa, estas pessoas serão encaminhadas aos especialistas adequados dentro do próprio Hospital das Clínicas/FMUSP.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Os procedimentos realizados neste estudo (consultas e exames) não são invasivos, ou seja, oferecem risco mínimo à integridade das pessoas envolvidas. Porém, em caso de ocorrência de problemas de saúde relacionados à participação neste estudo, os pacientes prejudicados terão direito a amparo médico e material.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Eduardo Mazzucchi / Tel.(11) 3129-4821 cons. – (11)3069-8080 – 7º and. ICHC – Div. De Clín. Urológica

Dr. Celso Heitor de Freitas Júnior/ Telefone: 3288-1003/9966-4116

Rua Ramon Penharrúbia, 130 (conjunto 302) – Bela Vista – São Paulo – SP – CEP 01323-140

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

APÊNDICE

Tabelas descritivas da avaliação metabólica, contendo valores absolutos dos resultados – tabelas A – D.

Tabela A – Parâmetros séricos dos pacientes do grupo caso

<i>N</i>	<i>CÁLCIO TOTAL</i>	<i>CÁLCIO IONIZADO</i>	<i>ÁCIDO ÚRICO</i>	<i>FÓSFORO</i>	<i>URÉIA</i>	<i>CREATININA</i>	<i>GLICEMIA</i>	<i>PTH</i>
1	9,4	5,2	5,6	3,3	46	0,72	148	42
2	9,4	5,1	5	3,1	30	0,82	124	66
3	9,3	5,2	5,5	3,8	14	1	98	50
4	9,4	5,2	6,7	3,3	38	1,22	91	56
5	9,4	5	7,2	3,3	23	1,1	106	38
6	9,5	5	3,8	3,1	41	0,85	106	34
7	9,2	5,1	7,7	2,3	28	0,9	114	59
8	9,6	5,1	4,1	3	28	1,1	342	47
9	10,3	5,1	6,2	3,6	40	0,95	108	62
10	10	5,5	7,4	4,2	78	2,23	87	73
11	9,7	5,3	6,6	2,6	20	1,04	106	54
12	9,3	5,1	6,1	4,5	61	1,21	122	23
13	9,5	5,2	4,6	4,1	40	0,84	104	81
14	9,2	5,1	6,3	3,2	32	0,78	98	63
15	10,3	5,5	6,9	3,8	47	1,18	136	32
16	9,8	5	9	3,3	75	1,54	117	173
17	9,9	5	6,4	2,5	38	0,84	84	48
18	8,7	5,1	6,4	2,4	45	1,02	85	42
19	8,7	4,8	6,4	3,1	44	1,04	116	48
20	10,4	5,1	8,6	4,6	50	1,45	110	19
21	9,7	5,1	9,2	3	29	1,19	102	135
22	9,6	5,2	6,1	3,3	32	0,93	95	46
23	9,6	5,4	5,5	2,5	47	1,35	90	77
24	9,2	4,4	6,3	2,8	36	1,02	98	65
25	9,8	4,7	6,9	3,8	43	1,24	93	89

Valores de referência: Cálcio total=8,6-10,2 mg/dl; Cálcio ionizado=4,6-5,3 mg/dl; Ácido úrico=3,4-7,0 mg/dl; Fósforo=2,7-4,5 mg/dl; Uréia=10-50 mg/dl; Creatinina=0,6-1,5 mg/dl; Glicemia=60-99 mg/dl; PTH=16-87 pg/dl

Tabela B – Parâmetros séricos dos pacientes do grupo controle

<i>N</i>	<i>CÁLCIO TOTAL</i>	<i>CÁLCIO IONIZADO</i>	<i>ÁCIDO ÚRICO</i>	<i>FÓSFORO</i>	<i>URÉIA</i>	<i>CREATININA</i>	<i>GLICEMIA</i>	<i>PTH</i>
1	9,3	5	9,2	2,8	31	1,12	93	55
2	10,8	5,2	5,8	3,8	33	0,98	92	47
3	9,8	5,5	7,2	3,2	32	1,13	109	69
4	9,3	5,1	5,2	3	28	0,8	180	53
5	9,1	4,8	6,9	3,5	63	2,42	92	88
6	10	5,5	6,2	3	33	0,86	134	48
7	9,8	5,3	8,7	2,5	37	0,7	110	77
8	9,5	5,1	4,4	3,4	35	0,82	134	36
9	9,5	4,9	4	3,6	36	1,12	209	52
10	9,1	5,2	4,9	2,4	40	1,3	93	124
11	9,5	4,9	7,2	3,5	25	1,08	117	99
12	9,4	5,0	6,8	2,5	37	1,19	105	145
13	9,3	5,1	6,6	3,4	42	1,28	89	84
14	10,2	5,2	5,2	2,9	38	0,94	107	31
15	9,8	5,1	8,2	3,1	30	1,06	111	104
16	9,3	5,1	6,4	2,6	34	0,99	90	36
17	9,3	4,9	5,6	3,1	27	1,26	109	30
18	9,3	4,7	2,0	3,1	27	0,81	98	159
19	9,5	4,8	4,0	2,2	25	1,02	179	35
20	10,0	5,1	6,9	3,2	25	1,14	114	62
21	9,2	4,4	6,7	2,4	40	1,26	108	82
22	9,6	4,8	4,2	3,3	40	0,83	108	52
23	9,5	5	5,4	3,7	23	0,84	133	22
24	9,3	4,8	5,7	3,7	41	1,09	92	69
25	9,1	4,7	7,9	2,2	29	1,06	86	97
26	9,1	4,8	6	2,9	34	0,93	98	99

