

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

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA  
EM PACIENTES COM LITÍASE RENAL CALCÁRIA

FRANCISCO JOSÉ VERÍSSIMO VERONESE

Dissertação apresentada no Curso de Pós-Graduação em Medicina,  
Área de Concentração em Nefrologia, para obtenção do título de Mestre.

Orientador

Dr. Elvino José Guardão Barros

Porto Alegre, 1991



Bib.Fac.Med.UFRGS

T-0996

Diagnostico diferencial da hip.

A Arthur e Laura,  
dedico este trabalho.

## *Agradecimentos*

Ao Prof. Dr. Elvino Barros, com quem divido esta conquista, por sua notável capacidade e disposição incansável para orientar, criticar e incentivar cada etapa desta dissertação; e, antes de tudo, por ter oportunizado o trabalho conjunto e uma convivência gratificante, que espero se perpetuem em toda nossa experiência profissional.

À Dra. Maria Cristina Giugliani, por todas as tarefas compartilhadas durante este trabalho, pelas críticas e contribuições e, sobretudo, pela amizade e convivência ao longo destes anos.

Ao Dr. Jaime Kopstein e ao Dr. Walter Koff, que através do Ambulatório de Urolitíase do HCPA viabilizaram a coleta de dados para este trabalho.

Aos colegas do Ambulatório de Urolitíase, em especial ao Dr. Augusto Ramos, aos demais colegas e funcionários do HCPA, aos amigos e familiares, que voluntariamente colaboraram para a realização deste trabalho.

Ao Dr. Carlos Alberto Prompt, pelo acesso à estrutura do Serviço de Nefrologia do HCPA, para a redação da dissertação.

Ao Dr. Gledison Gastaldo, pelo espaço oportunizado no Laboratório de Bioquímica do HCPA, à Dra. Maria Donata Mallmann, por sua colaboração nas dosagens bioquímicas; e especialmente à Dra. Carmen Maria

*Pinheiro*, pelo extenso trabalho realizado na avaliação bioquímica da litíase, por sua disponibilidade constante e pela amizade compartilhada.

Aos funcionários do Laboratório de Bioquímica do HCPA, pelo auxílio no processamento das amostras.

À nutricionista *Ângela Oliveira*, por sua participação no Ambulatório de Urolitíase, realizando toda a avaliação e orientação dietética dos pacientes; e, mais importante, pela convivência e estímulo neste período.

À *Palagia Klamenchuk* e aos funcionários do setor de coleta do HCPA (Zona 14), pelo auxílio na coleta e no encaminhamento do material.

Ao *Dr. Tuiskon Dick*, e especialmente à *Dra. Maria Teresa de Amazarray*, pelas dosagens de cálcio na espectrofotometria de absorção atômica.

Ao *Dr. José Sisson de Castro*, pela orientação sobre a metodologia de dosagem de cálcio.

Ao *Dr. Cláudio Oliveira*, por sua contribuição na análise de precisão do método colorimétrico.

À *Dra. Beatriz Porto*, pela formulação do cloreto de amônio utilizado na prova de acidificação urinária.

Ao *Dr. Francisco Lhullier*, por sua contribuição para o armazenamento das amostras de urina e soro.

Ao *Dr. Adagmar Andriolo*, por sua análise crítica e sugestões sobre o

*trabalho realizado.*

*Ao Dr. Mário B. Wagner e à Dra. Sandra Fuchs, pelo auxílio na análise estatística e pelas críticas e sugestões à metodologia e aos resultados.*

*A Marco Giacomelli, pelo extenso trabalho de análise estatística e por todas as críticas e sugestões apontadas na metodologia e nos resultados.*

*Ao Dr. Mário Tavares, pelo auxílio na análise estatística, pelo competente trabalho de confecção das figuras e por todas as sugestões recebidas.*

*Aos doutorandos Lúcia Pellanda, Adriane Mitidiero e Eduardo Ott, por sua assistência e apoio na utilização dos programas DBase III e Harvard Graphics.*

*Ao Dr. Fernando Thomé, por sua contribuição na comparação dos métodos de dosagem de cálcio.*

*À Dra. Aléxia de Lima, por sua disponibilidade e estímulo constantes, facilitando a execução deste trabalho.*

*Ao Dr. Nei Fialkow, pela versão do resumo deste trabalho.*

*Ao CNPQ e ao FIP, pelo apoio financeiro.*

*E aos pacientes, que constituem o fundamento e objeto desta pesquisa, dirijo meus agradecimentos.*

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1	EPIDEMIOLOGIA DA LITÍASE RENAL .....	1
1.2	PATOGÊNESE DA LITÍASE RENAL .....	5
1.3	ETIOLOGIA DA LITÍASE RENAL .....	9
1.4	LITÍASE RENAL CALCÁRIA .....	11
1.5	HIPERCALCIÚRIA .....	17
1.6	HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA .....	23
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>43</b>
2.1	OBJETIVO GERAL .....	43
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	43
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>45</b>
3.1	SELEÇÃO DA AMOSTRA .....	45
3.2	AVALIAÇÃO DO GRUPO-CONTROLE .....	49
3.3	AVALIAÇÃO DO GRUPO HIPERCALCIÚRICO .....	50
3.4	MÉTODOS DE DOSAGEM DE CÁLCIO .....	58
3.5	PRINCIPAIS TÉCNICAS LABORATORIAIS UTILIZADAS .....	59
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	66

<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>68</b>
4.1	GRUPO-CONTROLE .....	68
4.2	GRUPO HIPERCALCIÚRICO .....	73
4.3	ANÁLISE DA EXCREÇÃO RENAL DE CÁLCIO E SÓDIO .....	110
4.4	ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE O MÉTODO COLORIMÉTRICO E A ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO ATÔMICA PARA A DOSAGEM DO CÁLCIO .....	111
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>121</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>169</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>172</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>193</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Critérios para classificação da hiper calciúria idiopática em tipos absor tivo I, II, renal e não classificado .....	57
Tabela 2	Média de idade, peso corporal e distribuição do grupo-controle e do grupo com hiper calciúria idiopática (HI) em relação ao sexo e à cor .....	73
Tabela 3	Número de cálculos formados no último ano, número total de cálculos formados, internações hospitalares e procedimentos cirúrgicos conforme as alterações metabólicas do grupo hiper calciúrico .....	75
Tabela 4	Média dos valores de cálcio sérico (CaS), cálcio urinário (CaU) e sódio urinário (NaU) em dieta habitual e restrita em cálcio do grupo-controle e do grupo com hiper calciúria idiopática .....	76
Tabela 5	Média dos valores séricos (S) e urinários (U) de fósforo (P), ácido úrico (AcUrU) e oxalato (Ox), pH e volume (Vol) urinários e depuração da creati-	



	nina endógena (DCE) do grupo-controle e do grupo com hipercalciúria idiopática .....	80
Tabela 6	Valores individuais dos parâmetros da prova de acidificação urinária com cloreto de amônio (NH <sub>4</sub> CL) em indivíduos normais .....	84
Tabela 7	Valores individuais dos parâmetros da prova de acidificação urinária com cloreto de amônio (NH <sub>4</sub> CL) no grupo litiásico com hipercalciúria idiopática e pH urinário maior que 5,5 .....	85
Tabela 8	Teste de acidificação urinária com cloreto de amônio (NH <sub>4</sub> CL) em indivíduos normais e pacientes com hipercalciúria idiopática e pH urinário maior que 5,5 .....	87
Tabela 9	Avaliação dos parâmetros de função das paratireóides em pacientes hipercalciúricos com cálcio sérico elevado .....	89
Tabela 10	Teste de sobrecarga oral de cálcio: média dos valores séricos (S) e urinários (U) de cálcio (Ca) e creatinina (Creat), volume urinário (Vol) e índice Ca/Creat nos períodos de jejum e após sobrecarga de cálcio, do grupo-controle e do grupo com hipercalciúria idiopática, pelo método de absorção atômica .....	91
Tabela 11	Média de idade, peso corporal e distribuição de	

	sexo e cor dos grupos absorptivo (A), renal (R), não classificado (Nc) e controle .....	96
Tabela 12	Média dos valores de cálcio sérico (CaS), cálcio urinário (CaU) e sódio urinário (NaU) em dieta habitual e restrita em cálcio e sódio dos grupos absorptivo (A), renal (R), não classificado (Nc) e controle .....	99
Tabela 13	Médias dos valores séricos (S) e urinários (U) de fósforo (P), ácido úrico (AcUrU) e oxalato (OXU), volume (Vol) e pH urinários e depuração da creatinina endógena (DCE) dos grupos absorptivo (A), renal (R), não classificado (NC) e controle .....	103
Tabela 14	Teste de sobrecarga de cálcio: média dos valores de cálcio sérico (CaS), cálcio urinário (CaU), índices da relação cálcio/creatinina urinários e volume da relação cálcio/creatinina urinários (CaU/CreatU) e volume urinário (Vol) nos períodos de jejum e pós sobrecarga de cálcio dos grupos absorptivo (A), renal (R), não classificado (Nc) e controle, pelo método de absorção atômica .....	105
Tabela 15	Teste de sobrecarga oral de cálcio: média dos valores séricos (S) e urinários (U) de cálcio (Ca) e da relação cálcio/creatinina urinários (CaU/CreatU) nos períodos de jejum e após sobrecarga de cálcio, pelo método colorimétrico e por absorção	

atômica (grupo hipercalcêurico) ..... 116

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Quadro dos fatores responsáveis pelo aumento da excreção renal de cálcio (Adaptado de Rouse & Suki (1984) e Kelepouris (1988)) .....	16
Figura 2	CrITÉrios para a determinaÇão da hiper calciúria ..	21
Figura 3	ClassificaÇão da hiper calciúria idiopática segundo critÉrio de Pak (Adapatada de Pak et alii, 1975, 1979) .....	33
Figura 4	MÉdias de cálcio sérico, calciúria de 24 horas e calciúria de 24 horas por quilo de peso .....	77
Figura 5	MÉdias de calciúria e natriúria com dieta habitual e restrita em cálcio e sódio .....	78
Figura 6	MÉdias dos valores séricos e urinários de ácido úrico e fósforo, e volume urinário de 24 horas ....	80
Figura 7	MÉdias de depuraÇão da creatinina endógena, oxalúria de 24 horas e pH urinário após jejum de 12 horas .....	82

Figura 8	Médias dos valores de pH, acidez titulável e amônia do teste de sobrecarga de cloreto de amônio ..	88
Figura 9	Médias de cálcio sérico e urinário do teste de sobrecarga oral de cálcio (TSC) .....	92
Figura 10	Médias dos índices de cálcio/creatinina urinários nos períodos de jejum e após sobrecarga de cálcio do TSC .....	92
Figura 11	Classificação dos pacientes com hipercalciúria idiopática pelo método de absorção atômica .....	95
Figura 12	Médias de cálcio, fósforo e ácido úrico séricos nos grupos Absortivo (A), Renal (R), Não Classificado (Nc) e Controle (C) .....	100
Figura 13	Médias de calciúria e natriúria de 24 horas com dieta habitual e restrita em cálcio e sódio nos grupos Absortivo (A), Renal (R), Não Classificado (Nc) e Controle (C) .....	102
Figura 14	Médias de volume urinário, excreção urinária de fósforo, ácido úrico e oxalato nos grupos Absortivo (A), Renal (R), Não Classificado (Nc) e Controle (C) .....	104
Figura 15	Médias de cálcio sérico e urinário de jejum e após sobrecarga de cálcio nos grupos Absortivo (A), Renal (R), Não Classificado (Nc) e Controle (C) ....	106

Figura 16	Médias dos Índices de cálcio/creatinina nos períodos de jejum e sobrecarga do TSC nos grupos Absorptivo (A), Renal (R), Não Classificado (Nc) e Controle (C) .....	106
Figura 17	Correlação entre excreção de cálcio e sódio em urina de 24 horas - Grupo-Controle .....	110
Figura 18	Correlação entre excreção de cálcio e sódio em urina de 24 horas - Grupo de Hiper calciúria Idiopática .....	111
Figura 19	Correlação entre colorimetria e absorção atômica para dosagem de cálcio urinário .....	113
Figura 20	Correlação entre colorimetria e absorção atômica para dosagem de cálcio sérico .....	114
Figura 21	Comparação entre absorção atômica e colorimetria na classificação da hiper calciúria idiopática ....	115
Figura 22	Quadro geral de classificação da hiper calciúria idiopática pelos métodos de absorção atômica e colorimétrico .....	117
Figura 23	Critério 1 .....	118
Figura 24	Critério 2 .....	118
Figura 25	Critério 3 .....	119

## LISTA DE ANEXOS

Anexo 1	Teste de sobrecarga curto de cloreto de amônio ....	194
Anexo 2	Cálculo do transporte máximo de fosfato ( $TmPO_4$ ) ...	196
Anexo 3	Ficha de primeira consulta .....	197
Anexo 4	Avaliação laboratorial .....	201
Anexo 5	Teste de sobrecarga oral de cálcio .....	203
Anexo 6	Dieta restrita em cálcio .....	205

## RESUMO

Selecionaram-se 50 pacientes com diagnóstico de nefrolitíase calcária e hipercalciúria normocalcêmica idiopática estudados por protocolo de avaliação metabólica. Foi empregado o teste de sobrecarga oral de cálcio em dieta habitual para a discriminação dos subgrupos hipercalciúricos, cujos índices de referência derivaram da análise de 30 indivíduos normais.

O quadro clínico dos pacientes hipercalciúricos foi caracterizado pelo predomínio de homens brancos na quarta década de vida, com elevada prevalência de história familiar de calculose renal. Detectaram-se outras alterações metabólicas associadas à hipercalciúria em 30 pacientes (60%), sendo a hiperexcreção de ácido úrico a mais frequente.

Foram classificados em hipercalciúria absorptiva do tipo I: 8 pacientes (16%); do tipo II: 10 pacientes (20%); e 18 casos (36%) incluíram-se como portadores de hipercalciúria renal. Os demais 14 pacientes (28%) não



foram classificados pelos critérios do teste.

A excreção urinária de cálcio em jejum foi significativamente mais elevada nos pacientes com hipercalcúria renal (índice maior ou igual a 0,11mg de cálcio/mg de creatinina), sugerindo perda tubular de cálcio. A resposta calciúrica à sobrecarga oral de cálcio foi acentuada nos pacientes com hiperabsorção intestinal (índice maior ou igual a 0,21mg de cálcio/mg de creatinina), caracterizando hipercalcúria absorptiva. A calciúria de 24 horas em dieta restrita em cálcio classificou os pacientes deste subgrupo em hiperabsortivos do tipo I, se superior a 196mg e do tipo II, se inferior a este valor. O índice de excreção de cálcio do grupo não classificado pelo teste foi semelhante ao do grupo-controle, tanto no jejum como após a sobrecarga de cálcio.

Conclui-se que o teste de sobrecarga oral de cálcio empregado na dieta habitual do paciente é método eficaz para o diagnóstico diferencial da hipercalcúria idiopática, permitindo abordagem terapêutica direcionada à correção da hiperabsorção de cálcio ou da perda excessiva do íon pelo rim.

## SUMMARY

Fifty patients with calcium nephrolithiasis and idiopathic normocalcemic hypercalciuria were investigated through metabolic evaluation. In order to assess the hypercalciuric subgroups an oral calcium loading test was performed. The reference values were obtained from 30 normal individuals.

The hypercalciuric patients presented the following clinical features: predominantly men, in their 30's, important family history of renal calculi. Other important metabolic abnormalities concomitant to hypercalciuria were observed in 30 patients (60%), being uric acid hyperexcretion the most frequent dysfunction.

The profile of the studied individuals was: absorptive hypercalciuria type I - 8 patients (16%); absorptive hypercalciuria type II - 10 (20%), renal hypercalciuria - 18 patients (36%). The remaining 14 patients (28%) did not meet necessary criteria for diagnosis.

The fasting urinary calcium excretion was significantly higher in patients with renal hypercalciuria (rate upper or equal to 0.11mg calcium/mg creatinine) suggesting tubular leak of calcium. The calciuric response to oral calcium loading was enhanced in those patients with intestinal hyperabsorption (rate upper or equal to 0.21mg calcium/mg creatinine) characterizing absorptive hypercalciuria. The urinary 24 hour excretion of calcium based on calcium restricted diet subdivided the patients into two groups: hyperabsorptive type I when rate upper or equal to 196mg and type II if rate lesser than 196mg.

The rate of calcium excretion in the group without criteria for diagnosis was similar to the control-group considering both fasting and oral calcium loading tests.

The author concludes that the oral calcium loading test applied to a patient on regular diet is an effective method for the differential diagnosis of idiopathic hypercalciuria. The test offers a therapeutic approach directed toward the normalization of either calcium hyperabsorption or excessive renal loss of this ion.

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 EPIDEMIOLOGIA DA LITÍASE RENAL

A formação de cálculos no trato urinário acomete a humanidade desde os seus primórdios. Antes do século XX, os cálculos predominavam na bexiga, afetando populações cuja alimentação provinha quase que exclusivamente de cereais. Com o processo de industrialização, os cálculos de bexiga virtualmente desapareceram, e a litíase passou a se manifestar no trato urinário superior (Drach, 1986; Lemann & Worcester, 1989).

A incidência de nefrolitíase na população é difícil de estimar, em decorrência da presença de inúmeros cálculos assintomáticos (Williams, 1963). As informações epidemiológicas, em muitos estudos, são baseadas nos registros de admissão hospitalar, o que certamente não reflete o número real de casos presentes na comunidade. Por outro lado, as diferenças regionais encontradas nas diversas séries publicadas podem-se explicar por fatores

geográficos e socioeconômicos (Scott, 1985).

Em países desenvolvidos, como os Estados Unidos, a litíase renal acomete cerca de 7 a 10 paciente em cada 100 hospitalizações, com a incidência anual de 7 a 21 casos por 10.000 habitantes (Coe et alii, 1988). Essa taxa é menor nos países do Terceiro Mundo, como a Nigéria, e no Mediterrâneo, 1 a 5 casos por 10.000 habitantes (Mbonu et alii, 1984; Malek, 1977). Não há relato na literatura sobre a incidência de urolitíase em nosso meio.

Os fatores de risco para nefrolitíase são múltiplos e foram divididos em intrínsecos e extrínsecos (Andersen, 1973). A idade, o sexo, a raça e a hereditariedade constituem os fatores intrínsecos. A ocupação, classe social, a dieta, o clima, a variação sazonal e geográfica são os fatores extrínsecos ou ambientais.

A litíase renal tem seu pico de incidência entre 20 e 40 anos de idade. Aproximadamente dois terços de todos os pacientes calculosos estão nessa faixa etária, sendo afetados indivíduos jovens, na fase mais produtiva da vida. A doença acomete com maior frequência indivíduos caucasianos e do sexo masculino, exceto na litíase associada a infecção urinária (Williams, 1963; Blacklock, 1969; Scott et alii, 1977; Pendse et alii, 1984).

Em aproximadamente um terço dos pacientes litíásicos encontra-se história familiar positiva de cálcu-

lo urinário (Laerum, 1983). É muito provável que haja um componente hereditário nesta patologia. Estudos desenvolvidos por Resnick et alii (1968) sugerem que mais de um gene estaria envolvido, caracterizando uma herança poligênica com penetrância parcial.

É difícil estabelecer se a ocupação é fator de risco para a formação de cálculo renal. Entretanto, alguns indivíduos com atividades sedentárias e trabalhadores expostos a ambientes de elevadas temperaturas parecem estar mais predispostos à formação de cálculos (Ferrie & Scott, 1984). Atividades restritas a ambientes fechados e secos, com condicionadores de ar, são também fatores de risco (Coe & Parks, 1988).

Fatores ambientais, como dieta, ingesta hídrica e nível socioeconômico têm definida importância para a litogênese do trato urinário. Robertson et alii (1978, 1979) demonstraram maior risco de nefrolitíase em regiões industrializadas e em grupos socioeconômicos mais diferenciados, relacionando-o ao maior consumo de proteínas de origem animal. Os mesmos autores, em outro estudo (Robertson et alii, 1982), encontraram menor incidência de litíase em indivíduos vegetarianos.

A ingesta líquida reduzida e a perspiração excessiva resultam na diminuição do volume de urina, o que ocasiona maior concentração de cristalóides e aumento na supersaturação urinária (Blacklock, 1969). Não está ainda

estabelecido se o conteúdo mineral da água, principalmente em relação a sulfato de cálcio, constitui de fato um fator de risco (Drach, 1986).

Locais com altas temperaturas e menor umidade relativa do ar, como regiões tropicais e montanhas, estão associados à maior incidência de nefrolitíase. A exposição à radiação ultravioleta também pode ser um fator importante, pelo estímulo à produção de vitamina D (Blacklock, 1976; Laerum, 1983).

A recorrência da litíase é variável e precisa ser definida a partir da história natural da doença, o que implica o estudo de pacientes com episódio único de cálculo e sem qualquer forma de tratamento. Ljunghall e Danielson (1984) realizaram um estudo prospectivo nestas condições, encontrando a recorrência da doença em 50% dos pacientes após 5 anos de seguimento. Uribarri et alii (1989), baseados em trabalhos retrospectivos, observaram a recorrência de 14% em um ano, 35% em cinco anos e 52% em dez anos. Segundo Williams (1963), 80% dos pacientes acometidos por um episódio de litíase formarão novo cálculo no período de 10 anos.

As principais conseqüências clínicas da litíase renal são dor, hematúria, obstrução e predisposição à infecção urinária. A perda de função renal não é conseqüência natural da doença, e decorre de complicações, como obstrução crônica, pielonefrite, cicatriz cirúrgica e ne-

frectomia parcial ou total (Insogna & Broadus, 1987).

A morbidade de litíase tem sido motivo de preocupação, pelas repercussões sobre o bem-estar físico e social dos indivíduos acometidos. Coe (1978) definiu critérios para quantificar esta morbidade, baseado no conceito de atividade metabólica, que significa a formação de novos cálculos ou o crescimento de cálculos já detectados. O número de episódios de infecção, hospitalização e manipulações cirúrgicas e a extensão das lesões ocasionadas pela presença de cálculos no trato urinário são consequência da atividade metabólica da doença.

Em consequência da elevada incidência, recorrência e potencial de morbidade da litíase renal, e considerando os custos ao sistema de saúde que dela derivam (Finlayson, 1974), torna-se importante o melhor entendimento da etiopatogenia, visando prevenir a formação de novos cálculos.

## 1.2 PATOGÊNESE DA LITÍASE RENAL

As teorias mais conhecidas para explicar a patogênese da litíase renal são a teoria da matriz, a da precipitação-cristalização e a dos inibidores da cristalização. Certamente, a teoria com maior suporte experimental é a da precipitação-cristalização, baseada em princípios físico-químicos.



Existem três zonas de saturação urinária, que se diferenciam de acordo com o produto de atividade, definido como o produto da concentração de íons livres em uma solução. Estes íons se atraem por carga elétrica oposta, como cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e oxalato ( $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ ) (Polinsky et alii, 1987).

Na zona subsaturada, os cristais permanecem em solução e não há formação de fase sólida ou nucleação. Na zona metastável, ocorre nucleação heterogênea - proteínas e células do uroendotélio são núcleos para deposição de cristais -, agregação de cristais já formados e crescimento do cálculo. Na zona supersaturada há nucleação homogênea e espontânea - cristal de mesma estrutura molecular -, rápida agregação cristalina e crescimento do cálculo (Coe & Parks, 1988).

A supersaturação ocorre quando a concentração de um determinado sal excedeu sua solubilidade na urina. Esse fenômeno é mensurável através do cálculo do produto de atividade (PA) de substâncias como oxalato e fosfato de cálcio, que se encontram elevados em pacientes calculosos, como demonstraram Pak & Holt (1976) e Bogado & Zanchetta (1988).

O fenômeno de supersaturação ocorre na urina de pessoas normais em relação a cristais de oxalato e fosfato de cálcio, mas não em relação a ácido úrico, cistina ou estruvita. No entanto, a formação de cálculos de cál-

cio não ocorre de forma universal. Uma explicação para esse fato foi proposta inicialmente por Fleish & Bisaz (1962) através da teoria dos inibidores da cristalização. Substâncias como magnésio, citrato e pirofosfato, normalmente presentes na urina, inibiriam a nucleação de cristaloídes, aumentando o produto de formação de cristais como oxalato e fosfato de cálcio. Outros estudos sustentaram essa hipótese inicial (Howard et alii, 1966; Meyer & Smith, 1975; Nakagawa et alii, 1978), e posteriormente foram isoladas outras substâncias de alto peso molecular, os polipeptídeos e glicosaminoglicanos, que alteraram a simetria do cristal por adsorção à sua superfície, bloqueando o crescimento do cálculo e o fenômeno de nucleação heterogênea (Robertson et alii, 1973; Leal & Finlayson, 1977). A correlação entre concentração urinária de glicosaminoglicanos e urolitíase tem sido recentemente enfatizada (Michelacci et alii, 1989).

A nefrocalcina, glicoproteína urinária, é outro inibidor que poderia estar estrutural ou funcionalmente alterado em pacientes litiásicos (Coe et alii, 1980).

O citrato urinário tem sido amplamente estudado (Meyer & Smith, 1975; Fleish, 1978). O mecanismo de ação deste inibidor envolve ligação ao íon cálcio, formando um complexo solúvel, reduzindo sua atividade iônica e, conseqüentemente, o nível de supersaturação dos sais de cálcio. A hipocitratúria foi demonstrada em pacientes com

acidose tubular renal e síndromes de mal-absorção intestinal (Morris & Sebastian, 1982; Rudman et alii, 1980). A terapêutica com citrato de potássio oral comprovadamente diminui a recorrência de cálculos de cálcio (Pak et alii, 1985).

Outros mecanismos estão envolvidos na patogênese da litíase renal. É possível que a superfície mucosa do urotélio tenha propriedades de adesão e retenção de cristais, mas essa hipótese é ainda especulativa.

A avaliação das propriedades da superfície urotelial ainda não é aplicável na prática clínica, mas poderá eventualmente transformá-la no futuro (Coe et alii, 1988).

Existem doenças que, por mecanismo direto, originam cálculos no trato urinário. Os cálculos compostos de fosfato amônio magnésiano - estruvita - resultam de processo infeccioso das vias urinárias que é secundário à ação de bactérias produtoras de urease. Espécies do gênero *Proteus* e menos frequentemente *Staphylococcus*, *Klebsiella* e *Pseudomonas* promovem a hidrólise enzimática da uréia, formando amônia, que, ao reagir com a água, produz amônio. Na presença de pH urinário alcalino, aumentam as concentrações de fosfato e carbonato, ocorrendo a precipitação de estruvita e carbonato de apatita (Smith, 1990).

Outro exemplo é a acidose tubular renal tipo I, em que existe a incapacidade do túbulo distal de estabelecer o gradiente adequado de íons-hidrogênio entre a urina e o sangue, ocasionando retenção crônica de prótons. Em consequência, ocorre acidose metabólica sistêmica na presença de pH urinário alcalino, que favorece o desenvolvimento de hipercalciúria, hipocitratúria e precipitação de cristais de fosfato de cálcio (Sebastian & Morris, 1977).

### 1.3 ETIOLOGIA DA LITÍASE RENAL

A formação de cálculos no trato urinário é multifatorial e está relacionada a causas metabólicas, infecciosas, anatômicas e idiopáticas. Em indivíduos adultos, os distúrbios metabólicos são os prevalentes, ocorrendo em 70% a 90% dos pacientes calculosos, isoladamente ou em associação com as demais alterações (Pak et alii, 1980; Coe & Favus, 1986).

Anormalidades bioquímicas, como hipercalciúria, hiperoxalúria, hiperuricosúria e hipocitratúria, constituem distúrbios hereditários ou adquiridos responsáveis por 80% a 90% das causas metabólicas tratáveis de nefrolitíase em indivíduos adultos (Rose & Harrison, 1974; Iturralde et alii; 1982; Pak, 1988).

No Brasil, a investigação sistemática de alte-

rações metabólicas em litiásicos foi introduzida a partir dos estudos de Giugliani & Ferrari (1980), Schor et alii (1983) e Andriolo (1984). Em nosso Estado, Giugliani et alii (1988) observaram que 76% dos pacientes estudados apresentavam pelo menos uma anormalidade bioquímica, sendo hipercalciúria a mais freqüente.

Na classificação etiológica da nefrolitíase se destaca a elevada prevalência da litíase calcária e das alterações metabólicas a ela relacionadas, notadamente as hipercalciúrias. A hipercalciúria primária ou idiopática acomete 40% a 50% dos pacientes com cálculos calcários. A freqüência de hiperuricosúria associada à hipercalciúria não é menos importante, 10% a 40%, assim como hipocitraturia e hipercalciúria concomitante, 10% a 50%. Entretanto, a hipocitraturia como alteração metabólica isolada é achado menos comum (Pak, 1988).

O hiperparatireodismo primário incide em 1% a 5% dos pacientes e constitui causa secundária de hipercalciúria, denominada reabsortiva (Nordin et alii, 1972).

A hiperoxalúria primária do tipo I e do tipo II, e a forma entérica, relacionada a síndromes de malabsorção intestinal, como doença de Crohn e "bypass" jejunoileal, caracterizam formas severas de litíase renal e são responsáveis por 2 a 15% dos casos (Pak, 1988).

## 1.4 LITÍASE RENAL CALCÁRIA

### 1.4.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Em países industrializados, aproximadamente 80% dos cálculos do trato urinário superior contêm cálcio, complexado a oxalato ou a fosfato. Cerca de metade destes cálculos são de oxalato de cálcio puro, monoidratado (velita) ou diidratado (vedelita), e os demais estão associados a fosfato de cálcio em quantidades variáveis (Stewart & Broadus, 1981).

A proporção do componente fosfato na estrutura dos cálculos calcários parece estar diminuindo nos últimos anos, e, simultaneamente, observa-se maior predominância de oxalato (Hodgkinson & Marshall, 1975). Esses achados são atribuídos particularmente ao maior consumo de proteínas de origem animal (Robertson et alii, 1978).

A incidência de cálculos calcários é ascendente na população em geral, por razões não totalmente claras. Embora o conceito de supersaturação seja aplicável ao sistema oxalato de cálcio, substância extremamente insolúvel em solução aquosa, a etiopatogênese dos cálculos de cálcio deve envolver mecanismos mais complexos (Robertson et alii, 1978). O conceito de "fator de risco" foi introduzido para melhor caracterizar indivíduos predispostos a essa forma de litíase renal (Stewart & Broadus, 1981).

Uma história familiar positiva para cálculos calcários, o uso de certas medicações como vitamina D, antiácido e corticóide, assim como o consumo exagerado de proteínas de origem animal, constituem fatores de risco a que muitos indivíduos estão habitualmente expostos. Através de avaliação laboratorial, é possível detectar fatores de risco mais específicos, como baixo volume urinário, hiperexcreção de cálcio, ácido úrico e oxalato, hipocitratúria e acidificação urinária anormal (Insogna & Broadus, 1987).

Na litíase calcária, indivíduos do sexo masculino são mais acometidos que as mulheres, na relação de 3:1, e história familiar de cálculos com conteúdo cálcico está frequentemente presente (Johnson et alii, 1979). A recorrência da doença é elevada, acometendo 50% dos homens e 20% das mulheres, no período de 5 anos após o primeiro episódio (Williams, 1963 e Coe, 1978).

A hipercalcúria é o fator de risco prevalente, sendo detectada em 40% a 50% dos pacientes com cálculos de densidade cálcica. Alguns autores discutem se esta associação "estatística" entre aumento da calciúria e nefrolitíase necessariamente implica relação de causa e efeito, ou se o cálcio urinário seria apenas o marcador de uma anormalidade bioquímica litogênica (Tschöpe & Ritz, 1985). Entretanto, existem evidências indiscutíveis de que a hipercalcúria está diretamente relacionada à

formação de cálculos e que seu tratamento reduz a recorrência de litíase do oxalato de cálcio (Coe & Bushinsky, 1984).

#### 1.4.2 HOMEOSTASIA DO CÁLCIO

No homem adulto normal, a absorção intestinal e a excreção renal do cálcio são quantitativamente semelhantes em condições basais. Aproximadamente 15mg de cálcio por quilograma de peso, em média 1.000mg, são ingeridos diariamente. A fração de cálcio absorvida é semelhante à quantidade excretada pelo rim, variando de 150 a 200mg por dia. O processo de absorção ocorre a nível de intestino delgado principalmente por transporte ativo, e uma pequena fração é absorvida por difusão simples (Stewart & Broadus, 1981).

O cálcio absorvido entra para o espaço extracelular, permanecendo no plasma sob três formas: íon-livre (50%), que corresponde a fração biologicamente ativa; cálcio não difusível (40%), que está ligado a proteínas plasmáticas, principalmente à albumina; e cálcio complexo a outros ânions (10%), como bicarbonato, citrato e fosfato. O cálcio ionizado e complexo compreende o cálcio ultrafiltrável ou permeável à membrana glomerular (Kelepouris, 1988).

Aproximadamente 10.000mg de cálcio são filtra-



dos pelo glomérulo em 24 horas. Cerca de 50% a 60% são reabsorvidos no túbulo contorcido proximal, 20% na alça ascendente espessa de Henle, 10% a 15% a nível de túbulo contorcido distal, e uma pequena porção no ducto coletor. Somente 180mg de cálcio são excretados na urina diariamente, correspondendo a 3% do cálcio filtrado pelo glomérulo (Borke et alii, 1990).

No túbulo proximal, o transporte de cálcio é dependente da reabsorção de sódio e água; não é saturável e ocorre por difusão passiva a favor de gradiente eletroquímico, provavelmente por via paracelular. Há evidências de que neste segmento também ocorre transporte ativo de cálcio para o interstício, a nível da membrana basolateral. Os mecanismos postulados são a existência de uma bomba de cálcio dependente de magnésio (Ca-Mg-ATPase) e um processo de troca entre cálcio e sódio dependente da bomba Na-K-ATPase (Friedman et alii, 1981; Doucet & Katz, 1982; Kelepouris & Agus, 1988). Outros autores (Borke et alii, 1988; Ramachandran & Brunette, 1989) indicam que esses mecanismos teriam importância quantitativa somente no túbulo distal.

No néfron distal, a reabsorção de cálcio é independente de sódio, e ocorre contra gradiente eletroquímico, por transporte ativo. O túbulo distal é responsável pela regulação fina da excreção de cálcio, e a este nível atuam estímulos, como paratormonio, promovendo a reabsor-

ção de cálcio pelo sistema adenilciclase, e  $1,25(OH)2D3$ , que atuaria no transporte do íon por processo dependente de uma proteína carreadora de cálcio, denominada 28kDa (Constanzo & Windhager, 1980; Taylor et alii, 1982; Bronner & Stein, 1988). O rim participa da regulação dos níveis plasmáticos de cálcio, na dependência da calcemia e destes estímulos hormonais.

Diversos fatores aumentam a excreção renal de cálcio, sendo importante enfatizar que a ingestão excessiva de sódio (Muldowney et alii, 1982), a sobrecarga proteica com maior excreção de ácidos (Lemann et alii, 1986), a sobrecarga de carboidratos (Ulmann, 1984) e o uso de fármacos, como furosemide e glicocorticóides, são os mais importantes.

Os mecanismos envolvidos na excreção renal de cálcio são apresentados na Figura 1.

A homeostasia do cálcio é mantida pela interação do hormônio da paratireóide e  $1,25(OH)2D3$  a nível de tecido ósseo, rim e intestino delgado. O "pool" de cálcio ósseo corresponde a 99% do cálcio corporal total, e apenas 1% desse montante é trocado com o meio extra e intracelular.

O cálcio plasmático ionizado é o principal regulador da secreção de paratormonio, que atua sobre os osteoclastos, promovendo reabsorção óssea, e no túbulo

MECANISMO	
Infusão salina	Inibição da reabsorção proximal e distal
Ingesta excessiva de sódio	
Hipercalcemia	Aumento da filtração glomerular
Vitamina D3	Aumento da absorção intestinal e reabsorção óssea
Mineralocorticóides	Expansão do volume extracelular
Acidose metabólica	Inibição da reabsorção proximal e distal e reabsorção óssea
Depleção de fosfato	Inibição da reabsorção distal e aumento da produção de vit. D3
Dieta hiperprotéica	Inibição da reabsorção tubular
Hiperglicemia	
Hipermagnesemia	
Furosemide e ácido etacrínico	Inibição da reabsorção em alça ascendente de Henle
Glicocorticóides	Aumento da produção de vitamina D3 e reabsorção óssea

Figura 1 - Quadro dos fatores responsáveis pelo aumento da excreção renal de cálcio (Adaptado de Rouse & Suki (1984) e Kelepouris (1988)).

distal, aumentando a reabsorção de cálcio. O paratormônio e a hipofosfatemia representam dois estímulos independentes para a síntese de  $1,25(OH)2D3$ , que aumenta a absorção de cálcio e fósforo a nível intestinal e promove a reabsorção osteoclástica, elevando os níveis plasmáticos de cálcio. O mecanismo homeostático é ajustado de forma a manter a variação do cálcio ionizado não superior a

0,1mg/dl em 24 horas (Stewart & Broadus, 1981).

## 1.5 HIPERCALCIÚRIA

### 1.5.1 DEFINIÇÃO

É difícil estabelecer a definição de hipercalciúria, pois não existe consenso na literatura a respeito de que valor absoluto de cálcio urinário identifica indivíduos de risco para nefrolitíase, discriminando-os de pessoas normais.

Stewart & Broadus (1981) apontam diversas variáveis envolvidas na definição de hipercalciúria:

- a) uso de múltiplas definições inconsistentes e arbitrárias na literatura;
- b) variabilidade do padrão de excreção de cálcio em populações de diferentes regiões, em função de clima e variação sazonal;
- c) influência de vários fatores dietéticos, além da ingesta de cálcio;
- d) dificuldade em estabelecer limite superior de normalidade estatisticamente válido para uma população normal.

Verifica-se pronunciada variabilidade individual na excreção de cálcio em adultos submetidos à mesma ingesta de cálcio (Edwards & Hodgkinson, 1965). Outros

fatores, como sexo, idade, massa corporal, ingestão de sódio, fósforo e oxalato, clima e exposição à luz solar também influenciam a excreção urinária de cálcio (Phang et alii, 1968; Robertson et alii, 1974). Para a avaliação metabólica de pacientes litíase, é importante definir, a partir destas variáveis, um limite superior de normalidade para a excreção diária de cálcio, acima do qual o risco relativo de formação de cálculos aumenta exponencialmente (Robertson et alii, 1978).

#### **1.5.1.1 Influência dos fatores dietéticos na excreção de cálcio**

A ingestão de proteína animal, sódio, carboidrato e vitamina D determina o aumento na absorção intestinal e na excreção renal de cálcio, sendo inverso o efeito de oxalato e de fósforo (Lemann et alii, 1979; Brockis et alii, 1982; Tschöpe & Ritz, 1985; Goldfarb, 1988).

O efeito hipercalcêmico da proteína seria explicado por mecanismo renal direto, através do aumento da filtração glomerular ou da redução da reabsorção tubular de cálcio. Aumentando a ingestão proteica em indivíduos normais de 0,5g/Kg/dia para 2g/Kg/dia, observa-se o incremento de duas vezes na excreção de cálcio. Esse efeito parece resultar da maior produção de ácidos orgânicos fixos e da oxidação do aminoácido sulfúrico a sulfato inor-

gânico, que inibem a reabsorção tubular de cálcio (Linkswiler et alii, 1974; Lemann et alii, 1986; Breslau et alii, 1988).

É possível que indivíduos com litíase do cálcio recorrente apresentem maior sensibilidade ao efeito hiper calciúrico do sódio, com resposta calciúrica exacerbada para qualquer nível de ingesta de sal (Goldfarb, 1988). Diversos autores demonstraram o aumento de 30 a 100mg na calciúria de 24 horas para cada incremento de 100mEq no sódio urinário (Lemann et alii, 1979; McCarron et alii, 1981; Muldowney et alii, 1982).

A influência da quantidade de cálcio ingerido na dieta sobre a calciúria depende da taxa de absorção intestinal, controlada por  $1,25(OH)2D3$ , da carga filtrada de cálcio e da reabsorção tubular mediada pelo paratormônio. A correlação entre o aumento da ingesta (mg/dia) e a excreção urinária (mg/24 horas) é linear, mas, em indivíduos normais, o incremento médio da calciúria é de apenas 6%. Em pacientes litiásicos, esse incremento é maior para qualquer nível de ingesta de cálcio, possivelmente porque a absorção fracional de cálcio seja excessiva (Lemann et alii, 1979).

Diversos autores, na tentativa de definir a hiper calciúria, realizaram estudos com base em duas metodologias fundamentais: pacientes ambulatoriais em ingesta habitual de cálcio ou pacientes hospitalizados recebendo

"dietas metabólicas" com conteúdo definido de cálcio. A justificativa para a primeira abordagem seria que pacientes litiásicos formam cálculos, quando em sua dieta usual, e que outros fatores ambientais, atuando nessas condições, também participariam na gênese da hipercalcúria. Alguns autores, entretanto, entendem que somente através de estudos controlados, com pacientes em rigoroso balanço metabólico de cálcio, pode-se chegar a dados consistentes, que expressem uma condição patológica complexa, como é a hipercalcúria (Insogna & Broadus, 1987). Na Figura 2 apresentamos estudos conduzidos com ambas as metodologias, visando esclarecer uma definição de hipercalcúria a partir de três tipos fundamentais de ingesta: dieta livre, restrita ou hipercálcica.

A dieta não restrita em cálcio proporciona melhores condições para que pacientes com distúrbio do metabolismo do cálcio expressem essa anormalidade quando rastreados. Em ingesta restrita de cálcio (400mg por dia), a calciúria de indivíduos normais e litiásicos é superponível, mas a separação entre normocalciúria e hipercalcúria é completa quando o teor de cálcio da dieta se mantém elevado (1.000mg por dia) (Peacock et alii, 1967; Broadus et alii, 1978).

AUTOR	CONTEÚDO DE CÁLCIO DA DIETA (mg/dia)	CONCEITO DE HIPERCALCIÚRIA (mg/24 horas)
Flocks (1939) .....	300	> 200
	800	> 400
Hodgkinson & Pyrah (1958)	livre	> 300 (H), > 250 (M) ou > 4mg/Kg (H,M)
Harrison (1959) .....	150	> 200
Litin et alii (1961) ....	135	> 175
	690	> 275
Peacock (1967) .....	15 a 20mg/Kg	> 4mg/Kg
Smith (1974) .....	1.000	> 275 (H), > 250 (M)
Pak et alii (1974) .....	400	> 200
Bordier (1977) .....	livre	> 265
Coe (1978) .....	livre	> 150 (marginal)
Broadus (1978) .....	1.000	> 320
	400	> 210
Zanchetta (1986) .....	1.200	> 300 (H), > 220 (M)
Coe & Parks (1988) .....	livre	> 315 ou 4,6mg/Kg (H) > 240 ou 4,2mg/Kg (M)
(H) Homens	(M) Mulheres	

Figura 2 - Critérios para a determinação da hipercalciúria.

Hodgkinson & Pyrah (1958), estudando 344 indivíduos normais em dieta não controlada, constataram que mais de 90% deles excretavam menos que 300mg (homens), 250mg (mulheres) ou 4mg/Kg (ambos os sexos) de cálcio em 24 horas, valores correspondentes a dois desvios-padrão acima da média.



Coe (1978) introduziu o conceito de hipercalcúria marginal, sugerindo que concentrações de cálcio acima de 150mg nas 24 horas proporcionariam condições de supersaturação urinária e formação de cálculos.

A definição de hipercalcúria mais abrangente e aceita pela maioria dos autores é o limite de 4mg por quilograma de peso corporal por dia (Hodgkinson & Pyrah, 1958), em dieta não restrita em cálcio, para adultos e crianças de ambos os sexos. Desta forma, procura-se evitar que as variáveis idade, sexo, peso corporal e dieta sejam possíveis causas de erro.

#### 1.5.2 CLASSIFICAÇÃO DA HIPERCALCIÚRIA

A hipercalcúria pode ser uma manifestação de doenças sistêmicas como hiperparatireoidismo primário, sarcoidose e neoplasias, geralmente associadas a hipercalcemia. Outras condições patológicas são causas de hipercalcúria normocalcêmica, como acidose tubular renal, doença de Paget, síndrome de Cushing, doença óssea rapidamente progressiva, hipertireoidismo, rim-esponja medular, uso de drogas - como furosemide e glicocorticóides (Coe & Favus, 1986).

Na ausência de causas secundárias, a hipercalcúria é denominada idiopática. O cálcio sérico invaria-

velmente se revela normal e a hipercalciúria é persistente, sendo provável a existência de fatores hereditários associados (Coe et alii, 1979).

## 1.6 HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA

A relação entre aumento da calciúria e litíase renal calcária foi descrita inicialmente por Flocks, em 1939. Hodgkinson & Pyrah (1958) enfatizaram esta associação, relatando maior excreção de cálcio em pacientes portadores de litíase renal.

Albright et alii (1953) introduziram a designação "hipercalciúria idiopática" (HI) para descrever a síndrome caracterizada por hipercalciúria, cálcio plasmático normal, tendência à hipofosfatemia e à formação de cálculos renais. Também sugeriram que a lesão primária seria consequência de pielonefrite estafilocócica geradora de dano tubular e perda renal de cálcio.

Posteriormente, Henneman et alii (1958), Harrison (1959) e Litin et alii (1961) reconheceram a existência de hipercalciúria idiopática em pacientes calculosos, sem confirmar a hipótese da pielonefrite como processo patológico inicial.

Henneman et alii (1958) observaram redução da

excreção fecal de cálcio em litiásicos, sugerindo que essa síndrome poderia resultar de uma "anormalidade metabólica sistêmica e não de um distúrbio renal isolado". Foram postulados, como possíveis mecanismos, o aumento da absorção intestinal de cálcio e a atividade excessiva de vitamina D.

A hipótese sustentada por Jackson & Dancaster (1959) e Edwards & Hodgkinson (1965) como alteração patológica inicial era perda tubular primária de cálcio com hiperabsorção intestinal compensatória.

Costa et alii (1972), estudando pacientes com hipercalcúria idiopática através de balanço metabólico de cálcio e análise cinética de radiocálcio marcado ( $Ca^{47}$ ), reforçaram a hipótese de que o mecanismo inicial seria a hiperabsorção intestinal associada a maior mobilização de cálcio ósseo. Estes dois mecanismos aumentariam o "pool" total de cálcio, determinando a hipercalcúria.

### 1.6.1 FISIOPATOLOGIA DA HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA

A hipercalcúria resulta de mecanismos complexos, que envolvem transporte intestinal de cálcio, reabsorção tubular renal e regulação do conteúdo mineral ósseo. O hormônio da paratireóide (PTH), a diidroxivitamina

D3 ou calcitriol (1,25(OH)2D3), e o conteúdo de cálcio da dieta interagem através desses mecanismos, alterando a concentração urinária de cálcio.

A patogênese da hipercalciúria idiopática ainda é motivo de muita controvérsia, e diversas hipóteses têm sido propostas para explicá-la. Os mecanismos mais prováveis são a hiperabsorção intestinal de cálcio primária ou secundária à perda tubular de fosfato (dependente ou não de 1,25(OH)2D3), perda tubular primária de cálcio, excesso primário da produção de 1,25(OH)2D3 e distúrbios tubulares combinados (Shen et alii, 1977; Broadus et alii, 1987; Pak, 1988; Coe & Parks, 1988; Lemann & Gray, 1989).

#### **1.6.1.1 Hiperabsorção intestinal de cálcio (hipercalciúria absorptiva)**

##### **1.6.1.1.1 Alteração primária da mucosa intestinal**

A hiperabsorção de cálcio por alteração intrínseca do epitélio intestinal é uma hipótese sustentada por Pak et alii (1974, 1979, 1988) como mecanismo primário de hipercalciúria idiopática. Esta forma de hipercalciúria predomina em homens com alta incidência familiar de litíase.

A excessiva absorção intestinal de cálcio de-

termina discreta elevação na calcemia e conseqüentemente supressão da glândula paratireóide. A hiper calciúria decorre da maior carga filtrada de cálcio e da redução de sua reabsorção tubular, mediada pela inibição de paratorônio (PTH). A calcemia se mantém dentro da normalidade, pois a maior absorção de cálcio é compensada pela maior perda renal. O AMP cíclico (AMPC) urinário, utilizado como medida indireta da função da paratireóide, está diminuído ou normal. Duas características desta forma de hiper calciúria são a ausência de reabsorção óssea pela inibição crônica de PTH e aumento da absorção intestinal independente de  $1,25(OH)2D3$  (Pak et alii, 1974; Pak, 1979, 1988). Em alguns pacientes, a vitamina D3 poderia mediar a hiperabsorção de cálcio, mas não como mecanismo primário (Kaplan et alii, 1977).