Valores de referência: Cálcio total=8,6-10,2 mg/dl; Cálcio ionizado=4,6-5,3 mg/dl; Ácido úrico=3,4-7,0 mg/dl; Fósforo=2,7-4,5 mg/dl; Uréia=10-50 mg/dl; Creatinina=0,6-1,5 mg,dil; Glicemia=60-99 mg/dl; PTH=16-87 pg/dl

Tabela C: Parâmetros urinários dos pacientes do grupo caso

N	URINA 24 HORAS																URINA I pH (6,0-7,0)	UROCULTURA Resultado (Negativa)	PESO Kg
	Cálcio (<240mg/24h)		Citrato (>290 mg/24h)		Creatinina (1,04-2,35g/24h)		Volume (20ml/kg)		Sódio (40-220mEq/24h)		Volume (20ml/kg)		Ác. Úrico (0,2-0,75g/24h)		Volume (>20ml/kg)				
	Col. 1	Col. 2	Col. 1	Col. 2	Col. 1	Col. 2	Col. 1	Col. 2	Col. 1	Col. 2	Col. 1	Col. 2	Col. 1	Col. 2	Col. 1	Col. 2			
1	127,6	72,6	147,9	36,32	1,62	1,54	2.900	2.200	347	277	2.300	2.010	0,95	0,67	2.200	1.800	5,5	negativa	88
2	105,56	171	1.055,5	1443,6	1,32	1,66	2.030	1.800	240	248	1.830	2.000	0,53	0,63	1.960	2.250	7,0	negativa	80
3	55,2	104,4	228	180,96	1,18	1,25	2.400	2.320	178	183	2.200	2.030	0,42	0,33	2.350	1.850	7,0	negativa	71
4	24,45	10,85	117,36	167,4	1,29	1,57	1.630	1.550	187	199	2.200	2.050	0,35	0,48	1.830	1.400	6,5	negativa	64
5	30,55	32,76	282	308,88	1,5	2,22	2.350	2.340	184	192	2.040	2.000	0,46	0,87	2.300	2.350	6,0	negativa	86
6	114	55,04	406	123,84	0,56	0,6	2.000	1.720	99	116	1.830	2.050	0,14	0,22	2.000	1.800	6,0	negativa	85
7	133,95	42,4	138,65	97,52	1,25	0,55	2.350	2.120	205	276	2.200	2.170	0,49	0,73	2.030	2.150	5,5	negativa	85
8	67,89	72,36	140,16	144,72	1,63	1,65	2.190	2.010	344	262	1.900	1.900	0,53	0,47	2.120	1.610	5,5	Escherichia coli	100
9	126,9	150,87	712,05	1.043,4	1,6	1,64	2.350	1.410	164	176	2.000	1.590	0,59	0,56	2.030	1.030	6,0	negativa	82
10	32,3	37,4	125,4	246,4	1,43	1,33	1.900	2.200	238	226	2.200	1.940	0,13	0,25	1.610	1.950	5,5	negativa	80
11	178,2	158,6	660	678,6	1,41	1,2	2.200	2600	247	149	2.040	2075	0,57	0,62	2.100	2.250	5,5	negativa	76
12	189,52	264,62	665,38	961,52	2	1,78	2.060	2.020	238	165	2.030	2.200	0,73	0,47	1.660	2.350	5,5	negativa	90
13	103,4	157,5	367,4	360	0,7	1,31	2.200	2.250	173	255	1.970	2.200	0,69	0,79	1.920	2.200	5,5	negativa	71
14	196,2	197,5	562,44	695	0,92	1	2.180	2.500	124	149	2.300	2.260	0,35	0,34	2.200	2.280	6,5	negativa	59
15	191,82	106,4	44,48	138,7	1,28	0,7	1.390	1.900	244	237	1.770	1.780	0,96	0,59	1.580	2.030	6,0	E. cloacae	96
16	103,53	152,64	127,89	192,92	1,39	1,08	2.030	2.120	288	358	1.380	1.980	0,32	0,39	1.200	1.510	5,5	negativa	78
17	85,32	122,4	609,88	470,9	0,58	0,83	1.580	1.700	172	121	1.590	1.750	0,42	0,41	1.930	1.450	6,0	negativa	72
18	132,31	252	657,51	456	1,26	1,28	1.010	1.200	336	147	1.500	1.290	0,49	0,54	810	1.590	5,5	negativa	65
19	90	35,88	397,5	195	1,19	1,39	1.500	1.560	171	169	1.740	1.610	0,52	0,58	1.810	1.950	5,0	negativa	75
20	244,4	141,36	650,95	1063,9	1,76	1,59	2.350	2.480	233	206	2.840	2.100	0,63	0,49	2.350	2.350	6,0	negativa	84
21	142,41	16,3	314,43	107,58	1,76	0,6	1.410	1.630	320	102	2.180	2.000	0,85	0,48	1.630	1.700	5,5	negativa	103
22	121,94	49,92	421	933,92	1,04	1,25	1.820	2.080	184	199	1.600	2.240	0,43	0,34	1.790	1.770	7,0	negativa	72
23	64,75	26,4	148	132	0,94	0,67	1.850	2.200	457	348	2.030	2.000	0,43	0,25	1.600	1.900	6,0	negativa	60
24	65,52	80,6	118,3	181,5	0,89	0,93	1.820	2.000	346	300	1.800	1.940	0,40	0,43	1.330	1.550	6,5	negativa	65
25	60,18	101,6	877,92	722,4	1,63	1,55	1.770	1.830	258	225	1.500	1.650	0,51	0,61	1.000	1.180	6,5	negativa	62