O aumento da absorção intestinal de cálcio foi demonstrado por várias técnicas, como balanço metabólico de cálcio (Nassim & Higgins, 1965) e análise cinética de cálcio radioativo ( $Ca^{47}$ ) (Pak et alii, 1974). Brannan et alii (1979), através de perfusão intestinal seletiva "in vivo", evidenciaram que a hiperabsorção de cálcio ocorria a nível de jejuno, sendo específica para este íon.

A hiper calciúria absorptiva pode ser subdividida em tipo I e tipo II. O tipo I se caracteriza por apresentar hiperabsorção de cálcio independente da quantidade deste íon na dieta, e no tipo II só ocorre absorção ex-

cessiva na vigência de dieta hipercálcica ou por sobrecarga aguda de cálcio. O tipo II é considerado uma forma menos severa de hipercalciúria (Pak, 1979).

#### 1.6.1.1.2 Perda tubular de fosfato

Em muitos pacientes com hiperabsorção intestinal foi descrita tendência à hipofosfatemia e redução do transporte máximo de fosfato ( $TmPO_4$ ). A hipótese de perda renal de fosfato como alteração primária na hipercalciúria foi proposta por Shen et alii (1977) e Gray et alii (1977), através de maior estímulo à síntese de  $1,25(OH)_2D_3$ . Esses autores observaram forte correlação inversa entre níveis de calcitriol e fósforo sérico e/ou  $TmPO_4$ , na presença de inibição da glândula paratireóide.

Inicialmente, o aumento da excreção fracional de fósforo reduz a fosfatemia, o que constitui um potente estímulo para a atividade de alfa-1-hidroxilase, resultando em maior produção de  $1,25(OH)_2D_3$  pelo rim (Hughes et alii, 1975). Níveis elevados de calcitriol determinam hiperabsorção intestinal de cálcio e fósforo e reabsorção óssea, com conseqüente supressão de PTH. A hipercalciúria decorre dos mecanismos compensatórios para conservação renal de fósforo, que resultam em maior carga filtrada de cálcio e inibição de sua reabsorção tubular.

Pak (1988) também considera a perda renal de

fósforo uma causa independente de hiperabsorção intestinal, anteriormente denominada hipercalciúria absorptiva tipo III, que difere da forma clássica, pela presença de hipofosfatemia e hiperabsorção mediada por  $1,25(OH)2D3$ .

Este conjunto de alterações não foi confirmado por outros autores em estudos subseqüentes. Kaplan et alii (1977) e Barilla et alii (1979) demonstraram fosfatemia semelhante em pacientes com hipercalciúria absorptiva e em indivíduos normais, e ausência de correlação entre calcitriol, fósforo sérico e  $TmPO_4$ . O tratamento desses pacientes com ortofosfato, apesar de reduzir os níveis séricos de  $1,25(OH)2D3$ , não normalizou a absorção intestinal de cálcio.

É possível que a hipofosfatemia e  $TmPO_4$  reduzido não sejam característica exclusiva de pacientes hipercalciúricos, ocorrendo com igual freqüência nos demais tipos de litíase renal (Lau et alii, 1982). Já foi demonstrado em várias séries que apenas uma minoria de pacientes hiperabsorptivos são hipofosfatêmicos (Barilla et alii, 1979; Coe et alii, 1982). Na opinião de alguns autores, não existe relação previsível de causa e efeito entre fósforo e vitamina D3 na hipercalciúria idiopática (Tschöpe et alii, 1980; Insogna & Broadus, 1987).

Possivelmente, a hipercalciúria absorptiva representa uma síndrome patogenicamente heterogêna, sendo o resultado de hiperabsorção primária da mucosa, perda tu-

bular de fosfato ou mesmo excesso de  $1,25(OH)2D3$  circulante, de forma combinada ou independente.

#### **1.6.1.2 Perda tubular primária de cálcio (hipercalciúria renal)**

A seqüência de alterações fisiopatológicas nesta forma de hipercalciúria também foi descrita por Pak et alii (1974). O fator primário é uma diminuição da reabsorção tubular de cálcio com perda excessiva e continuada pelo rim. Predomina em mulheres com maior incidência de infecção urinária, sugerindo doença adquirida (Pak, 1979).

Em decorrência do aumento da excreção fracional de cálcio, a concentração sérica de cálcio ionizado diminui, estimulando a secreção de PTH e desencadeando uma seqüência de alterações compatíveis com hiperparatireoidismo secundário. O excesso de PTH determina maior produção de  $1,25(OH)2D3$ , aumento da absorção intestinal de cálcio e reabsorção osteoclástica, mecanismos compensatórios no sentido de elevar a calcemia. Na hipercalciúria renal, a hiperabsorção é secundária e dependente de vitamina D3, podendo ser revertida com o uso de tiazídicos (Zerwekh & Pak, 1980). Estes fármacos aumentam a reabsorção tubular distal de cálcio, corrigindo o distúrbio básico e as alterações dele subseqüentes (Pak, 1979).



Coe et alii (1973) demonstraram níveis de PTH elevados em 65% dos pacientes com hipercalciúria renal, e o uso de tiazídicos reverteu essa condição na maioria dos pacientes.

Em decorrência da perda crônica de cálcio, cerca da metade dos pacientes estão em balanço metabólico negativo cuja expressão clínica se manifesta por diminuição da densidade óssea (Pak, 1979). Nestes pacientes, o estímulo compensatório de hiperabsorção intestinal provavelmente é insuficiente para repor o "pool" total de cálcio. Através de análise absortimétrica com fóton 125I, foi demonstrada redução da densidade em terço distal de rádio em pacientes com hipercalciúria renal (Lawoyin et alii, 1979). Estudos histomorfométricos de osso também mostraram aumento da superfície de reabsorção osteoblástica e osteoclástica, aumento de osteóide e redução da formação de osso trabecular, achados atribuídos ao excesso de paratormônio (Bordier et alii, 1977; Malluche et alii, 1980).

Em resumo, a hipercalciúria absortiva e renal, originalmente descritas por Pak (1979) como condições patológicas heterogêneas, são diferenciadas através dos seguintes critérios:

- 1) o estímulo da paratireóide e as seqüelas do excesso de PTH ocorrem somente na forma renal;

- 2) a perda tubular de cálcio é demonstrada na hipercalciúria renal, mas não na absorptiva;
- 3) a hiperabsorção intestinal está primariamente aumentada na absorptiva, e pode estar elevada secundariamente na renal;
- 4) a  $1,25(OH)2D3$  participa de forma diversa nos dois tipos;
- 5) a resposta ao tratamento pode ser única nas duas condições.

Em cerca de 15% a 25% dos pacientes não é possível caracterizar estas duas formas de hipercalciúria, constituindo a "hipercalciúria não classificada". Segundo Pak (1988), é provável que, nestes casos, outros mecanismos, como perda renal de fosfato, aumento primário da síntese de  $1,25(OH)2D3$  e distúrbios tubulares mistos sejam a causa da hiperexcreção de cálcio (Pak, 1988).

### 1.6.1.3 Teste de sobrecarga oral de cálcio

Em 1975, Pak e colaboradores introduziram um método de diagnóstico diferencial da hipercalciúria idiópática, avaliando a excreção de cálcio em relação à creatinina e de AMPc urinário em período de jejum e após sobrecarga aguda com 1.000mg de cálcio oral. O embasamento fisiopatológico do teste de Pak envolve medidas indiretas do manejo de cálcio a nível de túbulo renal e mucosa in-

testinal, e dos efeitos destas alterações sobre a glândula paratireóide.

Após jejum prolongado, o cálcio absorvido pelo intestino contribui muito pouco para a calciúria. A excreção de cálcio elevada no período de jejum (cálcio/creatinina maior ou igual a 0,11), na ausência de hipercalcemia, indica perda tubular de cálcio. Se a excreção de cálcio for normal no jejum, mas a resposta calciúria pós-sobrecarga muito exarcebada (maior ou igual a 0,20), o diagnóstico é de hiperabsorção intestinal (Pak et alii, 1975).

Paralelamente, na hipercalciúria absorptiva o AMPc urinário está normal no jejum e muito reduzido após a sobrecarga de cálcio em função da supressão da paratireóide. Na forma renal os níveis estão muito elevados no jejum, mas após a sobrecarga ocorre marcada redução, sugerindo que o estímulo da paratireóide é reversível e não autônomo, como no hiperparatireoidismo primário (Pak et alii, 1975).

Na Figura 3 podem-se observar os índices derivados da relação cálcio/creatinina (em mg/mg) e os níveis de AMPc urinário e PTH na hipercalciúria absorptiva I, II, renal e em indivíduos normais (Pak et alii, 1975).

Uma análise discriminativa mais precisa entre hipercalciúria renal e absorptiva seria a relação

cálcio/AMPc urinário de jejum, baseada na correlação inversa entre excreção de cálcio e AMPc nesse período do teste. Valores positivos indicam perda renal, e negativos, hiperabsorção intestinal (Pak & Galosy, 1979).

	NORMAIS	ABSORTIVA I	ABSORTIVA II	RENAL
Jejum				
Ca/creatinina	( 0,11	( 0,11	( 0,11	)= 0,11
AMP cíclico	N	N ou D	N ou D	A
Sobrecarga				
Ca/creatinina	( 0,20	)= 0,20	)= 0,20	)= 0,20*
AMP cíclico	D	D	D	D
Calciúria em dieta restrita (mg/24 horas)	( 200	) = 200	( 200	) 200
PTH	N	N ou D	N ou D	A

Figura 3 - Classificação da hipercalciúria idiopática segundo critério de Pak (Adaptada de Pak et alii, 1975, 1979), N = normal; d = diminuído e A = aumentado.

O teste de sobrecarga de cálcio foi empregado com algumas modificações por outros autores para caracterizar os subgrupos hipercalciúricos. Comparando o teste em ingesta restrita (400mg) e hipercálcica (1.000mg), Broadus et alii (1978) observaram melhor correlação da resposta calcêmica e calciúrica, absorção fracional isotópica de cálcio e excreção de AMPc quando o teste era

realizado em dieta não restrita, diagnosticando de forma mais precisa os tipos absorptivo e renal. A resposta calciúrica foi determinada nas duas horas subseqüentes à sobrecarga, quando ocorre um pico na excreção de cálcio, e calculada como incremento sobre o valor de jejum. A resposta calcêmica ao teste também foi valorizada, observando-se marcada elevação do cálcio sérico no tipo absorptivo e discreto aumento no tipo renal. Na opinião de Broadus e outros autores (Bordier et alii, 1977), se a ingesta de cálcio que precede o teste for restrita, haverá uma tendência à seleção de casos com hipercalciúria renal, levando a resultados falso-negativos em um terço dos pacientes.

Em nosso meio, Schor et alii (1983) empregam o protocolo de Pak, mas sem modificar a dieta do paciente. Na interpretação do teste, consideram a relação entre índice de sobrecarga e índice de jejum como um dos critérios diagnósticos, isto é, quando a calciúria, após a sobrecarga, se eleva 3,5 vezes do valor basal, a hipercalciúria é absorptiva; e quando inferior a 3,5, é renal (Santos, 1985; Heilberg et alii, 1989).

Adriolo (1984) utiliza o teste de sobrecarga de cálcio igualmente na ingesta habitual do paciente, considerando como índices diagnósticos os valores de 0,10mg/100ml de filtrado glomerular (calciúria de jejum) e 0,27mg/100ml de filtrado glomerular (calciúria de so-

brecarga).

#### 1.6.1.4 Aspectos controversos da patogênese da hiper calciúria idiopática

A separação da hiper calciúria idiopática em tipo absorptivo e renal como entidades distintas tem sido amplamente criticada na literatura a partir de diversos aspectos controversos.

Em muitos pacientes com aumento da excreção fracional de cálcio em jejum, a função da paratireóide está normal ou mesmo suprimida (Shen et alii, 1977; Burckhardt & Jaeger, 1981; Coe et alii, 1982; Broadus et alii, 1984; Barros et alii, 1986), em desacordo com os achados de Pak. Nessa condição, é mais provável que a perda de cálcio seja secundária (e não primária) à supressão da paratireóide, decorrente de hiperabsorção crônica de cálcio (Broadus et alii, 1984).

Alguns pacientes com hiper calciúria absorptiva apresentam aumento da excreção de cálcio em jejum, que por definição é característica apenas da hiper calciúria renal. Pak & Galosy (1979) sugeriram que a excreção renal incompleta do cálcio absorvido explicaria esse achado, havendo no jejum suficiente cálcio residual circulante para supressão de PTH e, por isso, elevação da calciúria. Inibindo a absorção de cálcio com fosfato de celulose, a

excreção de cálcio retorna aos níveis normais. Entretanto, não foi estabelecido se jejum mais prolongado nestes pacientes normalizaria a excreção fracional de cálcio (Broadus et alii, 1984).

Em outros trabalhos (Sakhaee et alii, 1979; Lien & Keane, 1983; Heller et alii, 1984), a relação cálcio/creatinina e AMPc urinário em jejum e após sobrecarga de cálcio não discriminaram os subgrupos absorptivo e renal e não diferenciaram pacientes hipercalciúricos de controles normais.

Coe et alii (1982) observaram que, em dieta restrita (150mg de cálcio/dia) os valores de cálcio e AMPc urinários de jejum, calcemia e PTH se distribuíam em um "continuum", na população de pacientes hipercalciúricos. Esses achados foram compatíveis com os de Libermann et alii (1968), sugerindo que a forma idiopática de hipercalciúria é um espectro contínuo de alterações, e que a hiperabsorção intestinal e a perda renal não são entidades distintas, mas dois extremos da mesma patologia.

As evidências de que a  $1,25(OH)_2D_3$  é um fator importante na patogênese da hipercalciúria idiopática constitui o elemento mais crítico da subdivisão clássica proposta por Pak. A perda renal de cálcio pode ser induzida pela administração exógena de calcitriol em indivíduos normais, ocasionando hiperabsorção intestinal de cálcio, supressão da paratireóide, reabsorção óssea e au-

mento da calciúria (Adams et alii, 1979; Maierhofer et alii, 1984). Na presença de níveis elevados de  $1,25(OH)2D3$ , a calciúria de jejum perde o valor diagnóstico, pois a perda renal é claramente secundária (Broadus et alii, 1984).

A mesma seqüência de eventos foi descrita em pacientes com marcada hiperabsorção de cálcio. Neste estudo, Broadus et alii (1984) demonstraram função da paratireóide muito suprimida e aumento importante da excreção fracional de cálcio em jejum, associados a níveis elevados de calcitriol em 80% dos pacientes. Um aumento primário no transporte intestinal de cálcio certamente não explica a tríade hiperabsorção, aumento de  $1,25(OH)2D3$  e hipercalciúria. Da mesma forma, um defeito tubular primário deveria ocasionar hipocalcemia, estímulo da parati-reóide e aumento de PTH, o que não foi demonstrado em outras séries (Coe et alii, 1982; Broadus et alii, 1984).

#### **1.6.1.5 Excesso primário da produção de $1,25(OH)2D3$**

A forma dihidroxilada da vitamina D é o único estímulo hormonal conhecido para o transporte epitelial de cálcio a nível de intestino. Muitos estudos têm demonstrado que pacientes com hipercalciúria idiopática apresentam concentração sérica elevada de  $1,25(OH)2D3$  em



relação a indivíduos normais, em média 55pg/ml e 40pg/ml, respectivamente (Gray et alii, 1977; Shen et alii, 1977; Kaplan et alii, 1977; Van der Berg et alii, 1980; Berlin et alii, 1982; Broadus et alii, 1984). O estudo do metabolismo da vitamina D3 por técnica de equilíbrio de infusão com trício ( $(3\text{H})-1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) sugeriu que esse aumento fosse devido a maior taxa de produção e não à diminuição em sua depuração (Insogna et alii, 1985).

Estudos experimentais sobre os efeitos da administração exógena de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  em voluntários normais mostraram aumento da absorção fracional de cálcio, aumento da excreção de cálcio e de creatinina, em jejum, e aumento da relação cálcio/creatinina após sobrecarga aguda de cálcio, proporcionais a elevações crescentes do hormônio. Em dieta muito pobre em cálcio, a excreção supera a absorção, determinando balanço negativo de cálcio, o que não ocorre em dieta hipercálcica. Nestas condições, a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  parece aumentar a absorção e a excreção de cálcio em qualquer nível de balanço metabólico, e se o aporte de cálcio é reduzido ocorre desmineralização óssea induzida por calcitriol (Adams et alii, 1979; Maierhofer et alii, 1984). Em pacientes hipercalciúricos sob restrição de cálcio a seqüência de eventos é semelhante: reabsorção óssea com manutenção da calcemia, supressão de PTH e perda continuada de cálcio na urina (Coe & Parks, 1988). Dois achados que favorecem estas hipóteses são o aumento da excreção urinária de hidroxiprolina (Sutton &

Walker, 1986) e ausência de desmineralização óssea em ratos recebendo dieta hipercálcica e calcitriol (Smothers et alii, 1986).

Em resumo, o excesso de calcitriol induz perda renal de cálcio em dieta hipocálcica, hiperabsorção intestinal em dieta com alto conteúdo cálcico e provavelmente distúrbios mistos em níveis intermediários de ingestão de cálcio (Coe & Parks, 1988). Mesmo quando a concentração de calcitriol está discretamente aumentada, pode-se observar maior absorção intestinal e reabsorção óssea, o que sugere que este hormônio pode auto-regular sua ação a nível de receptor, amplificando tais efeitos nos órgãos-alvo (Korkor, 1987; Favus et alii, 1987).

Os mecanismos que levariam a maior secreção de calcitriol são motivo de muita controvérsia. Os estímulos conhecidos para a conversão renal de  $25(OH)2D3$  no metabólito ativo  $1,25(OH)2D3$ , como hipofosfatemia, hipocalcemia e excesso de PTH poderiam ser causas secundárias dessa anormalidade. Entretanto, em diversas séries (Coe et alii, 1982; Broadus et alii, 1984) os níveis séricos de cálcio, fósforo e PTH estão dentro da normalidade nos pacientes com hipercalcúria idiopática, como anteriormente referido.

A possibilidade de que o aumento de calcitriol seja um fenômeno primário é mais provável, por mecanismos ainda desconhecidos. Broadus et alii (1984), estudando

pacientes com hiperabsorção intestinal de cálcio, observaram que a concentração de  $1,25(OH)_2D_3$  é extremamente sensível a variações da ingesta de cálcio, reduzindo em até 56% os níveis prévios quando a oferta de cálcio é aumentada de 400mg para 1.000mg por dia. Com base nestes dados, foi sugerido um descontrole não autônomo da produção de calcitriol, talvez relacionado à hipersensibilidade da célula tubular proximal aos efeitos do PTH, a nível de receptor.

A hipótese de descontrole na produção de vitamina D3 é recente e especulativa. Coe & Parks (1988) e Broadus et alii (1987) sugerem que esta é a base comum mais provável da patogênese da hipercalciúria idiopática. Na opinião de Pak (1988), a síndrome é multifatorial e o excesso primário de vitamina D3 constitui uma das causas de hipercalciúria, assim como hiperabsorção intestinal e perda tubular primárias de cálcio e fosfato.

Outros mecanismos têm sido recentemente vinculados à hipercalciúria idiopática. Disfunção mais ampla do túbulo proximal, envolvendo não apenas cálcio e fósforo, mas também sódio, magnésio e água (Lau et alii, 1982), aumento da excreção urinária de prostaglandina E (Buck et alii, 1983; La Roche et alii, 1988) e defeito hereditário na atividade da bomba cálcio-magnésio-ATPase (Bianchi et alii, 1988) são exemplos de que a fisiopatologia da hipercalciúria idiopática ainda é campo para

muita pesquisa.

A hipercalciúria idiopática acomete metade dos pacientes portadores de litíase renal calcária. A morbidade envolvendo episódios de infecção, obstrução, internação hospitalar e manipulação cirúrgica é uma condição médica que pode ser modificada, uma vez instituído tratamento que previna a formação de novos cálculos.

Até o momento, a patogênese da hipercalciúria idiopática não foi totalmente esclarecida, o que dificulta a abordagem terapêutica dos pacientes. Adicionalmente, os critérios diagnósticos de que se dispõe são sempre referentes a populações submetidas a diferentes condições socioeconômicas e climáticas, inviabilizando sua aplicação em nosso meio.

As motivações principais para a realização deste trabalho foram reforçar a utilidade de um protocolo de avaliação metabólica de urolitíase e estabelecer índices diagnósticos para as formas idiopáticas de hipercalciúria.

Através do estudo de uma população normal do nosso meio, foi possível validar critérios para a distinção dos subgrupos hipercalciúricos.

O tratamento da hipercalciúria, associado à correção dos demais distúrbios, certamente gera impacto importante na prevenção e/ou na redução da recorrência de

litíase e, conseqüentemente, da morbidade e dos custos impostos ao sistema de saúde.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Estabelecer o diagnóstico diferencial da hiper-calciúria idiopática em pacientes com litíase renal calcária.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1 - Estudar a excreção urinária de cálcio em relação à creatinina em jejum e após sobrecarga aguda de cálcio em uma população normal e em litiásicos de nosso meio.
- 2 - Classificar pacientes litiásicos com hiper-calciúria idiopática, subdividindo-os em tipo absorptivo I, absorptivo II, renal e não classificado.
- 3 - Avaliar a concordância do método colorimétrico utilizado rotineiramente em nosso meio para dosagem de cálcio sérico e urinário.

rio em relação à espectrofotometria de absorção atômica, considerado o método de referência para a determinação de cálcio.

- 4 - Separar os pacientes hipercalciúricos conforme os tipos de alterações metabólicas detectadas, para avaliar se a associação de mais de uma anormalidade bioquímica determina quadro mais severo de litíase.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se o presente estudo no Ambulatório de Urolitíase do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de março de 1987 a dezembro de 1989, sendo a população de pacientes e controles procedente da Grande Porto Alegre.

Foram desenvolvidas duas etapas, em seqüência: na primeira, mediante delineamento transversal não controlado, selecionou-se da população de pacientes com litíase renal calcária o grupo portador de hipercalcúria normocalcêmica idiopática; na segunda, através de delineamento quase experimental foi empregado o teste de sobrecarga oral de cálcio no grupo-controle e no hipercalcúrico, para estabelecer o diagnóstico diferencial dos tipos absorptivo I, II, renal e não classificado.

#### 3.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA

##### 3.1.1 GRUPO-CONTROLE

O grupo-controle foi constituído por 30 indivi-



duos adultos, 16 homens e 14 mulheres, provenientes do corpo de funcionários do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (médicos, auxiliares de enfermagem e da administração), e familiares. Nenhum indivíduo apresentava história clínica de litíase renal, hematúria macro e/ou microscópica atual nem imagem sugestiva de cálculo no trato urinário.

Todos os indivíduos tinham três determinações de cálcio sérico e urinário de 24 horas nos limites da normalidade, por critério adiante explicitado. Excluíram-se indivíduos com qualquer patologia relacionada ao metabolismo de cálcio e ácido úrico e, também, os portadores de doenças clínicas conhecidas ou detectadas em anamnese, exame físico e/ou exames laboratoriais preliminares.

### 3.1.2 GRUPO HIPERCALCIÚRICO

O grupo hipercalciúrico foi constituído por 50 pacientes adultos, 33 homens e 17 mulheres, todos portadores de litíase renal calcária confirmada por eliminação espontânea, retirada cirúrgica e/ou comprovação radiológica ou ultrassonográfica de cálculos urinários.

Todos os pacientes eram portadores de hipercalciúria definida por valores de cálcio, em amostras de urina de 24 horas, iguais ou superiores a 300mg para ho-

mens, 250mg para mulheres ou acima de 4mg/Kg de peso corporal, para ambos os sexos, durante ingestão habitual de cálcio e sódio, conforme critério estabelecido por Hodgkinson & Pyrah (1958).

Além da hipercalciúria, os pacientes apresentavam cálcio sérico normal e ausência de doença óssea clínica ou radiologicamente significativa. A doença óssea clínica foi caracterizada por dor ou deformidade óssea e fraturas patológicas. Os critérios radiológicos foram desmineralização óssea e reabsorção subperiosteal, avaliados nos ossos da pelve.

Foram incluídos na amostra pacientes que apresentavam, além de hipercalciúria, outras alterações metabólicas, como hiperuricemia, hiperuricosúria e hiperoxalúria, e também pacientes com infecção urinária não relacionada à litíase.

### 3.1.3 EXCLUSÃO DE HIPERCALCIÚRIA SECUNDÁRIA

Pesquisaram-se causas secundárias de hipercalciúria, como hiperparatireoidismo primário, acidose tubular renal distal, sarcoidose, doença óssea de rápida evolução, doença de Paget, hipertireoidismo, síndrome de Cushing, rim esponja medular ou uso crônico de furosemide e corticóides. Após o diagnóstico, resultante de história clínica, exame físico e exames laboratoriais e radiológicos.

cos pertinentes, o paciente era excluído da amostra. Seleccionaram-se todos os pacientes com hipercalciúria idiópática.

### **3.1.3.1 Acidose tubular renal distal (tipo I)**

A acidificação urinária foi avaliada pelo pH em amostra de urina realizado com jejum prévio de 12 horas, devendo ser inferior a 5,5. Onze pacientes com pH superior a 5,5 foram submetidos a prova de acidificação urinária por sobrecarga aguda de cloreto de amônio, conforme protocolo de Wrong & Davies (1959) (Anexo 1). A dose utilizada foi 100mg/Kg de peso corporal, por via oral, administrada com 300ml de água durante 30 a 60 minutos. As variáveis estudadas foram: pH urinário; acidez titulável; amônia urinária; e gasometria arterial, no período basal e após a segunda e quarta horas de sobrecarga ácida.

### **3.1.3.2 Hiperparatireoidismo primário**

Os pacientes com hipercalciúria e cálcio sérico de jejum superior a 10,5mg/dl em pelo menos uma determinação por absorção atômica, sendo esse valor a média de duas aferições na mesma amostra, foram avaliados para hiperparatireoidismo primário. Se fosse estabelecido diagnóstico presuntivo, o paciente era excluído da amostra.

Os critérios adotados foram: avaliação radiológica de reabsorção óssea; fosfatemia; cálculo do transporte máximo de fosfato (TmP04, em mg/dl); e dosagem sérica de paratormônio (PTH). A avaliação radiológica constou de radiografia de mãos, clavículas e ossos da pelve.

O valor do transporte máximo de fosfato (TmP04) foi obtido por normograma, a partir do cálculo da reabsorção tubular de fósforo (TRP) (Anexo 2). Os valores de TmP04 em indivíduos adultos normais situam-se entre 2,5 e 4,2mg/dl (Walton & Bijvoet, 1975).

### **3.2 AVALIAÇÃO DO GRUPO-CONTROLE**

#### **3.2.1 AVALIAÇÃO METABÓLICA PRÉ-TESTE**

Todos os indivíduos foram submetidos a uma avaliação clínica e laboratorial descrita no item avaliação do grupo litiásico, que incluiu Rx simples de abdome com preparo intestinal para pesquisa de cálculos calcários silenciosos.

#### **3.2.2 PROVA DE SOBRECARGA ORAL DE CÁLCIO**

A prova de sobrecarga oral de cálcio realizou-se em nível ambulatorial sem modificação da ingesta de cálcio e sódio na dieta. O conteúdo de cálcio habitual-

mente ingerido foi determinado por inquérito alimentar realizado por uma nutricionista do HCPA, sendo estimado em 800mg por dia (pacientes e controles).

A média dos índices da relação cálcio/creatinina urinários (mg de cálcio/mg de creatinina) obtida neste grupo, acrescida de dois desvios-padrão, foi utilizada como limite superior de normalidade para o período de jejum e sobrecarga do teste. A calciúria de 24 horas, coletada sob restrição de cálcio (400mg/dia) e sódio (100mEq/dia), média mais dois desvios-padrão, constitui o critério para subdivisão da hipercalciúria absorptiva em tipo I e tipo II. Esses índices foram considerados válidos para uma população normal proveniente de nosso meio e, a partir destes critérios, procedemos à classificação dos pacientes com hipercalciúria idiopática.

### **3.3 AVALIAÇÃO DO GRUPO HIPERCALCIÚRICO**

#### **3.3.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA**

Os pacientes foram submetidos a história clínica e exame físico completos (Anexo 3). Avaliaram-se os dados de identificação, as histórias prévia e atual de litíase renal, os antecedentes pessoais e familiares, as medicações em uso e tratamentos prévios de litíase, incluindo medicamentos, procedimentos cirúrgicos e endoscópicos. Finalmente, foram pesquisados os hábitos alimenta-

res, na tentativa de identificar a ingesta excessiva de cálcio, sódio, proteína e carboidratos, que aumentam a excreção urinária de cálcio.

### 3.3.2 AVALIAÇÃO METABÓLICA PRÉ-TESTE

Os pacientes submeteram-se, preliminarmente, a avaliação laboratorial em dieta e ingesta hídrica habituais (Anexo 4).

#### 3.3.2.1 Dosagens no sangue

As dosagens no sangue incluíram: creatinina (1 amostra), cálcio, fósforo e ácido úrico (3 amostras, em dias não consecutivos), sódio, potássio, cloretos, reserva alcalina, glicose e hemograma (1 amostra).

#### 3.3.2.2 Exames em amostra de urina

Em amostra de urina, fez-se: exame qualitativo, urocultura com antibiograma e pesquisa de cistina (1 amostra), pH urinário com jejum de 12 horas (na ausência de infecção urinária), que era repetido se a primeira amostra fosse superior a 5,5. Se a urocultura fosse inicialmente positiva, o paciente era tratado com um anti-biótico adequado, por 10 dias, sendo o pH reavaliado so-

mente com a confirmação da esterilização da urina.

### 3.3.2.3 Dosagens em urina de 24h

Foram as seguintes as dosagens em urina de 24 horas: cálcio, fósforo e ácido úrico (3 amostras em dias não consecutivos), sódio, oxalato e creatinina (1 amostra).

### 3.3.2.4 Exames radiológicos

Os exames radiológicos envolveram: Rx simples de abdômen com preparo intestinal, urografia excretora com cistografia e/ou ecografia abdominal.

A função renal foi avaliada através da creatinina sérica e pela medida da depuração da creatinina endógena (DCE), sendo considerados normais os valores da DCE entre 70 e 110ml/min.

As coletas de sangue e urina ocorreram preferencialmente em dias de semana, com intervalo de, pelo menos, uma semana entre as amostras, procurando avaliar o paciente em sua ingesta habitual, sem alterações alimentares de fim de semana.

Quando as determinações laboratoriais estavam alteradas, foram sempre repetidas pelos menos uma vez.

Hipercalcemia, hipercalciúria, hiperuricemia e hiperuricosúria foram definidas a partir de, pelo menos, duas dosagem séricas ou urinárias excedendo o limite superior de normalidade (ver técnicas laboratoriais). Quando realizadas duas ou três determinações, considerou-se, para fins de cálculo estatístico, o maior valor absoluto obtido.

### 3.3.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA

Estabelecido o diagnóstico de hipercalciúria idiopática após exclusão de causas secundárias, aplicou-se o teste de sobrecarga oral de cálcio, para estabelecer o diagnóstico diferencial entre hiperabsorção intestinal de cálcio e hipercalciúria renal.

Este estudo foi baseado no protocolo de Pak et alii (1975), com algumas modificações (Anexo 5). O teste de sobrecarga ocorreu sem modificar-se a ingesta habitual do paciente, e o conteúdo de cálcio estimado nestas condições de dieta foi de 800mg por dia. O protocolo foi aplicado em nível ambulatorial.

#### 3.3.3.1 Teste de sobrecarga oral de cálcio

Os pacientes que utilizavam qualquer tipo de medicação que pudesse alterar o metabolismo do cálcio



eram orientados a suspendê-la pelo menos 15 dias antes da realização do teste.

Na véspera do exame, o paciente era orientado a permanecer em jejum alimentar a partir do jantar, às 20 horas, e a tomar 300ml de água às 21 e 24 horas, e às 7 horas do dia do teste. Na manhã do teste, com o paciente em jejum, era coletada urina durante 2 horas, de 8 a 10 horas, com amostra de sangue no meio do período, para dosagem de cálcio e creatinina (período de jejum). A seguir era administrado 1g de lactogluconato de cálcio (Cálcio Sandoz F), via oral, dissolvido em 300ml de água, junto com duas bolachas salgadas, para facilitar a absorção intestinal e manter a diurese adequada no segundo período do teste. Após a sobrecarga, a urina era coletada pelo período de 3 horas e 30 minutos, das 10 às 13:30 horas, suficiente para a excreção urinária do cálcio absorvido. Foi coletada nova amostra de sangue no meio do segundo período, repetindo-se as dosagens de cálcio e creatinina (período de sobrecarga).

Com a primeira amostra de sangue e urina obtiveram-se a calcemia e a calciúria de jejum. Através da segunda amostra avaliou-se a resposta calcêmica e calciúrica à sobrecarga com 1.000mg de cálcio.

As amostras de sangue foram sempre coletadas sem estase, pelo observador, ou, se tecnicamente difícil, por um funcionário do setor de coleta do HCPA. O sangue

era centrifugado no Laboratório de Bioquímica, em aparelho Janetzki T 32A, sendo o soro armazenado em tubos de ensaio plásticos de 5ml. Os tubos eram previamente lavados com ácido clorídrico 0,1N e água deionizada, e secados em estufa retilínea marca Fenem, a 60 graus centígrados.

A urina foi coletada, inicialmente, em frascos de vidro de exame comum de urina do Laboratório de Bioquímica do HCPA, registrando-se o volume emitido. Para cada 100ml de urina, foi adicionado 1ml de ácido clorídrico 1N. A urina era homogeneizada e armazenada em tubos de ensaio plásticos de 5ml, também previamente tratados com ácido clorídrico 0,1N e água deionizada.

Os tubos plásticos foram utilizados, em vez dos tubos de vidro, para evitar a aderência do íon cálcio à parede do tubo, sendo o ácido clorídrico adicionado para impedir a precipitação dos sais de cálcio e mantê-los em solução. Procurou-se, desta forma, eliminar fatores de interferência (contaminantes) na técnica de dosagem de cálcio.

Uma amostra de soro e de urina ficava no Laboratório de Bioquímica do HCPA, para dosagem de creatinina e cálcio pelo método colorimétrico, e a outra amostra era enviada ao Setor de Absorção Atômica do Centro de Ecologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para dosagem de cálcio.

As dosagens de cálcio e creatinina por colorimetria foram realizadas por duas bioquímicas do HCPA fora da rotina do laboratório, conforme a técnica padronizada nesse serviço (ver principais técnicas laboratoriais).

### **3.3.3.2 Classificação da hipercalciúria absorptiva**

Para a classificação do tipo de hiperabsorção intestinal, foi prescrita uma dieta contendo aproximadamente 400mg de cálcio, 100mEq de sódio e 800mg de fósforo por dia, durante oito dias, conforme protocolo de Pak et alii (1975). A dieta foi elaborada e orientada por uma nutricionista do Serviço de Nutrição do HCPA (Anexo 6). O cardápio fornecido aos pacientes estabelecia tipos de alimentos (de uso comum), quantidades por refeição (utilizando medidas caseiras), e substituições possíveis dentro da dieta prescrita.

No oitavo dia da dieta era coletada urina de 24 horas para dosagem de cálcio, creatinina e sódio, para classificar os pacientes em hiperabsortivos do tipo I e do tipo II, em função da calciúria (Pak, 1979). A dosagem de sódio foi incluída para avaliar se o paciente seguiu corretamente a restrição de sal prescrita e para excluir a hipercalciúria induzida por ingesta excessiva de sódio. A creatininúria foi necessária para verificar a correção

da coleta de urina de 24 horas.

O processo de conservação e armazenamento da urina foi idêntico ao empregado no teste de sobrecarga de cálcio.

### 3.3.4 CRITÉRIOS PARA A CLASSIFICAÇÃO DA HIPERCALCIÚRICA IDIOPÁTICA

Os critérios estabelecidos pelo estudo do grupo-controle a partir dos quais os pacientes foram classificados estão discriminados na Tabela 1.

**TABELA 1 - CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DA HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA EM TIPOS ABSORTIVO I, II, RENAL E NÃO CLASSIFICADO \***

TIPOS	ÍNDICE DE JEJUM (mg Ca/mg Creat)	ÍNDICE DE SOBRECARGA (mg Ca/mg Creat)	CALCIÚRIA (mg/24h)**
Absortiva Tipo I	< 0,11	≥ 0,21	≥ 196
Absortiva Tipo II	< 0,11	≥ 0,21	< 196
Renal	≥ 0,11	>, = ou < 0,21	-
Não classificada	< 0,11	< 0,21	-

\* Critérios obtidos do grupo-controle (média + 2 desvios-padrão).

\*\* Após sete dias de dieta contendo 400mg/cálcio, 800mg/fósforo e 100mEq/sódio por dia.

Método colorimétrico: Índice de jejum = 0,11; Índice de sobrecarga = 0,22.

### 3.4 MÉTODOS DE DOSAGEM DE CÁLCIO

Duas foram as técnicas laboratoriais utilizadas para dosagem de cálcio sérico e urinário, método colorimétrico (C) e espectrofotometria de absorção atômica (AA), descritas adiante. Considerou-se a absorção atômica como método de referência ("padrão-ouro") para a dosagem de cálcio. Procedeu-se a estudos da concordância entre os dois métodos para testar a validade da colorimetria como técnica de uso corrente na maioria dos laboratórios de bioquímica de nosso meio.

Para definir o grau de precisão e de reprodutibilidade dos métodos AA e C, para a dosagem de cálcio, analisaram-se os coeficientes de variação (CV) intra-ensaio e interensaio do método C e intra-ensaio do método AA. O estudo estatístico da concordância entre os métodos foi efetuado pelo cálculo do coeficiente de correlação de Pearson e pela análise da sensibilidade e especificidade do método colorimétrico, para a classificação de pacientes com hipercalciúria idiopática, considerando-se a absorção atômica como critério-verdade.

### 3.5 PRINCIPAIS TÉCNICAS LABORATORIAIS UTILIZADAS

#### 3.5.1 CÁLCIO SÉRICO E URINÁRIO

Foram utilizados o método de espectrofotometria de absorção atômica e o método colorimétrico para dosagem de cálcio no soro e na urina.

##### 3.5.1.1 Espectrofotometria de absorção atômica

Na técnica de espectrofotometria de absorção atômica, a amostra em estudo é diluída em solução de cloreto de lantânio ou de estrôncio, para liberar o cálcio ligado às proteínas e a outros ânions. A amostra é aspirada na chama óxido nitroso-acetileno do aparelho onde passa luz emitida por lâmpada de cátodo vazio específica para cálcio, com comprimento de onda de 422,7nm. Os átomos de cálcio em estado excitado absorvem parte da energia, diminuindo a intensidade da luz emitida (absorbância); o fenômeno é quantificado por um detector denominado fotomultiplicador. A absorbância é uma função linear da concentração dos átomos de cálcio na amostra em estudo (Trudeau & Freier, 1967; Beaty, 1978). A leitura é automatizada, processando-se duas determinações com a média aritmética, em ppm (partes por milhão). O método é bastante preciso, apresentando coeficientes de variação, in-

tra e interensaio, de 1% a 2% e recuperação analítica de 100% (Gowans & Fraser, 1986).

Usou-se aparelho Perkin-Elmer Atomic Spectrophotometer, modelo 290-B, do Laboratório de Ecologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Resultados: em mg/dl (média de duas aferições).

Valores normais: soro - 8,5 a 10,5mg/dl; urina - até 300mg/24h (homens); até 250mg/24h (mulheres).

### 3.5.1.2 Método colorimétrico

O método colorimétrico emprega a cresolftaleína complexona, que, ao reagir com o cálcio em meio alcalino, forma um complexo de cor violeta, tendo absorção máxima em 570 nm. Para a obtenção do pH de aproximadamente 9, utiliza-se o tampão dietilamina, sendo a interferência do magnésio removida pela adição de 8-hidroxiquinoleína (Anino & Giese, 1978). Os coeficientes de variação intra e interensaio variam de 1% a 5%, e a recuperação analítica está em torno de 99% (Gowans & Fraser, 1986).

Utilizou-se o "kit" comercial Boeheringer. Espectrofotômetro Coleman Júnior II, modelo 6/20, do Laboratório de Bioquímica do HCPA.

Resultados: em mg/dl (média de duas aferições);

Valores normais: iguais ao do método anterior.

### 3.5.2 CREATININA SÉRICA E URINÁRIA

Realizou-se pelo método automatizado do picrato alcalino segundo reação de Jaffé (Slot, 1965). A creatinina sérica foi dosada em aparelho Centrifichem System 400, e a creatinina urinária em Espectrofotômetro Coleman Júnior II, modelo 6/20.

Resultados: em mg/dl

Valores normais: soro - 0,5 a 1,2mg/dl; urina - 500 a 2.200mg/24h.

### 3.5.3 ÁCIDO ÚRICO SÉRICO E URINÁRIO

Adotou-se o método enzimático, utilizando "kit" comercial Ácido Úrico Enz-Color, Biodiagnóstica. O aparelho foi o Centrifichem System 400.

Resultados: em md/dl

Valores normais: soro - 3,6 a 7,7mg/dl (homens); 2,5 a 6,8mg/dl (mulheres); urina - 250 a 800mg/24h (homens); 250 a 750mg/24h (mulheres)



#### 3.5.4 FÓSFORO SÉRICO E URINÁRIO

Método de Fernandez (Goldenberg & Fernandez, 1966) sem desproteinização, utilizando-se "kit" comercial P-Kit, Biolab, com o espectrofotômetro Celm E 210 D.

Resultados: em mg/dl

Valores normais: soro - 2,5 a 5,0mg/dl; urina - 0,3 a 1,0g/24h

#### 3.5.5 SÓDIO SÉRICO E URINÁRIO

A dosagem foi realizada por fotometria de chama, com o espectrofotômetro Corning 450.

Resultados: em mEq/L

Valores normais: soro - 135 a 145mEq/L; urina - 40 a 220mEq/24h

#### 3.5.6 POTÁSSIO SÉRICO

Dosado por fotometria de chama, no espectrofotômetro Corning 450.

Resultados: em mEq/L

Valores normais: 3,6 a 5,2mEq/L

### 3.5.7 CLORETO SÉRICO

Dosado através de titulação quantitativa por nitrato de mercúrio, segundo técnica de Schales e Schales (Schales & Schales, 1941).

Resultados: em mEq/L

Valores normais: 98 a 110mEq/L

### 3.5.8 RESERVA ALCALINA

Dosada em microgasômetro de Natelson.

Resultados: em mEq/L

Valores normais: 24 a 28mEq/L

### 3.5.9 OXALATO URINÁRIO

Método de precipitação com cloreto de cálcio e titulação com permanganato de potássio, proposto por Archer et alii (1957).

Resultados: em mg/24h

Valores normais: 20 a 50mg/24h

Hiperoxalúria marginal: 51 a 99mg/24h

Hiperoxalúria: maior ou igual a 100mg/24h

### 3.5.10 CISTINÚRIA

Reação qualitativa na urina pelo método do nitroprussiato de sódio descrito por Brand et alii (1930), Buist (1968) e Smith (1977).

Reação positiva: cor vinhosa (observação visual).

### 3.5.11 pH URINÁRIO

Realizado com jejum de 12 horas, em amostra de urina coletada sob vaselina líquida (camada de 10 a 15mm). Efetuou-se a leitura do pH sempre imediatamente após a coleta da urina. Aparelho: potenciômetro Radiometer, modelo 29.

Valores normais: até 5,5.

### 3.5.12 ACIDEZ TITULÁVEL

Realizada através da técnica de titulação da urina com hidróxido de sódio 0,1N até pH 7,4, em amostra de urina de 2 horas. Aparelho: potenciômetro Radiometer, modelo 29.

Resultados: em microequivalentes/min.

Valores normais: pós-sobrecarga de cloreto de

amônio - 24 a 51 uEq/min.

### 3.5.13 AMÔNIA URINÁRIA

Obteve-se através da reação de Berthelot (Fawcett & Scott, 1960), utilizando fenolnitroprussiato e hipoclorito de sódio, por método colorimétrico, em amostra de urina de 2 horas, conservada a 4 graus centígrados. Aparelho: espectrofotômetro Celm E 210 D.

Resultados: em microequivalentes/min.

Valores normais: pós-sobrecarga de cloreto de amônio - 33 a 75 uEq/min.

### 3.5.14 GASOMETRIA ARTERIAL

Realizada com sangue total coletado por punção de artéria radial em seringa de vidro heparinizada. Aparelho: AVL 995 Automatic Blood Gas System.

Valores normais: pH - 7,38 a 7,42; pCO<sub>2</sub> - 38 a 42mmHg; CO<sub>2</sub>T - 22 a 28mEq/L

### 3.5.15 PARATORMÔNIO

Realizou-se a dosagem no soro por técnica de

radioimunoensaio, utilizando anticorpo específico para os fragmentos carboxiterminal e aminoterminal (Vieira, 1984), no Laboratório Fleury, São Paulo.

Resultados: em picomoles/L

Valores normais: ensaio carboxiterminal - 10 a 50 picomoles/L

ensaio aminoterminal - 6 a 22 picomoles/L

### 3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise estatística dos resultados foi utilizado o teste t, de Student, para amostras independentes, na comparação de médias entre o grupo com hipercalcúria idiopática e o grupo-controle. O teste t para amostras emparelhadas foi empregado para a análise das diferenças entre o período de jejum e pós-sobrecarga do teste de tolerância ao cálcio.

Na comparação das características clínicas e avaliação metabólica pré-teste entre os dois grupos, foi empregado o teste não paramétrico Mann-Whitney, no caso de ocorrerem dúvidas em relação aos pressupostos do teste t.

Foi empregada análise de variância a um fator para comparação dos subgrupos absorptivo, renal, não classificado e grupo-controle. Realizou-se a análise de sig-

nificância das fontes de variação através do teste exato de Fisher, e, em uma segunda etapa, utilizou-se o teste de comparações múltiplas de Duncan, para detalhamento da análise .

Na análise da relação entre o número de alterações metabólicas e a morbidade da litíase renal foram empregados a análise de variância por postos, de Kruskal-Wallis (Levin, 1987), a um fator e o teste de qui-quadrado.

O nível de significância estatística foi definido como, pelo menos, p menor que 0,05.

Os resultados foram apresentados como média mais ou menos desvio-padrão ( $\bar{x} \pm DP$ ).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 GRUPO-CONTROLE

O grupo-controle foi constituído por 30 indivíduos: 16 do sexo masculino e 14 do feminino. Vinte e nove controles eram brancos e um, de cor mista. A média de idade do grupo foi  $38 \pm 16$  anos, variando de 28 a 81 anos. Não houve diferença entre características clínicas do grupo-controle e do grupo hipercalcêmico, considerando-se idade, sexo, cor, peso corporal e nível de função renal (Tabela 2).

#### 4.1.1 AVALIAÇÃO METABÓLICA PRÉ-TESTE

A avaliação laboratorial do grupo-controle mostrou que a média do cálcio sérico foi de  $9,0 \pm 0,5$ mg/dl, e a do cálcio urinário de 24 horas, em dieta habitual,  $186 \pm 57$ mg. A calciúria variou de 33 a 285mg, ou 0,6 a 3,9mg por quilograma de peso, evidenciando valores inferiores ao limite de normalidade, considerando-se sexo e peso

corporal (Tabela 4 e Figura 4).

Após 7 dias de dieta restrita contendo aproximadamente 400mg de cálcio, a média da calciúria diminuiu significativamente para  $106 \pm 45\text{mg}/24$  horas (p menor que 0,001).

A média de sódio urinário em dieta habitual foi de  $180 \pm 68\text{mEq}/24\text{h}$ , e, na dieta restrita contendo aproximadamente 100mEq/dia de sódio, houve redução significativa para  $105 \pm 47\text{mEq}/24\text{h}$  (p menor que 0,001). Esses dados evidenciam boa aderência à dieta prescrita no grupo-controle (Tabela 4 e Figura 5).

A média da uricosúria de 24 horas, nos indivíduos não litíasicos, foi de  $660 \pm 230\text{mg}/24\text{h}$ , e a uricemia, de  $5,4 \pm 0,5\text{mg}/\text{dl}$ , conforme a Tabela 5 e Figura 6. Observou-se grande variação na excreção urinária de ácido úrico neste grupo, sendo que em 9 (30%) controles, cinco homens e quatro mulheres, constatou-se hiperuricosúria.

O fósforo sérico e urinário de 24 horas foi, em média, de  $4,5 \pm 0,5\text{mg}/\text{dl}$  e  $0,9 \pm 0,2\text{g}$ , respectivamente (Tabela 5 e Figura 6). Em todos os casos, a fosfatemia e a fosfatúria de 24 horas mantiveram-se dentro da normalidade.