Col. 1=coleta de urina 1; Col. 2=coleta de urina 2; Valores de referência assinalados entre parênteses

Tabela D: Parâmetros urinários dos pacientes do grupo controle

N	URINA 24 HORAS								URINA I	UROCULTURA	PESO Kg
	Cálcio (<240mg/24h)	Citrato (>290 mg/24h)	Creatinina (1,04-2,35g/24h)	Volume (20ml/kg)	Sódio (40-220mEq/24h)	Volume (20ml/kg)	Ác. Úrico (0,2-0,75g/24h)	Volume (>20ml/kg)	pH (6,0-7,0)	Resultado (Negativa)	
1	4,6	197,8	0,87	2.300	189	2.200	0,64	2.300	6,0	negativa	72
2	94,95	875,65	1,14	2.110	209	2.320	0,55	1.570	7,0	negativa	78
3	33,6	753,9	1,41	2.100	358	1.770	0,63	1.620	6,5	negativa	77
4	230,4	472,32	1,66	1.280	314	2.150	0,99	1.600	6,0	negativa	72
5	10,2	35,7	0,77	1.700	162	1.800	0,33	1.590	6,0	negativa	62
6	85,1	529	1,36	2.300	151	2.100	0,56	2.170	7,0	negativa	74
7	141,05	635,81	1,52	2.170	141	1.700	0,44	2.000	7,0	negativa	91
8	121	880	1,67	2.200	297	2.150	0,65	1.760	6,5	negativa	70
9	126	778	1,24	2.000	265	2.090	0,80	1.950	5,5	negativa	100
10	44,5	571,38	0,96	1.780	179	1.180	0,45	1.590	7,0	negativa	67
11	44,88	537,7	1,9	2.830	196	2.450	0,47	1.630	6,5	negativa	95
12	198,79	398,71	1,06	1.030	163	1.140	0,40	900	7,0	negativa	83
13	115,5	218,75	1,26	1.750	140	2.000	0,22	1.700	5,5	negativa	66
14	140,4	569,7	1,01	1.350	149	900	0,54	1.250	7,0	negativa	60
15	131,25	304,5	1,06	1.050	226	1.230	0,55	1.000	5,5	negativa	78
16	154,78	712,86	1,66	2.180	146,0	1.400	0,75	1.525	6,5	negativa	80
17	150,23	400,0	1,70	1.810	225,0	1.830	0,41	1.800	6,0	negativa	75
18	146,72	786,2	0,95	1.120	109,0	1.040	0,28	1.625	6,5	positiva	78
19	72,80	454,0	1,96	2.800	286,0	2.200	0,46	2.500	6,0	negativa	87
20	253,20	639,6	2,05	1.200	173,0	1.750	0,47	1.800	5,0	negativa	61
21	145,20	477,4	0,81	2.200	191,0	2.150	0,42	1.890	5,5	positiva	62
22	165,66	620,0	1,38	2.510	278,0	2.900	0,95	2.700	6,5	negativa	60
23	68,80	579,2	1,20	1.600	133,0	1.600	0,41	2.150	6,5	negativa	75
24	107,80	415,5	1,18	1.960	112,0	1.780	0,33	1.950	6,0	negativa	83
25	32,76	174,7	0,75	840	246,0	1.970	0,35	1.740	6,0	positiva	61
26	101,36	745,7	0,62	1.810	183,0	2.100	0,42	1.990	7,0	positiva	72