A excreção urinária média de oxalato foi de  $33 \pm 14\text{mg}/24\text{h}$  (Tabela 5 e Figura 7), sendo que três indivíduos (dois homens e uma mulher) excretaram entre 51 e



65mg/24h.

A função renal, determinada pela depuração da creatinina endógena, foi normal em todos os controles, com a média de  $97 \pm 19$ ml/min (Tabela 5 e Figura 7).

O volume urinário de 24 horas em condições basais apresentou grande variação, de 840 a 2.630ml, com a média de  $1.482 \pm 411$ ml (Tabela 5 e Figura 6). Observou-se que, dos 4 indivíduos que tiveram diurese inferior a 1.000ml por dia, todos eram do sexo feminino.

Em nenhum caso encontraram-se alterações nos valores de hemograma, glicemia, sódio, potássio, cloretos e reserva alcalina.

O pH urinário em amostra de urina foi, em média, de  $5,5 \pm 0,4$  (Tabela 5 e Figura 7). Em oito controles, o pH foi maior que 5,5, na ausência de infecção urinária, e em três destes indivíduos empregou-se a prova de sobrecarga oral de cloreto de amônio. Todos eles reduziram o pH abaixo de 5,5 até a quarta hora da sobrecarga ácida, aumentando a excreção urinária de acidez titulável e amônia conforme o esperado (Tabela 8 e Figura 8).

Todos os indivíduos do grupo-controle apresentaram sedimento urinário normal e cultura de urina negativa. A pesquisa de cistina em amostra de urina também foi negativa em todos os casos.

O exame radiológico simples de abdome não evidenciou cálculos calcários em topografia de trato urinário nos 30 indivíduos desse grupo.

#### 4.1.2 TESTE DE SOBRECARGA ORAL DE CÁLCIO

Os resultados do teste de sobrecarga oral de cálcio, realizado em dieta habitual, são apresentados na Tabela 10 e Figuras 9 e 10.

Os valores de cálcio sérico no período de jejum e após sobrecarga estavam dentro dos limites da normalidade. Observou-se elevação da calcemia, após a sobrecarga com 1,0g de gluconato de cálcio, de  $9,0 \pm 0,5$ mg/dl no jejum para  $9,4 \pm 0,6$ mg/dl (p menor que 0,05). Os valores máximos da calcemia foram de 9,9mg/dl e 10,4mg/dl nos dois períodos, respectivamente.

O volume urinário médio, no período de jejum, foi de  $201 \pm 113$ ml em urina de 2 horas, e após a sobrecarga de cálcio, de  $253 \pm 123$ ml, na amostra de 3,5 horas.

O cálcio urinário, no período de jejum, foi, em média, de  $4,2 \pm 3,5$ mg/dl, e no período de sobrecarga, de  $9,1 \pm 7,2$ mg/dl (p menor que 0,001).

A Tabela 10 mostra a média de creatinina sérica e urinária e da relação cálcio/creatinina, nas duas etapas do teste. No primeiro período do teste, esta relação

foi, no mínimo, de 0,01 e, no máximo, de 0,13, com a média de  $0,049 \pm 0,032$ . Dois indivíduos do grupo-controle apresentaram índice, no jejum, acima de 0,11 (0,12 e 0,13), mas, na sobrecarga, não excederam o índice de 0,21 (0,16 e 0,19, respectivamente), valores que representam a média acrescida de dois desvios-padrão. Após a sobrecarga de cálcio, o índice variou de 0,02 a 0,26, com a média de  $0,095 \pm 0,056$ . Apenas em um indivíduo o índice foi superior a 0,21.

Nos indivíduos não litiásicos em que a relação cálcio/creatinina excedeu o limite de normalidade, constatou-se o aumento da excreção de cálcio no jejum em dois casos, e após 1.000mg de cálcio oral em um caso.

Após uma semana sob restrição de cálcio e sódio, o cálcio urinário variou de 23 a 192mg/24h, com a média de  $106 \pm 45$ mg/24h (Tabela 4 e Figura 5).

A média acrescida de dois desvios-padrão dos índices de jejum, sobrecarga e calciúria em dieta restrita foram de 0,11mg de cálcio/mg de creatinina, 0,21mg de cálcio/mg de creatinina e 196mg/24h, respectivamente, considerados valores de referência para esta amostra populacional.

#### 4.2 GRUPO HIPERCALCIÚRICO

O grupo portador de hipercalciúria idiopática foi constituído por 50 pacientes, sendo 33 do sexo masculino e 17 do feminino, com a média de idade de  $36 \pm 11$  anos. Quarenta e oito pacientes (96%) eram brancos e 2 de cor preta, conforme mostra a Tabela 2.

Obteve-se história familiar positiva para cálculo urinário em 27 (54%) pacientes.

**TABELA 2 - MÉDIA DE IDADE, PESO CORPORAL E DISTRIBUIÇÃO DO GRUPO-CONTROLE E DO GRUPO COM HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA (HI) EM RELAÇÃO AO SEXO E À COR**

	CONTROLE (n=30)	HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA (n=50)	NÍVEL DE SIG- NIFICÂNCIA (Teste t)
Idade (anos) .....	$38 \pm 16^*$	$36 \pm 11$	NS
Peso corporal (Kg) ...	$67 \pm 12$	$69 \pm 13$	NS
Sexo Masculino (%) .	16 (53)	33 (66)	NS (a)
Feminino (%) ..	14 (47)	17 (34)	
Cor Branca (%) ....	29 (97)	48 (96)	NS (b)
Preta (%) .....	0 (0)	2 (4)	
Mista (%) .....	1 (3)	0 (0)	

\*  $\bar{X} \pm DP$

Qui-quadrado: (a) 1,268, GL = 1 (b) 2,868, GL = 2

#### 4.2.1 APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA LITIÁSICA

Os pacientes com hipercalciúria idiopática (HI) e litíase foram subdivididos em 4 grupos, conforme o número de alterações metabólicas encontradas na avaliação laboratorial inicial.

Grupo I - somente HI: 20 pacientes;

Grupo II - HI, hiperuricemia (HUrc) e/ou hiperuricosúria (HUcs): 14 pacientes;

Grupo III - HI e hiperoxalúria (HOx): 10 pacientes;

Grupo IV - HI, HUrc e/ou HUcs e HOx: 6 pacientes.

Avaliaram-se quatro parâmetros relacionados à morbidade e ao grau de atividade metabólica da doença litíásica: a) número de cálculos formados por paciente no último ano; b) número total de cálculos formados desde o início da doença por paciente por ano; c) número de internações hospitalares por paciente relacionadas à litíase; e d) número de procedimentos cirúrgicos ou manipulações endoscópicas por paciente relacionados à litíase.

Os resultados da frequência destes quatro parâmetros, para cada grupo, são observados na Tabela 3. O grupo com maior número de alterações metabólicas associadas (Grupo IV) apresentou média mais elevada de cálculos

formados no último ano de doença, internações e cirurgias relacionadas à litíase. Entretanto, não se encontrou diferença estatística entre os quatro grupos em relação a estes parâmetros nem, também, ao número total de cálculos formados ou eliminados desde o início da doença. Tais achados podem-se dever ao pequeno número de pacientes em cada grupo.

**TABELA 3 - NÚMERO DE CÁLCULOS FORMADOS NO ÚLTIMO ANO, NÚMERO TOTAL DE CÁLCULOS FORMADOS, INTERNAÇÕES HOSPITALARES E PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS CONFORME AS ALTERAÇÕES METABÓLICAS DO GRUPO HIPERCALCIÚRICO**

GRUPO	HCa (n=20)	HCa+Ur (n=14)	HCa+Ox (n=10)	HCa+Ur+Ox (n=6)	TOTAL (n=50)	NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA
Calc/pac último ano	2,55* +4,27	1,57 +1,22	1,00 +0,47	3,33 +3,61	2,06 +3,07	NS (a)
Calc/pac/ ano	1,92 +2,31	1,18 +1,22	1,27 +1,02	1,42 +1,52	1,52 +1,73	NS (b)
Interna- ções/pac	1,50 +1,64	1,36 +1,39	1,20 +1,23	2,50 +1,87	1,52 +1,53	NS (c)
Cirurgias/ total (%)	9 (45)**	7 (50)	6 (60)	4 (67)	26 (52)	NS (d)

\*  $\bar{X} \pm DP$       \*\* valor absoluto

Análise de variância de Kruskal-Wallis: (a)  $\chi^2 = 2,184$ ,  $p = 0,53$   
(c)  $\chi^2 = 2,806$ ,  $p = 0,42$

Análise de variância a um fator: (b)  $F = 0,588$ , Duncan = NS

Qui-quadrado: (d) 1,188, GL = 3,  $p = 0,75$

HCa: hipercalciúria;

Ur: hiperuricemia e/ou hiperuricosúria;

Ox: hiperossalúria

## 4.2.2 AVALIAÇÃO METABÓLICA PRÉ-TESTE

Os valores de cálcio sérico de jejum e urinário de 24 horas, dosados por absorção atômica, são apresentados na Tabela 4 e Figura 4. Obteve-se calcemia média superior à do grupo-controle -  $9,5 \pm 0,8$ mg/dl -, mas dentro da faixa de normalidade para indivíduos adultos.

Dois pacientes (4%) do sexo masculino apresentaram hipercalcemia em uma determinação laboratorial no jejum - 10,7mg/dl e 12,4mg/dl.

**TABELA 4 - MÉDIA DOS VALORES DE CÁLCIO SÉRICO (CaS), CÁLCIO URINÁRIO (CaU) E SÓDIO URINÁRIO (NaU) EM DIETA HABITUAL E RESTRITA EM CÁLCIO DO GRUPO-CONTROLE E DO GRUPO COM HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA**

	CONTROLE (n=30)	HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA (n=50)	NÍVEL DE SIG- NIFICÂNCIA (Teste t)
CaS (mg/dl) .....	$9,0 \pm 0,5^*$	$9,5 \pm 0,8$	0,001
CaU (mg/24h)			
Dieta habitual .....	$186 \pm 57(a)$	$376 \pm 109(a)$	0,001
Dieta restrita .....	$106 \pm 45$	$201 \pm 91$	0,001
CaU/quilograma .....	$2,8 \pm 0,8$	$5,5 \pm 1,7$	0,001
NaU (mEq/24h)			
Dieta habitual .....	$180 \pm 68(a)$	$219 \pm 69(a)$	0,05
Dieta restrita .....	$105 \pm 47$	$105 \pm 61$	NS

\*  $\bar{X} \pm DP$

Dieta habitual vs. restrita: (a) p menor que 0,001

Figura 4: Médias de cálcio sérico, calciúria de 24 horas e calciúria de 24 horas por quilo de peso

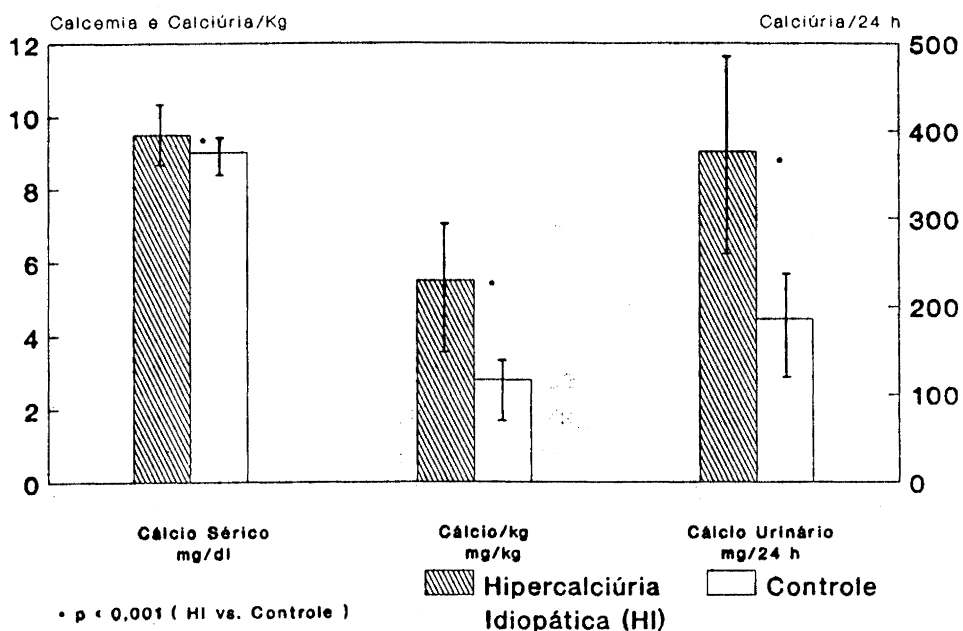


Figura 4 - Médias de cálcio sérico, calciúria de 24 horas e calciúria de 24 horas por quilo de peso.

No método colorimétrico, a calcemia foi superior a 10,5mg/dl em quatro pacientes (8%), todos homens. Nestes casos, os resultados diferiram da absorção atômica, que mostrou valores de cálcio na faixa normal.

Esses seis pacientes submeteram-se a nova dosagem de calcemia de jejum no Laboratório Fleury, em São Paulo, utilizando-se o mesmo método de absorção atômica, em espectrofotômetro Perkin-Elmer 290-B. Os resultados mostraram valores normais nos seis casos.

A calciúria de 24 horas, em dieta usual, variou de 201 a 705mg, com a média de  $376 \pm 109$ mg, ou  $5,5 \pm$



1,7mg por quilograma de peso corporal. Sob restrição de cálcio e sódio, observou-se redução significativa na calciúria, para  $201 \pm 91\text{mg}/24\text{h}$  (p menor que 0,001). Quando se compararam as médias do grupo litiásico com as do grupo-controle, verificou-se que a diferença na excreção urinária de cálcio em dieta habitual foi significativa (p menor que 0,001), e que, também em dieta pobre em cálcio, o grupo litiásico apresentou maior excreção de íon (p menor que 0,001), conforme a Tabela 4 e Figura 5.

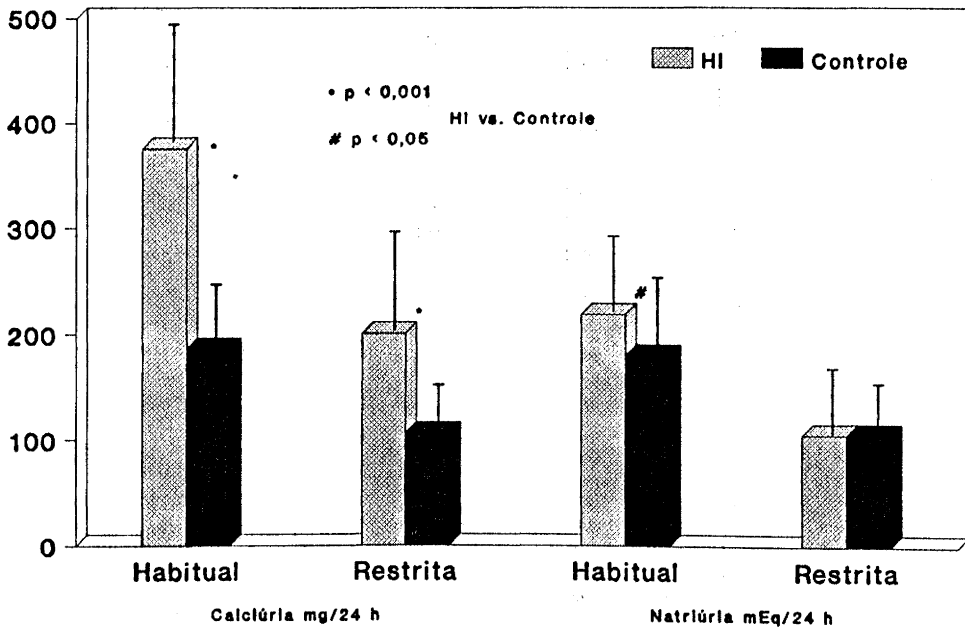


Figura 5 - Médias de calciúria e natriúria com dieta habitual e restrita em cálcio e sódio.

A média da excreção de sódio em dieta normal foi de  $219 \pm 69\text{mEq}/24\text{h}$ , e, com a restrição, observou-se a diminuição significativa para  $105 \pm 61\text{mEq}/24\text{h}$  (p menor

que 0,001). Em ingesta habitual de sódio, os pacientes hipercalcêmicos revelaram excreção significativamente maior desse íon que os indivíduos normais ( $p$  menor que 0,05), mas, na restrição, as médias da natriúria foram semelhantes (Tabela 4 e Figura 5).

Tais dados expressam que os dois grupos em estudo realizaram corretamente a dieta prescrita.

Observou-se que, na dieta com ingesta livre de cálcio e sódio, todos os pacientes litíasicos apresentaram hipercalcêmia e que em 96% deles o sódio urinário foi superior a 100mEq/24h. Limitando a ingesta de cálcio a 400mg/dia e de sódio a 100mEq/dia, 29 (58%) pacientes reduziram a calciúria a níveis normais (menores que 196mg/24h), enquanto os demais permaneceram com hipercalcêmia. Nestas condições, aproximadamente metade do grupo (48%) excretou menos que 100mEq de sódio em urina de 24 horas.

Associadas ao distúrbio do metabolismo do cálcio, quatro pacientes (três homens e uma mulher) apresentaram hiperuricemia, e 19 pacientes (38%), hiperexcreção de ácido úrico, sendo 84% do sexo masculino. A média da uricemia no grupo hipercalcêmico não foi diferente dos controles, mas a uricosúria foi significativamente maior no grupo litíastico ( $p$  menor que 0,01), como mostram a Tabela 5 e a Figura 6.

**TABELA 5 - MÉDIA DOS VALORES SÉRICOS (S) E URINÁRIOS (U) DE FÓSFORO (P), ÁCIDO ÚRICO (AcUrU) E OXALATO (Ox), pH E VOLUME (Vol) URINÁRIOS E DEPURAÇÃO DA CREATININA ENDÓGENA (DCE) DO GRUPO-CONTROLE E DO GRUPO COM HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA**

	CONTROLE (n=30)	HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA (n=50)	NÍVEL DE SIG- NIFICÂNCIA (Teste t)
PS (mg/dl) .....	4,5 ± 0,5*	4,0 ± 0,8	0,01
AcUrS (mg/dl) ..	5,4 ± 1,5	5,9 ± 1,7	NS
PU (g/24h) .....	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,4	NS
AcUrU (mg/24h) .	660 ± 230	862 ± 277	0,001
OxU (mg/24h) ...	33 ± 14	49 ± 28	0,01
pH .....	5,5 ± 0,4	5,6 ± 0,5	NS
Vol (ml/24h) ...	1.482 ± 411	1.959 ± 701	0,01
DCE (ml/min) ...	97 ± 19	106 ± 22	NS

\*  $\bar{X} \pm DP$

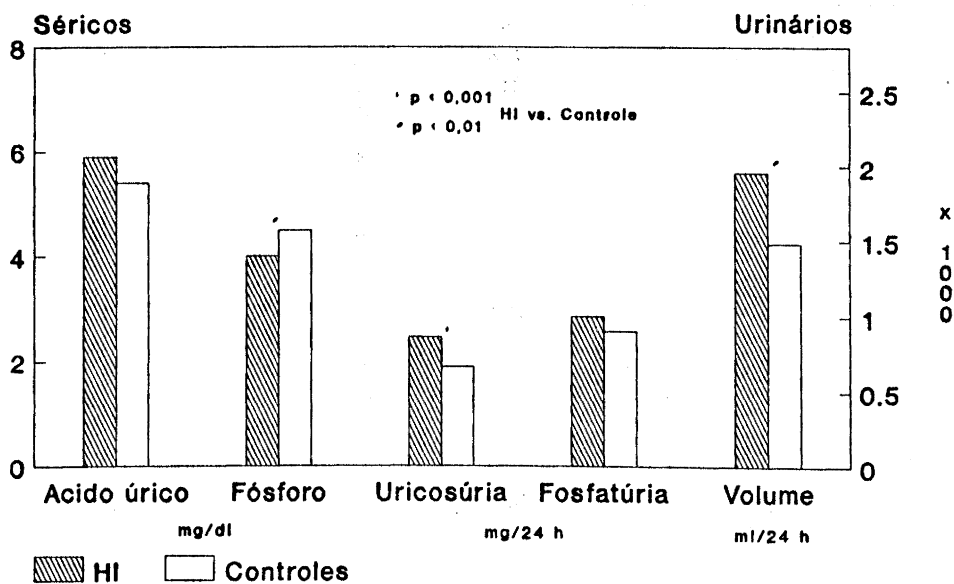


Figura 6 - Médias dos valores séricos e urinários de ácido úrico e fósforo, e volume urinário de 24 horas.

Nenhum pacientes revelou hipofosfatemia, mas a média do fósforo sérico foi menor no grupo-controle,  $4,0 \pm 0,8\text{mg/dl}$ , sendo  $4,5 \pm 0,5\text{mg/dl}$  no grupo com litíase (p menor que 0,05). A fosfatúria de 24 horas estava aumentada em 12 casos (24%), mas não houve diferença entre a média dos dois grupos (Tabela 5 e Figura 6).

A média do oxalato urinário nos litiásicos foi maior, quando comparada ao grupo-controle (p menor que 0,01) (Tabela 5 e Figura 7). Detectou-se hiperoxalúria em 4 pacientes (8%), três homens e uma mulher. Um deles apresentou também hiperexcreção de ácido úrico. Em doze casos, os valores do oxalato urinário situaram-se na faixa marginal, entre 51 e 99mg/h. Considerando estes dois subgrupos, o total de 16 pacientes (32%) apresentou hiper calciúria e hiperoxalúria associadas.

O volume urinário de 24 horas foi significativamente maior no grupo hiper calciúrico, em relação aos não litiásicos (p menor que 0,001) para um mesmo nível de função renal, conforme a Tabela 5 e Figura 6.

Não se encontraram alterações nos valores de hemograma, glicemia e sódio sérico nos pacientes com hiper calciúria idiopática. As médias de potássio, cloretos e reserva alcalina séricos foram, respectivamente, de  $4,2 \pm 0,3$ ,  $101,5 \pm 3,2$  e  $26,1 \pm 2,5$ , não havendo diferença estatística em relação ao grupo-controle.

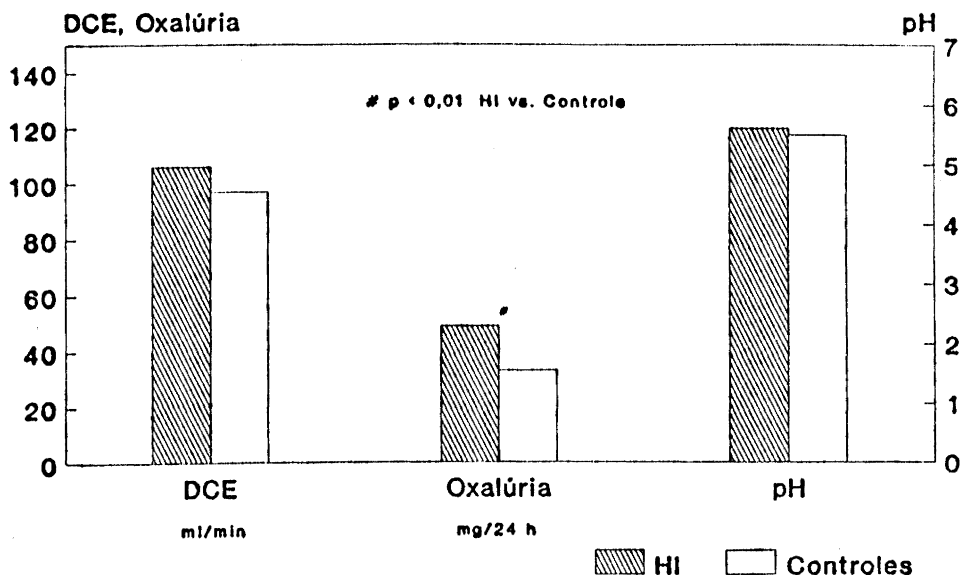


Figura 7 - Médias de depuração da creatinina endógena, oxalúria de 24 horas e pH urinário após jejum de 12 horas.

Desconsiderados os pacientes com infecção do trato urinário, a análise do exame comum de urina, nos demais casos, não evidenciou hematuria nem proteinúria no momento da investigação metabólica. Nove pacientes (18%), seis mulheres e três homens, apresentaram infecção do trato urinário inferior associada à litíase, mas em nenhum destes casos foi detectado cálculo coraliforme. Em todos eles, como nos demais 39 pacientes, a investigação radiológica confirmou a presença de cálculo renal calcário não coraliforme, único ou múltiplo, uni ou bilateral.

No grupo com hipercalciúria idiopática, a pesquisa de cistina em amostra isolada de urina foi negativa em todos os casos.

### 4.2.3 EXCLUSÃO DE HIPERCALCIÚRIA SECUNDÁRIA

#### 4.2.3.1 Acidose tubular renal distal

A média do pH em amostra de urina foi de  $5,6 \pm 0,5$ , não diferindo do valor encontrado no grupo-controle. Vinte e quatro pacientes (48%), quatorze homens e dez mulheres, não acidificaram adequadamente a urina com jejum prévio de 12 horas, tendo pH acima de 5,5. Em sete destes pacientes confirmou-se pH alcalino, após tratamento eficaz de infecção urinária baixa.

Estudaram-se 11 pacientes do grupo hipercalciúrico com pH menor que 5,5, utilizando o teste de sobrecarga curto de cloreto de amônio, para exclusão de acidose tubular renal distal. Dois pacientes foram excluídos do teste, por coleta inadequada da urina. Nove completaram o teste, sete homens e duas mulheres, sendo 7 brancos e 2 pretos, com a idade média de  $40 \pm 13$  anos.

O grupo-controle foi constituído por seis indivíduos sem litíase renal, três homens e três mulheres, cinco brancos e um preto, com idade média de  $33 \pm 4$  anos, todos com função renal normal e sem infecção do trato urinário.

Os valores individuais dos parâmetros de acidificação referentes aos grupos controle e hipercalciúrico encontram-se nas Tabelas 6 e 7.

TABELA 6 - VALORES INDIVIDUAIS DOS PARÂMETROS DA PROVA DE ACIDIFICAÇÃO URINÁRIA  
COM CLORETO DE AMÔNIO (NH<sub>4</sub>CL) EM INDIVÍDUOS NORMAIS

CASO	PERÍODO BASAL						2 HORAS APÓS NH <sub>4</sub> CL						4 HORAS PÓS NH <sub>4</sub> CL		
	PLASMA			URINA			PLASMA			URINA			URINA		
	pH	pCO <sub>2</sub> mmHg	CO <sub>2</sub> T mEq/l	pH	AT uEq/min	NH <sub>3</sub>	pH	pCO <sub>2</sub> mmHg	CO <sub>2</sub> T mEq/l	pH	AT uEq/min	NH <sub>3</sub>	pH	AT uEq/min	NH <sub>3</sub>
1	7,42	37,9	26,7	5,5	7,9	5,4	7,32	35,1	18,7	5,3	18,8	17,8	4,9	27,8	23,7
2	7,40	38,2	23,9	5,3	21,3	12,4	7,32	37,0	19,6	5,2	27,2	30,6	4,8	32,7	27,5
3	7,40	36,4	23,1	5,2	19,5	11,4	7,31	32,9	17,1	5,0	38,1	25,0	4,7	24,2	15,6
4	7,36	39,0	28,3	6,2	3,3	11,2	7,32	38,2	20,3	5,5	33,0	31,4	4,9	28,4	32,2
5	7,38	38,3	23,1	5,3	12,0	4,1	7,35	29,0	16,5	5,1	18,0	10,8	5,0	15,1	12,3
6	7,38	37,0	22,2	4,9	26,1	21,9	7,30	32,5	16,3	4,9	26,3	21,5	4,7	30,2	26,7
$\bar{X}$	7,39	37,8	24,1	5,4	15,0	11,1	7,32	34,1	18,1	5,2	26,9	22,9	4,8	26,4	23,0
DP	$\pm 0,02$	1,1	2,4	0,4	8,7	6,3	0,02	3,4	1,7	0,2	7,8	7,9	0,1	6,2	7,6

AT: Acidez titulável

NH<sub>3</sub>: Amônia

$\bar{X}$ : média

DP: desvio-padrão

**TABELA 7 - VALORES INDIVIDUAIS DOS PARÂMETROS DA PROVA DE ACIDIFICAÇÃO  
URINÁRIA COM CLORETO DE AMÔNIO (NH<sub>4</sub>CL) NO GRUPO LITLÁSICO COM  
HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA E pH URINÁRIO MAIOR QUE 5,5**

CASO	PERÍODO BASAL						2 HORAS APÓS NH <sub>4</sub> CL						4 HORAS PÓS NH <sub>4</sub> CL		
	PLASMA			URINA			PLASMA			URINA			URINA		
	pH	pCO <sub>2</sub> mmHg	CO <sub>2</sub> T mEq/l	pH	AT uEq/min	NH <sub>3</sub>	pH	pCO <sub>2</sub> mmHg	CO <sub>2</sub> T mEq/l	pH	AT uEq/min	NH <sub>3</sub>	pH	AT uEq/min	NH <sub>3</sub>
1	7,39	39,6	24,7	6,2	22,4	26,3	7,29	37,4	18,6	5,7	26,0	28,1	5,3	24,8	18,2
2	7,41	40,2	26,1	6,4	11,8	11,6	7,38	38,7	23,6	5,3	22,1	29,7	5,2	20,1	26,7
3	7,42	41,6	27,1	7,1	2,2	16,6	7,34	41,2	23,1	6,5	21,5	34,4	5,1	20,8	18,7
4	7,41	42,7	28,0	7,0	3,8	9,1	7,37	40,1	23,8	5,7	13,2	17,9	5,2	22,6	20,4
5	7,40	40,7	25,5	6,3	10,0	8,4	7,37	39,3	23,3	6,2	21,6	14,3	5,3	18,9	16,1
6	7,39	44,7	27,4	5,9	24,3	15,0	7,32	40,6	21,6	5,1	15,3	10,1	5,0	22,2	17,0
7	7,37	41,9	25,0	5,8	38,6	13,6	7,32	35,7	19,0	4,9	21,3	13,8	4,9	33,2	27,0
8	7,41	34,4	22,4	6,6	5,3	10,8	7,29	30,6	15,5	5,5	15,7	17,0	5,1	18,0	21,6
9	7,38	42,1	25,6	5,8	18,1	12,6	7,30	34,5	17,7	5,4	15,5	19,7	5,0	22,7	21,8
$\bar{X}$	7,40	40,9	25,8	6,3	15,2	13,8	7,33	37,6	20,7	5,6	19,1	20,6	5,1	22,6	20,8
DP	$\pm 0,02$	2,9	1,7	0,5	11,9	5,4	0,04	3,4	3,1	0,5	4,3	8,3	0,1	4,5	3,9

AT: Acidez titulável

NH<sub>3</sub>: Amônia

$\bar{X}$ : média

DP: desvio-padrão



Nos dois grupos, houve elevação significativa na excreção de acidez titulável e amônia após a sobrecarga ácida e, simultaneamente, redução progressiva do pH urinário até valores abaixo de 5,5. Entretanto, a média do pH na última amostra de urina foi significativamente menor no grupo-controle ( $p$  menor que 0,01), como se pode observar na Tabela 8 e Figura 8.

Até a segunda hora após a sobrecarga de cloreto de amônio, os níveis de acidez titulável aumentaram mais rapidamente no grupo-controle ( $p$  menor que 0,05), mas no último período do teste as médias dos dois grupos não diferiram. Em relação à amônia, verificou-se taxa de excreção semelhante nos dois grupos, tanto na segunda quanto na quarta hora após a sobrecarga.

Considerando os dois grupos isoladamente, não se encontrou diferença nas médias de acidez titulável e amônia entre a segunda e a quarta horas após a ingestão de cloreto de amônio. Ocorreu a estabilização da excreção dos tampões urinários nesse período do teste.

Nenhum paciente apresentou acidose metabólica no sangue arterial basal. A média de reserva alcalina foi de 25,8mEq/L, não diferindo do grupo-controle, conforme a Tabela 8. Após a administração de cloreto de amônio, a redução dos valores sanguíneos de pH e  $pCO_2$  ( $p$  menor que 0,01 para basal vs. 2 horas) e  $CO_2T$  ( $p$  menor que 0,001 para basal vs. 2 horas), foi semelhante nos dois grupos, excluindo o diagnóstico de acidose tubular renal.

**TABELA 8 - TESTE DE ACIDIFICAÇÃO URINÁRIA COM CLORETO DE AMÔNIO (NH<sub>4</sub>Cl) EM INDIVÍDUOS NORMAIS E PACIENTES COM HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA E pH URINÁRIO MAIOR QUE 5,5**

	CONTROLE (n = 6)	HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA (n = 9)	NÍVEL DE SIG- NIFICÂNCIA (Teste t)
<b>PERÍODO BASAL</b>			
<b>PLASMA</b>			
pH .....	7,39 ± 0,02*(a)	7,40 ± 0,02(b)	NS
pCO <sub>2</sub> (mmHg) .....	37,80 ± 1,10	40,90 ± 2,90(a)	0,05
CO <sub>2</sub> T (mEq/l) ....	24,10 ± 2,40(b)	25,80 ± 1,70(b)	NS
<b>URINA</b>			
pH .....	5,40 ± 0,40(c)	6,30 ± 0,50(b,d)	0,01
Acidez titulável (μEq/min) .....	15,00 ± 8,70(e,c)	15,20 ± 11,90(c)	NS
Amônia (μEq/min)	11,10 ± 6,30(e,f)	13,80 ± 5,40(e,c)	NS
<b>2 HORAS PÓS NH<sub>4</sub>Cl</b>			
<b>PLASMA</b>			
pH .....	7,32 ± 0,02	7,33 ± 0,04	NS
pCO <sub>2</sub> (mmHg) .....	34,10 ± 3,40	37,60 ± 3,40	NS
CO <sub>2</sub> T (mEq/l) ....	18,10 ± 1,70	20,70 ± 3,10	NS
<b>URINA</b>			
pH .....	5,20 ± 0,20(g)	5,60 ± 0,50(h)	0,05
Acidez titulável (μEq/min) .....	26,90 ± 7,80	19,10 ± 4,30	0,05
Amônia .....	22,90 ± 7,90	20,60 ± 8,30	NS
<b>4 HORAS PÓS NH<sub>4</sub>Cl</b>			
<b>URINA</b>			
pH .....	4,80 ± 0,10	5,10 ± 0,10	0,001
Acidez titulável (μEq/min) .....	26,40 ± 6,20	22,60 ± 4,50	NS
Amônia (μEq/min)	23,00 ± 7,60	20,80 ± 3,90	NS

\*  $\bar{X} \pm DP$

Período basal vs. 2 horas pós NH<sub>4</sub>Cl: (a) p menor que 0,01; (b) p menor que 0,001; (e) p menor que 0,05.

Período basal vs. 4 horas pós NH<sub>4</sub>Cl: (c) p menor que 0,05; (d) p menor que 0,001; (f) p menor que 0,01.

2 horas vs. 4 horas pós NH<sub>4</sub>Cl: (g) p menor que 0,01; (h) p menor que 0,05.

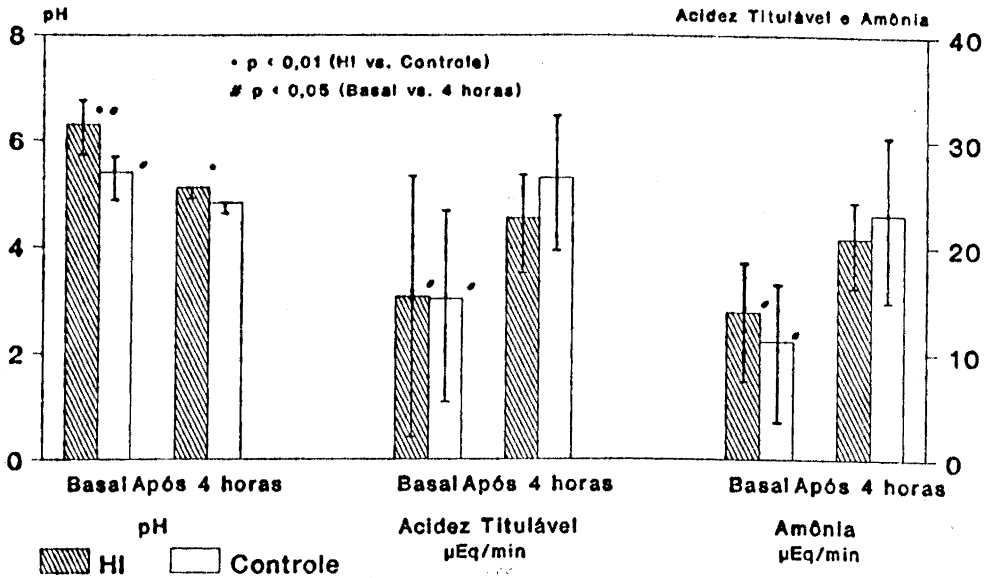


Figura 8 - Médias dos valores de pH, acidez titulável e amônia do teste de sobrecarga de cloreto de amônio.

#### 4.2.3.2 Hiperparatireoidismo primário

Estudou-se a função das paratireóides nos seis pacientes que revelaram hipercalcemia na avaliação metabólica pré-sobrecarga de cálcio. Inicialmente, foi realizado exame radiológico dos ossos da mão, pelve e clavículas, e efetuado o cálculo do transporte máximo de fosfato.

Não se encontraram, em nenhum caso, sinais de desmineralização óssea e/ou reabsorção subperiosteal com-

patíveis com hiperparatireoidismo.

O fósforo sérico foi normal em todos os pacientes, e a fosfatúria estava aumentada em 3 deles. O cálculo da reabsorção tubular de fósforo e do transporte máximo de fosfato mostrou valores normais nos seis casos, estando este no limite inferior em dois pacientes (2,51mg/dl e 2,57mg/dl, respectivamente) (Tabela 9).

**TABELA 9 - AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DE FUNÇÃO DAS PARATIREÓIDES EM PACIENTES HIPERCALCIÚRICOS COM CÁLCIO SÉRICO ELEVADO**

CASO	CÁLCIO SÉRICO (mg/dl)		CÁLCIO URINÁRIO (mg/24h)	FÓSFORO SÉRICO (mg/dl)	TRP %	TmPO <sub>4</sub> (mg/dl)	PARATORMÔNIO	
	UFRGS	FLEURY					CARBOXI picomoles/l	AMINO picomoles/l
1	10,9	9,8	317,0	4,2	88	3,85	18	3
2	12,4	10,2	400,0	4,9	87	3,96	17	4
3	11,3	9,4	460,0	2,9	81	2,51	16	8
4	10,7	10,2	423,0	3,6	96	5,88	32	7
5	11,5	9,2	375,0	3,0	89	3,74	15	13
6	11,1	9,6	317,0	3,3	80	2,57	23	10

TRP: Reabsorção tubular de fósforo

TmPO<sub>4</sub>: Transporte máximo de fosfato  
Valores normais: 2,5 a 4,2 mg/dl

Paratormônio - valores normais:  
Ensaio carboxiterminal: 10 a 50 picomoles/l  
Ensaio aminoterminal: 6 a 22 picomoles/l

O paratormônio carboxi e aminoterminal estava dentro dos limites da normalidade nos seis casos, segundo

os valores de referência do Laboratório Fleury, conforme a Tabela 9.

A dosagem sérica de cálcio realizada naquele laboratório, por espectrofotometria de absorção atômica, não confirmou o achado de hipercalcemia em nenhum paciente.

#### 4.2.4 TESTE DE SOBRECARGA ORAL DE CÁLCIO

Os resultados da prova são apresentados na Tabela 10 e Figuras 9 e 10, e o método de dosagem de cálcio foi espectrofotometria de absorção atômica.

A média dos valores de cálcio sérico em jejum foi maior no grupo hipercalcêmico em relação aos controles:  $9,5 \pm 0,8$ mg/dl e  $0,9 \pm 0,5$ mg/dl, respectivamente (p menor que 0,001). Após a sobrecarga com 1,0g de cálcio, o cálcio sérico médio elevou-se para  $9,9 \pm 0,9$ mg/dl, mostrando uma variação significativa ao período de jejum (p menor que 0,001) e também em relação à média do grupo-controle (p menor que 0,01). Entretanto, observou-se que cinco pacientes ficaram hipercalcêmicos após a sobrecarga de cálcio. Em três deles avaliou-se o estado funcional das paratireóides, como anteriormente exposto, excluindo-se o hiperparatireoidismo primário (Tabela 9).

**TABELA 10 - TESTE DE SOBRECARGA ORAL DE CÁLCIO: MÉDIA DOS VALORES SÉRICOS (S) E URINÁRIOS (U) DE CÁLCIO (Ca) E CREATININA (Creat), VOLUME URINÁRIO (Vol) E ÍNDICE Ca/Creat NOS PERÍODOS DE JEJUM E APÓS SOBRECARGA DE CÁLCIO, DO GRUPO-CONTROLE E DO GRUPO COM HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA, PELO MÉTODO DE ABSORÇÃO ATÔMICA**

	CONTROLES (n = 30)	HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA (n = 50)	NÍVEL DE SIG- NIFICÂNCIA (Teste t)
JEJUM			
CaS (mg/dl) .....	9,0 ± 0,5*(a)	9,5 ± 0,8(b)	0,001
CreatS (mg/dl) ...	1,0 ± 0,2	0,9 ± 0,2	NS
CaU (mg/dl) .....	4,2 ± 3,5	6,8 ± 4,5(b)	0,01
CreatU (mg/dl) ...	88,0 ± 39,0	67,0 ± 32,0	0,01
Vol (ml/2h) .....	194,0 ± 113,0(a)	382,0 ± 214,0(a)	0,001
CaU/CreatU .....	0,049 ± 0,032(b)	0,107 ± 0,073(b)	0,001
SOBRECARGA			
CaS (mg/dl) .....	9,4 ± 0,6	9,9 ± 0,9	0,01
CreatS (mg/dl) ...	1,0 ± 0,2	0,9 ± 0,2	NS
CaU (mg/dl) .....	9,1 ± 7,2	18,1 ± 11,3	0,001
Incremento médio .	4,9 ± 5,6	11,3 ± 10,2	0,001
CreatU (mg/dl) ...	101,0 ± 62,0	73,0 ± 26,0	0,05
Vol (ml/3,5h) ....	279,0 ± 168,0	290,0 ± 119,0	NS
CaU/CreatU .....	0,095 ± 0,056	0,267 ± 0,161	0,001
Incremento médio .	0,046 ± 0,044	0,161 ± 0,129	0,001

\*  $\bar{X} \pm DP$  Em dieta contendo 800mg de cálcio

Jejum vs. sobrecarga: (a) p menor que 0,05; (b) p menor que 0,001

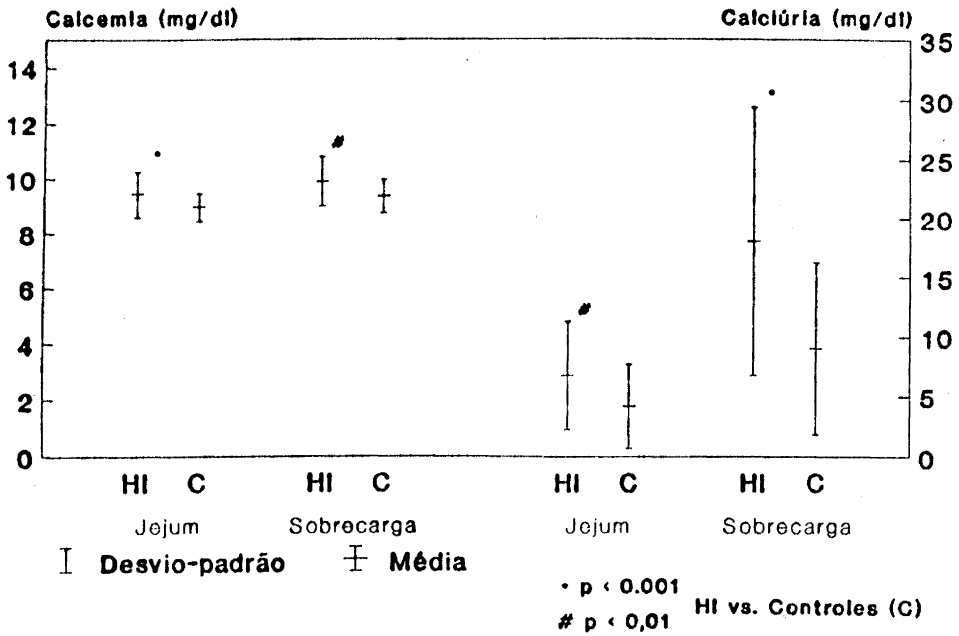


Figura 9 - Médias de cálcio sêrico e urinário do teste de sobrecarga oral de cálcio (TSC).

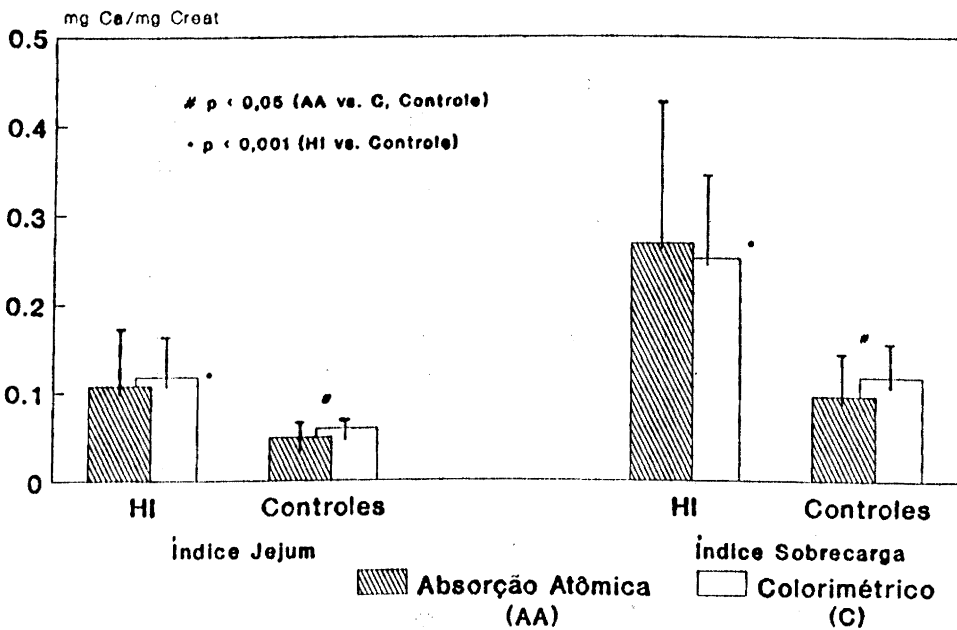


Figura 10 - Médias dos Índices de cálcio/creatinina urinários nos períodos de jejum e após sobrecarga de cálcio do TSC.

O volume urinário no período de jejum foi maior no grupo litiásico do que no grupo-controle, com as médias de  $382 \pm 214$ ml e  $194 \pm 113$ ml em urina de 2 horas, respectivamente (p menor que 0,001). Após a sobrecarga, os valores foram semelhantes. O volume médio após a sobrecarga diminuiu significativamente em relação ao volume de jejum no grupo litiásico, ocorrendo o oposto no grupo não litiásico (Tabela 10). Pacientes do sexo masculino apresentaram maior volume, tanto no jejum quanto após a sobrecarga de cálcio, nos dois grupos.

A média do cálcio urinário na amostra de jejum ( $6,8 \pm 4,5$ mg/dl) foi superior à média do grupo-controle (p menor que 0,01). Neste período, a calciúria do grupo litiásico apresentou a variação de 0,6mg/dl a 20,4mg/dl.

Após a sobrecarga houve aumento significativo na excreção de cálcio para  $18,1 \pm 11,3$ mg/dl, relativamente ao período de jejum (p menor que 0,001). A resposta calciúrica dos pacientes litiásicos foi significativamente maior que no grupo-controle (p menor que 0,001), sendo de  $11,3 \pm 10,2$  e  $4,9 \pm 5,6$  o incremento médio de cada grupo, respectivamente (Tabela 10). Os valores mínimo e máximo da calciúria foram de 3,6mg/dl e 79,2mg/dl, respectivamente.

Na Tabela 10 observaram-se as médias de creatinina sérica e urinária e da relação cálcio/creatinina nos dois períodos do teste.



O índice de excreção de cálcio em relação à creatinina apresentou grande variação no grupo com hiper-calciúria idiopática. No período de jejum, variou de 0,02 a 0,48, com a média de  $0,107 \pm 0,073$ . No segundo período do teste, o índice variou de 0,07 a 0,93, com a média de  $0,267 \pm 0,161$ . O incremento médio foi de  $0,161 \pm 0,129$ , e no grupo-controle foi significativamente menor, de  $0,046 \pm 0,044$  (p menor que 0,001).

Em 15 pacientes (83%) com índice de jejum igual ou superior a 0,11, a excreção de cálcio/creatinina após a sobrecarga foi acima de 0,21. Nesses casos, a calciúria de jejum já estava elevada e aumentou marcadamente após 1,0g de cálcio oral, sugerindo perda tubular renal primária e hiperabsorção intestinal secundária de cálcio associadas.

Em um paciente com calciúria de 3,4mg/dl pré-sobrecarga e 3,6mg/dl após a sobrecarga, o índice da relação cálcio/creatinina foi menor no segundo período (0,08 e 0,07, respectivamente). Conforme os critérios estabelecidos, esse caso caracteriza a hipercalciúria não classificada.

#### 4.2.4.1 Classificação da hipercalciúria idiopática: análise dos subgrupos hiper-calciúricos

O teste de sobrecarga oral de cálcio dividiu os pacientes com hipercalciúria idiopática em 3 subgrupos: absorptivo, renal e não classificado (Figura 11). As características gerais de cada grupo serão descritas inicialmente, e após a comparação entre os três subgrupos e grupo-controle, em relação às variáveis da avaliação metabólica pré-teste e da prova de tolerância propriamente dita.

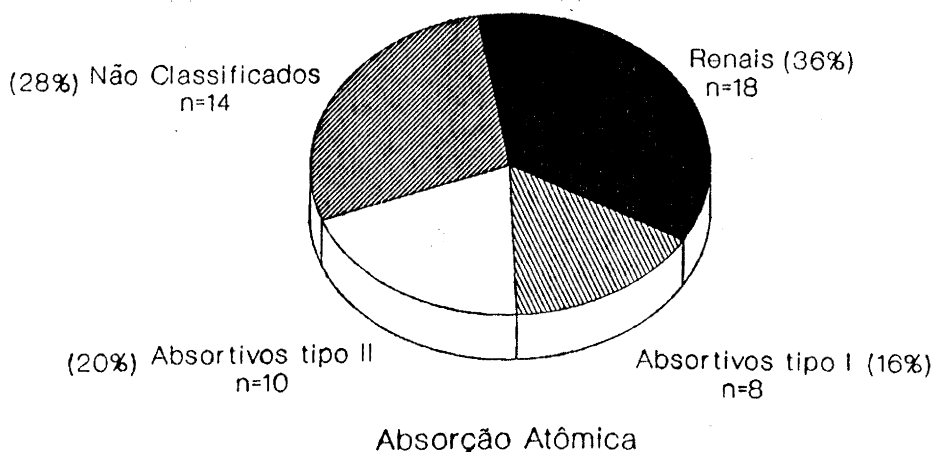


Figura 11 - Classificação dos pacientes com hipercalciúria idiopática pelo método de absorção atômica.

## 4.2.4.1.1 Grupo absorptivo (Grupo A)

A hiperabsorção intestinal de cálcio foi diagnosticada em 18 (36%) pacientes, 8 (16%) do tipo I e 10 (20%) do tipo II, com predomínio do sexo masculino (11 homens e 7 mulheres). A média de idade desse grupo foi de  $33 \pm 13$  anos, e o peso corporal médio  $63 \pm 8$  Kg, conforme a Tabela 11. Encontrou-se história familiar positiva para cálculo em 12 (67%) pacientes.

**TABELA 11 - MÉDIA DE IDADE, PESO CORPORAL E DISTRIBUIÇÃO DE SEXO E COR DOS GRUPOS ABSORTIVO (A), RENAL (R), NÃO CLASSIFICADO (Nc) E CONTROLE**

	CONTROLE (n = 30)	GRUPO A (n = 18)	GRUPO R (n = 18)	GRUPO Nc (n = 14)	NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA *
Idade (anos)	$38 \pm 16^{**}$	$33 \pm 13$	$37 \pm 11$	$38 \pm 10$	NS
Peso (Kg)	$67 \pm 12$	$63 \pm 8$	$72 \pm 13$	$74 \pm 14$	NS
Sexo (%)					
Homens	16 (53)	11 (61)	10 (56)	12 (86)	NS(a)
Mulheres	14 (47)	7 (39)	8 (44)	2 (14)	
Cor (%)					
Branca	29 (97)	17 (94)	17 (94)	14 (100)	
Preta	0 (0)	1 (6)	1 (6)	0 (0)	NS(b)
Mista	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

\* Análise de variância a um fator

\*\*  $\bar{X} \pm DP$

Qui-quadrado: (a) 4,569, GL = 3; (b) 4,144, GL = 6

Destes 18 pacientes, 6 (33%) apresentaram hiperexcreção de ácido úrico associada. Nos demais 12 pacientes, a hipercalciúria absorptiva constituiu alteração

metabólica isolada. Detectou-se infecção do trato urinário em duas pacientes.

#### 4.2.4.1.2 Grupo renal (Grupo R)

A hipercalciúria renal foi diagnosticada também em 18 (36%) pacientes, mostrando igual proporção entre os dois distúrbios nessa amostra de hipercalciúricos. Não houve predomínio de sexo, 10 homens e 8 mulheres. A média de idade foi de  $37 \pm 11$  anos, e a de peso corporal, de  $72 \pm 13$ kg. Oito (44%) pacientes tinham história de litíase na família.

No grupo renal, dez pacientes apresentaram outras alterações associadas: hiperuricosúria em 7 (39%) e aumento da oxalúria em 3. Seis (33%) pacientes (quatro homens e duas mulheres) tinham infecção urinária associada à litíase.

#### 4.2.4.3.1 Grupo não classificado (Nc)

A hipercalciúria não foi classificada pelos critérios do teste de sobrecarga de cálcio em 14 (28%) pacientes. A média de idade nesse grupo foi de  $38 \pm 10$  anos, e a de peso, de  $74 \pm 14$ kg. Houve nítido predomínio do sexo masculino, 12 homens e 2 mulheres. Sete (50%) pacientes confirmaram história de cálculos em familiares.

No grupo não classificado, observou-se associação de hipercalcúria com hiperuricosúria em 6 casos, e com hiperoxalúria em 1. A infecção urinária foi diagnosticada em 1 paciente do sexo masculino.

#### **4.2.4.2 Comparação entre os subgrupos absorptivo, renal, não classificado e grupo-controle (C)**

##### **4.2.4.2.1 Características gerais**

Não se encontrou diferença de idade, peso corporal, função renal, sexo e cor entre os grupos absorptivo, renal e não classificado, nem entre eles e o grupo-controle, como mostra a Tabela 11. O grupo absorptivo revelou média de idade inferior à dos demais grupos, mas sem significância estatística. Houve predomínio do sexo masculino nos grupos absorptivo e não classificado, e equilíbrio na proporção entre homens e mulheres nos grupos renal e controle, mas o teste de qui-quadrado não mostrou diferença estatística entre os grupos.

##### **4.2.4.2.2 Avaliação metabólica pré-teste**

Na avaliação metabólica que precedeu a prova de sobrecarga de cálcio realizada sem alteração de dieta, obteve-se a média de calcemia dentro da normalidade nos

grupos absorptivo, renal e não classificado. O cálcio sérico do grupo absorptivo foi, em média, mais elevado que o dos grupos renal e não classificado, embora sem significância estatística. A análise de variância mostrou diferença significativa somente do grupo absorptivo em relação ao grupo-controle (p menor que 0,05) como mostram a Tabela 12 e a Figura 12.

**TABELA 12 - MÉDIA DOS VALORES DE CÁLCIO SÉRICO (CaS), CÁLCIO URINÁRIO (CaU) E SÓDIO URINÁRIO (NaU) EM DIETA HABITUAL E RESTRITA EM CÁLCIO E SÓDIO DOS GRUPOS ABSORPTIVO (A), RENAL (R), NÃO CLASSIFICADO (Nc) E CONTROLE**

	CONTROLE (n = 30)	GRUPO A (n = 18)	GRUPO R (n = 18)	GRUPO Nc (n = 14)	NÍVEL DE SIGNIFI- CÂNCIA *
CaS (mg/dl)	9,0 <sub>±</sub> 0,5**	9,7 <sub>±</sub> 0,5	9,3 <sub>±</sub> 1,0	9,4 <sub>±</sub> 0,7	0,05(a)
CaU (mg/24h)					
Habitual	186 <sub>±</sub> 57	384 <sub>±</sub> 121	403 <sub>±</sub> 115	330 <sub>±</sub> 71	0,05(b)
Restrita	106 <sub>±</sub> 45	193 <sub>±</sub> 86	249 <sub>±</sub> 98	150 <sub>±</sub> 54	0,05(c)
CaU/Kg *** (mg/Kg)	2,8 <sub>±</sub> 0,8	6,1 <sub>±</sub> 2,0	5,7 <sub>±</sub> 1,6	4,5 <sub>±</sub> 0,7	0,05(d)
NaU (mEq/24h)					
Habitual	180 <sub>±</sub> 68	219 <sub>±</sub> 66	218 <sub>±</sub> 60	219 <sub>±</sub> 88	NS
Restrita	105 <sub>±</sub> 47	100 <sub>±</sub> 52	109 <sub>±</sub> 49	106 <sub>±</sub> 85	NS

\* Análise de variância a um fator: (a) A vs. C

(b) R vs. Nc; A, R e Nc vs. C

(c) R vs. A e Nc; A e R vs. C

(d) Nc vs. A e R; A, R e Nc vs. C

\*\*  $\bar{X} \pm DP$

\*\*\* Dieta habitual

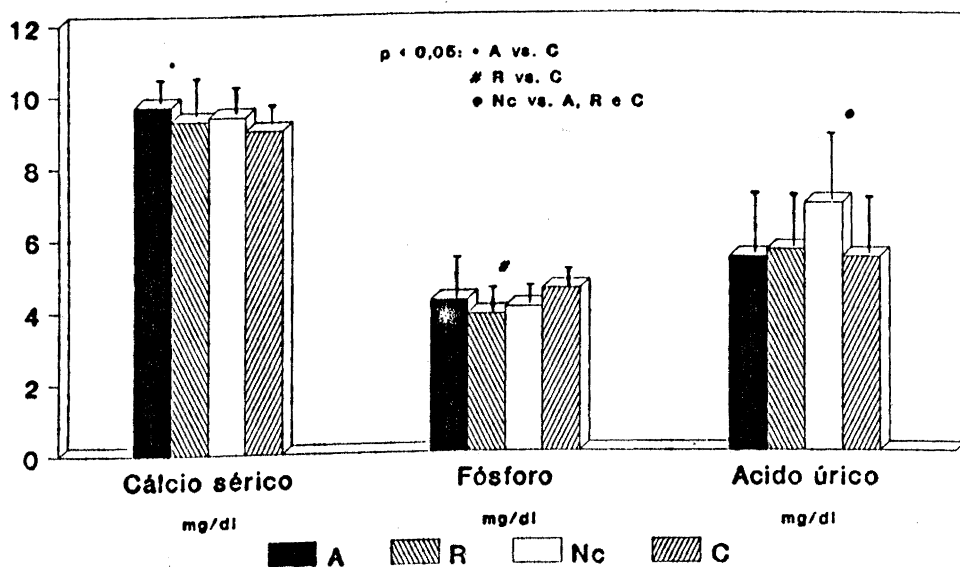


Figura 12 - Médias de cálcio, fósforo e ácido úrico séricos nos grupos Absortivo (A), Renal (R), Não Classificado (Nc) e Controle (C).

A média da excreção de cálcio urinário em 24 horas, em dieta usual, foi maior no grupo renal ( $403 \pm 115\text{mg}$ ), constituindo diferença significativa em relação aos grupos não classificado e controle ( $p$  menor que 0,05), mas não em relação ao grupo absortivo, cujas médias foram de  $330 \pm 71\text{mg}$ ,  $186 \pm 57\text{mg}$  e de  $384 \pm 121\text{mg}$ , respectivamente. Como se pode observar, as médias dos grupos absortivo e não classificado também diferiram do grupo-controle ( $p$  menor que 0,05).

Considerando o aspecto constitucional, resultou calciúria semelhante, por quilograma de peso, nos grupos

absortivo e renal, e diferença significativa entre as médias desses grupos com hipercalciúria não classificada e o grupo-controle, assim como entre estes dois últimos grupos entre si (p menor que 0,05).

Submetendo a amostra de pacientes e controles à dieta pobre em cálcio, sódio e fósforo, observou-se que, embora a calciúria tenha diminuído marcadamente, o padrão de excreção de cálcio se manteve nos quatro grupos. Em ordem decrescente, as médias foram de  $249 \pm 98$ mg (grupo renal),  $193 \pm 86$ mg (grupo absortivo),  $150 \pm 54$ mg (grupo não classificado) e  $106 \pm 45$ mg (grupo-controle). Nestas condições de ingesta de cálcio, o grupo renal diferiu dos demais (p menor que 0,05), o grupo absortivo do grupo-controle (p menor que 0,05) e constata-se não haver diferença entre grupo não classificado e indivíduos normais, conforme mostram a Tabela 12 e Figura 13.

A natriúria em 24 horas foi semelhante nos três subgrupos com hipercalciúria, tanto na ingesta livre de sódio como após a dieta restrita. Nas duas condições metabólicas, as médias de sódio urinário desses grupos não diferiram da média do grupo-controle (Tabela 12 e Figura 13).

Os níveis de ácido úrico sérico foram mais elevados no grupo não classificado em relação aos outros grupos (p menor que 0,05), embora dentro da faixa de normalidade, e não diferiram entre os grupos absortivo, re-



nal e controle. A média de uricosúria de 24 horas foi superior a 800mg nos subgrupos com litíase, sendo maior no grupo não classificado. Entretanto, encontrou-se diferença significativa somente desses grupos em relação ao grupo-controle (p menor que 0,05) e não dos subgrupos entre si (Tabela 13 e Figura 14).

O fósforo sérico foi normal nos grupos absorptivo, renal e não classificado, não havendo diferença entre médias. Observou-se que o grupo hiperabsorptivo não apresentou níveis de fósforo inferiores aos dos demais grupos, e que a menor média de fosfatemia ocorreu no grupo renal (p menor que 0,05 para renal vs. C). A excreção urinária de fósforo em 24 horas foi semelhante nos quatro grupos.

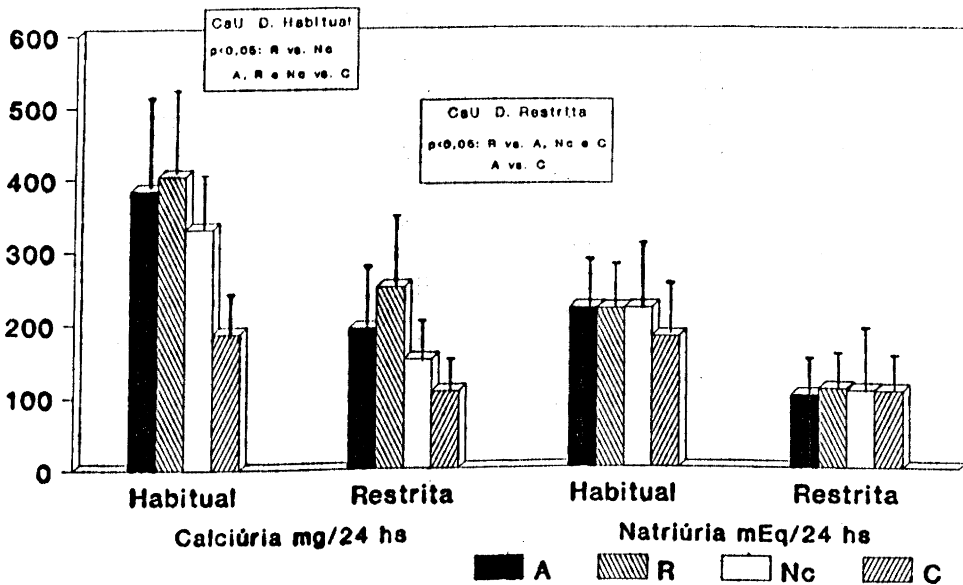


Figura 13 - Médias de calcúria e natriúria de 24 horas com dieta habitual e restrita em cálcio e sódio nos grupos Absorptivo (A), Renal (R), Não Classificado (Nc) e Controle (C).

TABELA 13 - MÉDIA DOS VALORES SÉRICOS (S) E URINÁRIOS (U) DE FÓSFORO (P), ÁCIDO ÚRICO (AcUr) E OXALATO (OX), VOLUME (Vol) E pH URINÁRIOS E DEPURAÇÃO DA CREATININA ENDÓGENA (DCE) DOS GRUPOS ABSORTIVO (A), RENAL (R), NÃO CLASSIFICADO (NC) E CONTROLE

	CONTROLE (n = 30)	GRUPO A (n = 18)	GRUPO R (n = 14)	GRUPO Nc (n = 14)	NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA *
PS (mg/dl) ....	4,5 $\pm$ 0,5**	4,2 $\pm$ 1,1	3,8 $\pm$ 0,7	4,0 $\pm$ 0,5	0,05(a)
AcUrS (mg/dl) .	5,4 $\pm$ 1,5	5,4 $\pm$ 1,6	5,6 $\pm$ 1,4	6,9 $\pm$ 1,8	0,05(b)
PU (g/24h) ....	0,9 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,4	0,9 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,4	NS
AcUrU (mg/24h)	660 $\pm$ 230	874 $\pm$ 296	829 $\pm$ 294	890 $\pm$ 242	0,05(c)
OXU (mg/24h) ..	33 $\pm$ 14	44 $\pm$ 13	56 $\pm$ 39	48 $\pm$ 26	0,05(d)
Vol (ml/24h) ..	1.482 $\pm$ 411	2.012 $\pm$ 724	1.965 $\pm$ 743	1.885 $\pm$ 657	0,05(c)
pH .....	5,5 $\pm$ 0,4	5,6 $\pm$ 0,4	5,6 $\pm$ 0,5	5,8 $\pm$ 0,7	NS
DCE (ml/min) ..	97 $\pm$ 19	114 $\pm$ 24	101 $\pm$ 22	102 $\pm$ 15	NS

\* Análise de variância a um fator: (a) R vs. C; (b) Nc vs. A, R e C  
(c) A, R e Nc vs. C; (d) R vs. C

\*\*  $\bar{X} \pm DP$

Os níveis médios de oxalato urinário do grupo renal excederam o limite superior de 50mg/24 horas, mostrando diferença significativa em relação aos grupos absorptivo, não classificado e grupo-controle (p menor que 0,05).

Considerando a média de volume urinário de 24 horas, observou-se que foi menor no grupo não classificado em relação aos grupos absorptivo e renal, mas essa diferença não foi significativa. O teste de Duncan detectou diferença significativa na comparação desses grupos com o

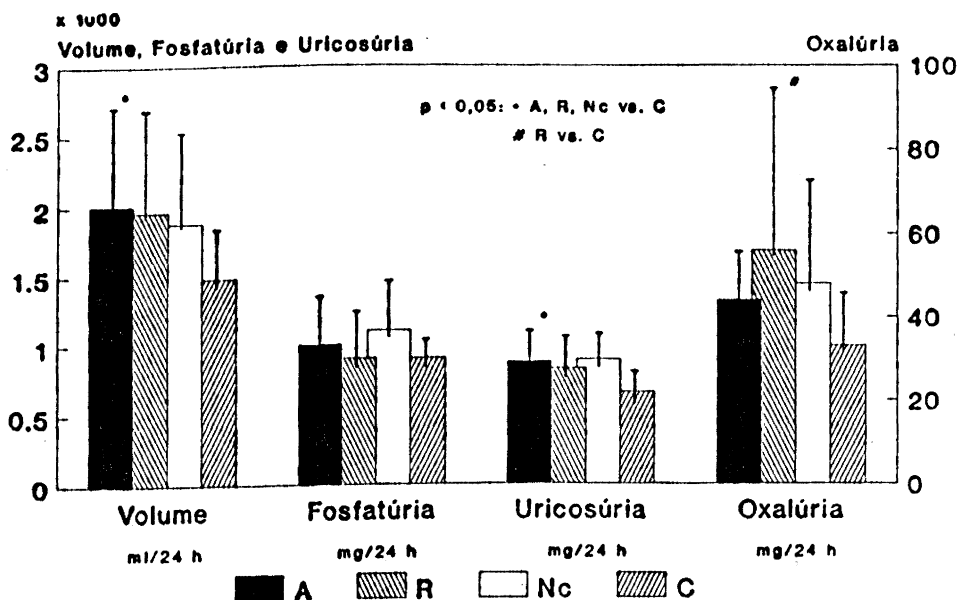


Figura 14 - Médias de volume urinário, excreção urinária de fósforo, ácido úrico e oxalato nos grupos Absortivo (A), Renal (R), Não Classificado (Nc) e Controle (C).

grupo-controle, cujo volume urinário médio foi bastante inferior ( $p$  menor que 0,05).

Avaliando a acidificação urinária pela medida do pH em jejum de 12 horas, não se encontraram diferenças entre grupo absortivo, renal e não classificado, cujas médias de pH não diferiram do valor obtido nos indivíduos normais.

Esses resultados são apresentados na Tabela 13 e Figura 14.

## 4.2.4.2.3 Teste de sobrecarga oral de cálcio

Na Tabela 14 e Figuras 15 e 16 mostramos o comportamento de cada subgrupo durante o período de jejum e após submeter-se a sobrecarga aguda com 1,0g de gluconato de cálcio.

**TABELA 14 - TESTE DE SOBRECARGA DE CÁLCIO: MÉDIA DOS VALORES DE CÁLCIO SÉ-RICO (CaS), CÁLCIO URINÁRIO (CaU), ÍNDICES DA RELAÇÃO CÁLCIO/CREATININA URINÁRIOS E VOLUME DA RELAÇÃO CÁLCIO/CREATININA URINÁRIOS (CaU/CreatU) E VOLUME URINÁRIO (Vol) NOS PERÍODOS DE JEJUM E PÓS SOBRECARGA DE CÁLCIO DOS GRUPOS ABSORTIVO (A), RENAL (R), NÃO CLASSIFICADO (Nc) E CONTROLE, PELO MÉTODO DE ABSORÇÃO ATÔMICA**

	CONTROLE (n = 30)	GRUPO A (n = 18)	GRUPO R (n = 18)	GRUPO Nc (n = 14)	NÍVEL DE SIGNIFI- CÂNCIA *
<b>JEJUM</b>					
CaS (mg/dl) . .	9,0 $\pm$ 0,5**	9,7 $\pm$ 0,5	9,3 $\pm$ 1,0	9,4 $\pm$ 0,7	0,05(a)
CaU (mg/dl) . .	4,2 $\pm$ 3,5	4,5 $\pm$ 2,8	10,6 $\pm$ 4,2	4,8 $\pm$ 3,0	0,05(b)
CaU/CreatU ..	0,05 $\pm$ 0,03	0,07 $\pm$ 0,02	0,17 $\pm$ 0,09	0,06 $\pm$ 0,02	0,05(b)
Vol (ml/2h) . .	194 $\pm$ 113	388 $\pm$ 209	357 $\pm$ 216	408 $\pm$ 229	0,05(c)
<b>SOBRECARGA</b>					
CaS (mg/dl) . .	9,4 $\pm$ 0,6	10,0 $\pm$ 0,7	9,9 $\pm$ 1,2	9,7 $\pm$ 0,5	0,05(d)
CaU (mg/dl) . .	9,1 $\pm$ 7,2	17,6 $\pm$ 6,9	24,4 $\pm$ 14,8	10,5 $\pm$ 4,2	0,05(e)
CaU/CreatU ..	0,10 $\pm$ 0,06	0,29 $\pm$ 0,08	0,36 $\pm$ 0,21	0,13 $\pm$ 0,04	0,05(f)
Incremento ..	0,05 $\pm$ 0,03	0,27 $\pm$ 0,06	0,19 $\pm$ 0,12	0,07 $\pm$ 0,02	0,05(f)
Vol (ml/3,5h)	279 $\pm$ 168	294 $\pm$ 137	291 $\pm$ 132	283 $\pm$ 79	(NS)

\* Análise de variância a um fator: (a) A vs. C; (b) R vs. A, Nc e C  
(c) A, R e Nc vs. C  
(d) A vs. C; R vs. C  
(e) R vs. A, Nc e C; A vs. Nc e C  
(f) A e R vs. Nc e C

\*\*  $\bar{X} \pm DP$

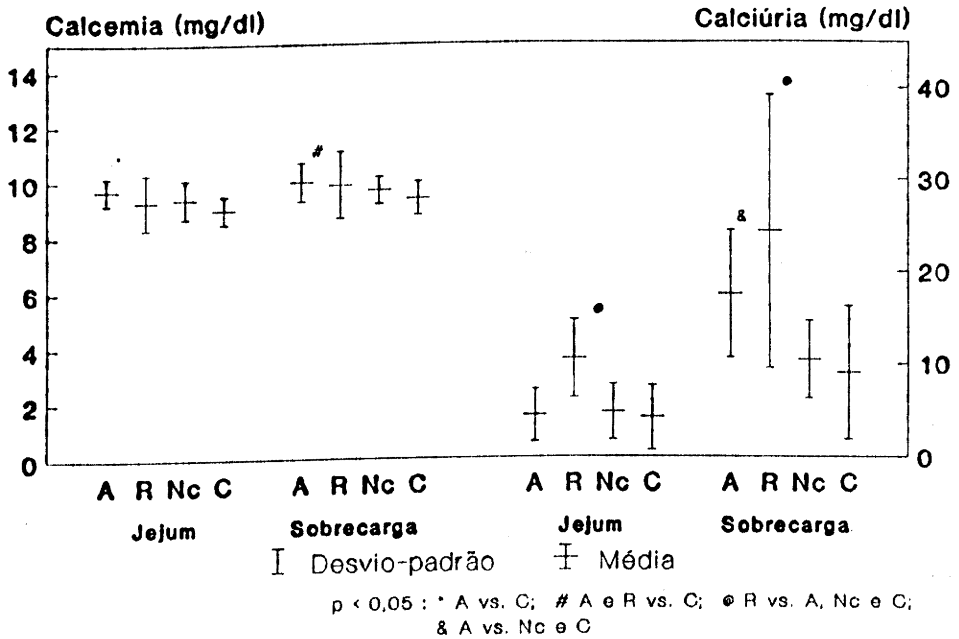


Figura 15 - Médias de cálcio sérico e urinário de jejum e após sobrecarga de cálcio nos grupos Absortivo (A), Renal (R), Não Classificado (Nc) e Controle (C).

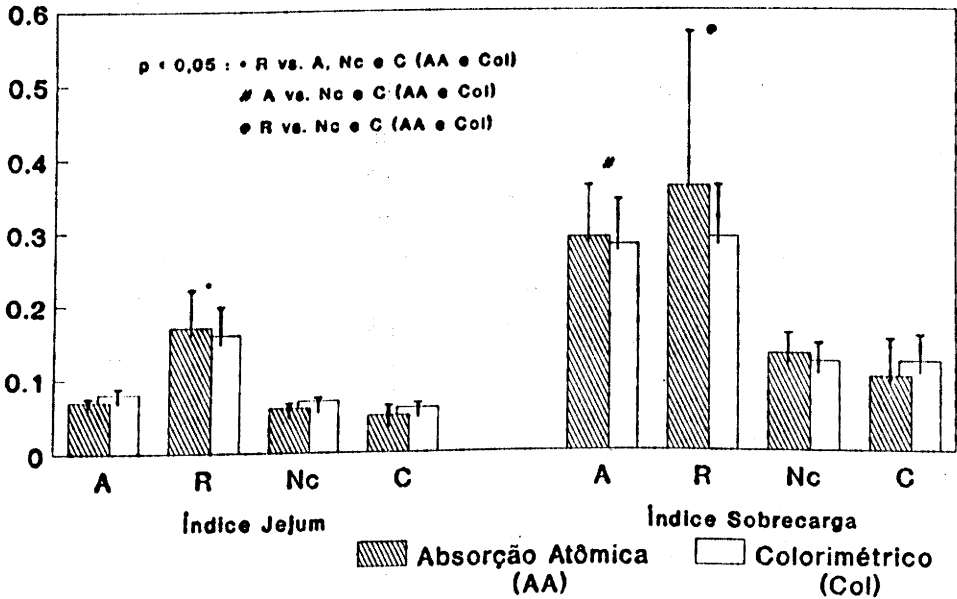


Figura 16 - Médias dos índices de cálcio/creatinina nos períodos de jejum e sobrecarga do TSC nos grupos Absortivo (A), Renal (R), Não Classificado (Nc) e Controle (C).

Na primeira etapa do teste, os subgrupos absorptivo, renal e não classificado mostraram níveis de cálcio sérico dentro da normalidade, e a média do grupo absorptivo foi a mais elevada, alcançando diferença estatística em relação ao grupo-controle (p menor que 0,05). A média de creatinina sangüínea nos grupos não classificado e controle foi maior que no grupo absorptivo e renal (p menor que 0,05), mas preservou-se na faixa normal. Após a sobrecarga, houve elevação da calcemia em todos os grupos, mas os valores médios permaneceram normais. A resposta calcêmica nos grupos absorptivo e renal foi mais marcada, havendo diferença estatística em relação à média do grupo-controle (p menor que 0,05) nesse período. Em cinco casos, três com hiper calciúria renal e dois com hiper calciúria absorptiva, a sobrecarga de cálcio determinou hiper calcemia. Como anteriormente exposto, três destes pacientes foram investigados para hiperparatireoidismo, tendo-se excluído este diagnóstico.

A creatininemia não se alterou nos quatro grupos, após a administração da sobrecarga de cálcio.

O volume urinário médio na primeira etapa do teste foi semelhante entre os subgrupos com hiper calciúria, e em todos diminuiu no período da sobrecarga (p menor que 0,05 para o grupo não classificado). Assim como o volume de urina de 24 horas, observou-se que os pacientes litiásicos tiveram maior diurese do que os controles du-

rante as 5,5 horas de duração da prova, apesar da redução de volume no pós-sobrecarga (Tabela 14).

A excreção urinária de cálcio no jejum, conforme esperado, foi significativamente maior no grupo renal ( $10,6 \pm 4,2\text{mg/dl}$ ). Nos pacientes hiperabsortivos, não classificados e indivíduos normais, situou-se em uma mesma faixa, com médias variando entre  $4,2 \pm 3,5\text{mg/dl}$  e  $4,8 \pm 3,0\text{mg/dl}$ .

Com a sobrecarga de cálcio, tanto o grupo absorptivo quanto o renal tiveram marcado incremento da calciúria (Tabela 14 e Figura 15). A análise individual dos dados mostrou que um paciente classificado como renal excretou  $79,2\text{mg/dl}$  de cálcio na amostra de urina desse período, elevando a média desse grupo para  $24,4 \pm 14,8\text{mg/dl}$ . No grupo absorptivo, a média da calciúria foi de  $17,6 \pm 6,9\text{mg/dl}$  (p menor que 0,05 para renal vs. A). Não considerando aquele paciente do grupo renal, a média de calciúria seria de  $16,8 \pm 7,2\text{mg/dl}$ , semelhante à dos pacientes com hiperabsorção intestinal.

O grupo com hipercalciúria não classificada mostrou um padrão de excreção de cálcio pós-sobrecarga similar aos indivíduos não litiásicos normocalciúricos. Não houve diferença entre as médias dos dois grupos ( $10,5 \pm 4,2\text{mg/dl}$  e  $9,1 \pm 7,2\text{mg/dl}$ , respectivamente).

A média de creatininúria foi maior nos indivi-

duos normais em relação aos subgrupos com hipercalcêmia nos dois períodos do teste (p menor que 0,05 para controle vs. absorção), não diferindo entre os pacientes litêis.

Os índices de sobrecarga, a partir da relação cálcio/creatinina urinários (mg/mg), expressaram o diferente manuseio intestinal e renal do cálcio endógeno e exógeno que caracteriza os subgrupos com hipercalcêmia idiopática. No período de jejum, o índice do grupo renal foi significativamente maior que os demais índices (p menor que 0,05), não havendo diferença entre pacientes hiperabsorvedores, não classificados e controles, conforme a Tabela 14 e Figura 16. Após a sobrecarga de cálcio, os índices do grupo absorção e renal foram de  $0,29 \pm 0,08$  e  $0,36 \pm 0,21$ , respectivamente. As médias do grupo não classificado ( $0,13 \pm 0,04$ ) e do grupo-controle ( $0,10 \pm 0,06$ ) situaram-se em faixa bastante inferior.

Através da sobrecarga de cálcio observaram-se dois padrões de comportamento da excreção de cálcio e creatinina. Na análise de variância, o teste de Duncan estabeleceu diferenças significantes entre os grupos absorção e renal em relação ao não classificado e grupo-controle (p menor que 0,05) mas não entre absorção e renal e entre o não classificado e controle.



### 4.3 ANÁLISE DA EXCREÇÃO RENAL DE CÁLCIO E SÓDIO

Mediante o coeficiente de Pearson estudou-se a correlação entre a excreção de cálcio e a de sódio em urina de 24 horas. A análise foi realizada em cada grupo separadamente, porque o manuseio renal de cálcio em pacientes com hiper calciúria idiopática difere dos mecanismos fisiológicos descritos nos indivíduos normais.

A correlação entre a excreção de cálcio e sódio foi semelhante nos dois grupos. No grupo hiper calciúrico, ela foi positiva forte ( $r=0,64$  e  $p$  menor que  $0,001$ ) e no grupo-controle também foi positiva forte ( $r=0,66$  e  $p$  menor que  $0,001$ ), conforme indicado nas Figuras 17 e 18.

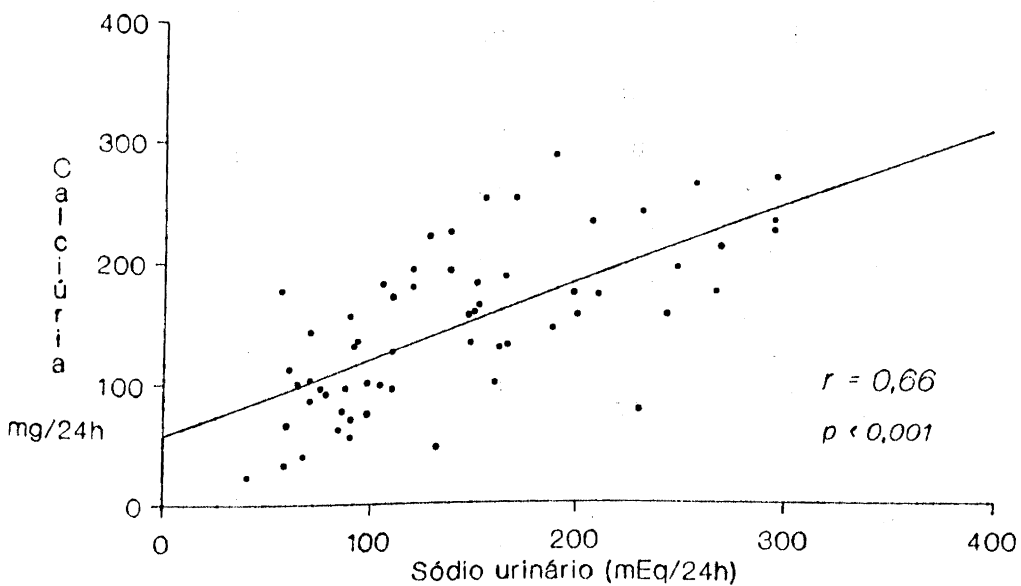


Figura 17 - Correlação entre excreção de cálcio e sódio em urina de 24 horas - Grupo-Controle.

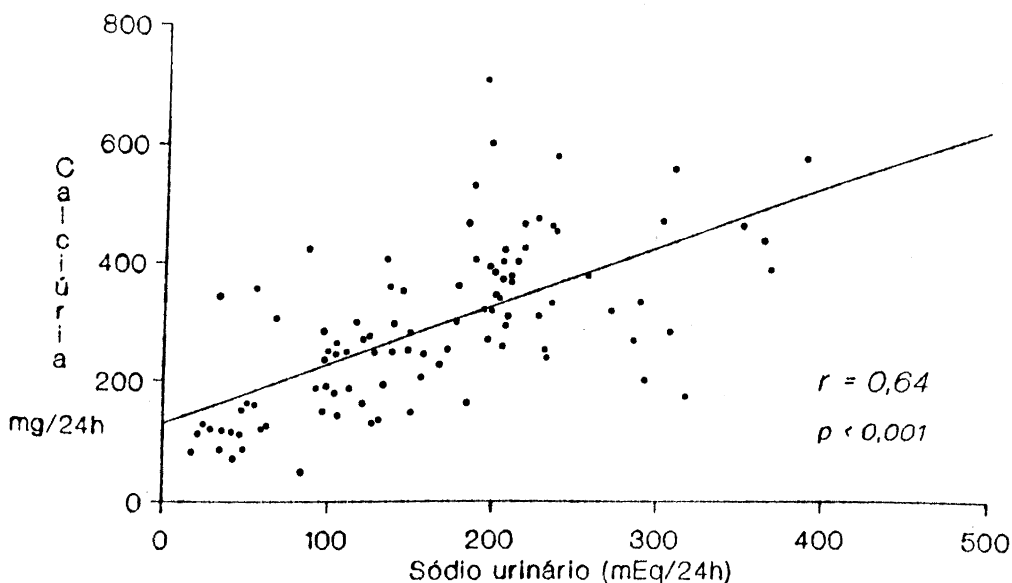


Figura 18 - Correlação entre excreção de cálcio e sódio em urina de 24 horas - Grupo de Hipercalciúria Idiopática.

#### 4.4 ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE O MÉTODO COLORIMÉTRICO E A ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO ATÔMICA PARA A DOSAGEM DO CÁLCIO

A seguir, descrevem-se o coeficiente de variação (desvio-padrão dividido pela média) para os dois métodos, a análise de correlação pelo coeficiente de Pearson e o estudo da sensibilidade e especificidade do método colorimétrico para classificação de pacientes com hipercalciúria idiopática, sendo a absorção atômica o critério-verdade para a classificação.

#### 4.4.1 COEFICIENTE DE VARIAÇÃO INTRA-ENSAIO

O coeficiente de variação (CV) intra-ensaio foi obtido através de 21 determinações no mesmo ensaio, utilizando-se amostra de soro-controle (interno). O CV para o método padrão (absorção atômica) foi 1,24% e para o método teste (colorimétrico) 6,40%.

#### 4.4.2 COEFICIENTE DE VARIAÇÃO INTERENSAIO

O coeficiente de variação interensaio resultou de 29 determinações em ensaios diferentes, utilizando-se amostra de soro-controle (interno). O CV interensaio do método colorimétrico foi 5,95%.

#### 4.4.3 CORRELAÇÃO ENTRE MÉTODO COLORIMÉTRICO E ABSORÇÃO ATÔMICA

O cálculo do coeficiente de Pearson baseou-se nos resultados de 320 determinações de cálcio em cada método, sendo 160 no soro e 160 em amostra de urina, incluindo o grupo litiásico e controles.

A correlação dos métodos para cálcio urinário foi positiva e forte ( $r=0,85$  e  $p$  menor que 0,001), considerando as dosagens dos dois períodos do teste e de ambos os grupos, em conjunto, conforme mostra a Figura 19. Se-

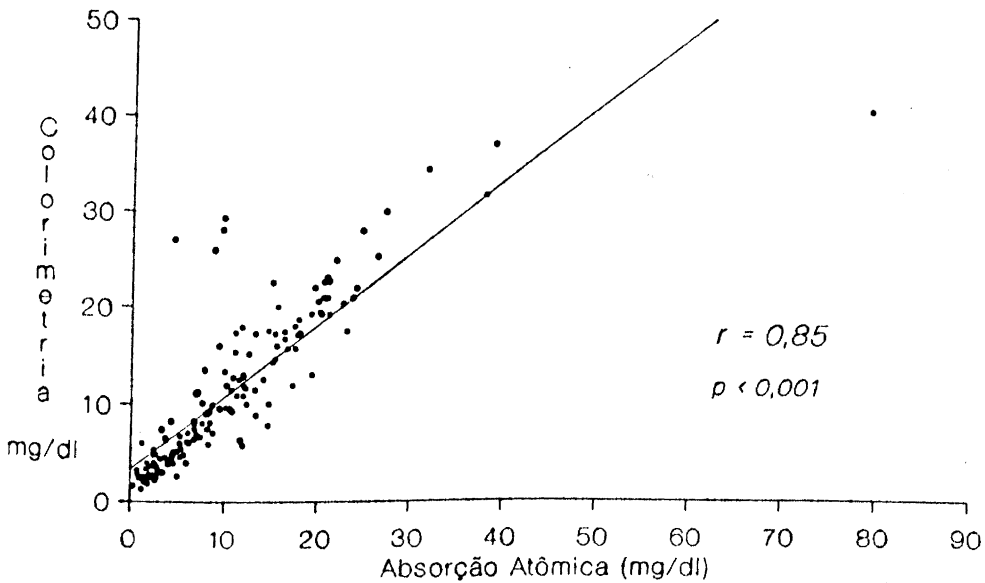


Figura 19 - Correlação entre colorimetria e absorção atômica para dosagem de cálcio urinário.

parando as dosagens urinárias de jejum e pós-sobrecarga de cálcio (80 determinações por método,  $r=0,90$  e  $r=0,79$ ,  $p$  menor que  $0,001$ ) e controles de pacientes (60 e 100 determinações,  $r=0,79$  e  $r=0,87$ ,  $p$  menor que  $0,001$ ), respectivamente, a correlação entre o método colorimétrico e a absorção atômica se manteve positiva e forte, com significância estatística.

Em relação ao cálcio dosado no soro em igual número de determinações, a correlação foi positiva, mas fraca, embora com significância estatística ( $r=0,27$  e  $p$

menor que 0,001), conforme a Figura 20. Analisando separadamente as calcemias por grupo e por período do teste, a correlação se manteve positiva e fraca nas duas situações, e sem significância estatística.

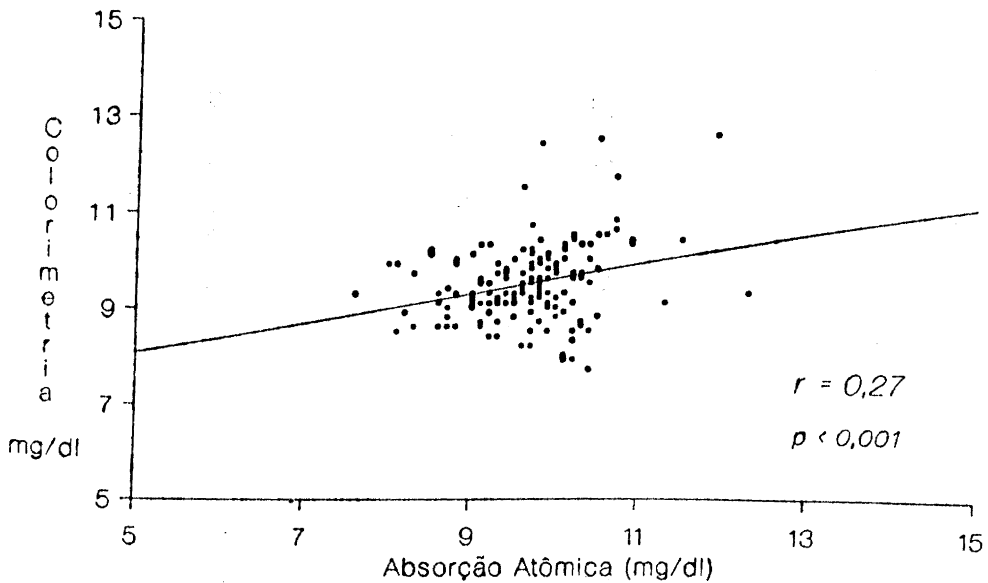


Figura 20 - Correlação entre colorimetria e absorção atômica para dosagem de cálcio sérico.

#### 4.4.4 CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES HIPERCALCIÚRICOS PELO MÉTODO COLORIMÉTRICO NO TESTE DE SOBRECARGA DE CÁLCIO

A classificação dos pacientes com hipercalcúria idiopática, quando o cálcio foi dosado por colorimetria, diferiu dos resultados obtidos na absorção atômica.

O índice cálcio/creatinina de jejum foi idêntico ao do método-padrão (0,11), e o de sobrecarga, muito próximo (0,22). Houve maior número de pacientes com hipercalciúria renal quando se utilizou a colorimetria como método de dosagem, e nos demais subgrupos a proporção de pacientes foi semelhante. A Figura 21 mostra a frequência de cada subgrupo nas duas classificações.

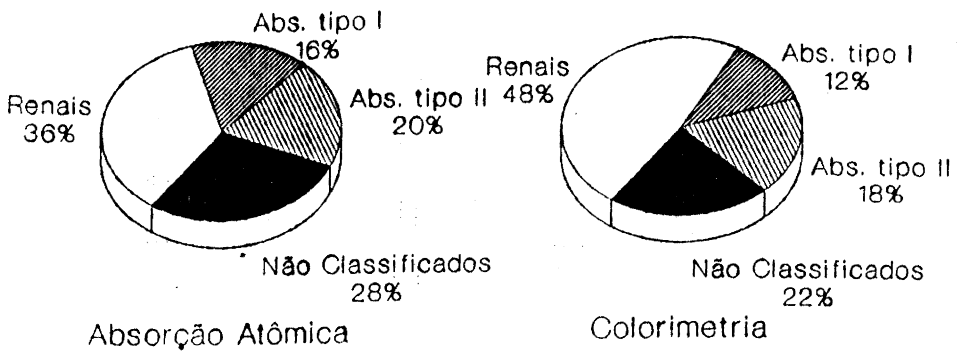


Figura 21 - Comparação entre absorção atômica e colorimetria na classificação da hipercalciúria idiopática.

Na Tabela 15 podem-se observar os valores médios de cálcio sérico e urinário e os índices derivados da relação cálcio/creatinina urinários comparando as duas técnicas laboratoriais.

**TABELA 15 - TESTE DE SOBRECARGA ORAL DE CÁLCIO: MÉDIA DOS VALORES SÉRICOS (S) E URINÁRIOS (U) DE CÁLCIO (Ca) E DA RELAÇÃO CÁLCIO/CREATININA URINÁRIOS (CaU/CreatU) NOS PERÍODOS DE JEJUM E APÓS SOBRECARGA DE CÁLCIO, PELO MÉTODO COLORIMÉTRICO E POR ABSORÇÃO ATÔMICA (GRUPO HIPERCALCIÚRICO)**

	COLORIMETRIA (n = 50)	ABSORÇÃO ATÔMICA (n = 50)	COEFICIENTE DE PEARSON	
			r	t
JEJUM				
CaS (mg/dl) ...	9,500±0,700*	9,500± 0,800	0,140	NS
CaU (mg/dl) ...	7,500±4,800	6,800± 4,500	0,930	0,001
CaU/CreatU ....	0,117±0,056	0,107± 0,073		NS**
SOBRECARGA				
CaS (mg/dl) ...	10,000±0,700	9,900± 0,900	0,300	NS
CaU (mg/dl) ...	17,500±8,000	18,100±11,300	0,800	0,001
CaU/CreatU ....	0,250±0,098	0,267± 0,161		NS**

\*  $\bar{X} \pm DP$

\*\* Teste t pareado

#### 4.4.5 ESTUDO DA SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DO MÉTODO COLORIMÉTRICO PARA CLASSIFICAÇÃO DA HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA

A espectrofotometria de absorção atômica foi definida como método-padrão para a classificação da hipercalciúria idiopática (HI) em três categorias clínicas distintas: hipercalciúria absorptiva, renal ou não classificada (não absorptiva e não renal) (Figura 22). Determi-

		Método de absorção atômica			
		A	R	Nc	Total
Método	A	13	0	2	15
	R	4	18	2	24
	Nc	1	0	10	11
Colorimétrico					
	Total	18	18	14	50

A: absorptivo; R: renal; Nc: Não classificado.

Figura 22 - Quadro geral de classificação da hipercalcemia idiopática pelos métodos de absorção atômica e colorimétrico

naram-se três critérios para a análise de sensibilidade e especificidade do método-teste (colorimétrico):

- 1) Classificar, ou não, pacientes com HI em categoria absorptiva (A) (Figura 23).
- 2) Classificar, ou não, pacientes com HI em categoria renal (R) (Figura 24).
- 3) Classificar, ou não, pacientes com HI em categoria não absorptiva e não renal, ou não classificada (Nc) (Figura 25).

Consideraram-se como falsos positivos os casos com diagnóstico de alguma categoria clínica estabelecido pelo método-teste e não confirmados pelo critério-verdade. Como falsos negativos incluíram-se os casos com diagnóstico de alguma categoria clínica, pelo critério-verdade, não diagnosticados pelo método-teste.



---

		Método de absorção atômica		
		A	R ou NC	Total
Método	A	13	2	15
Colorimétrico	R ou Nc	5	30	35
Total		18	32	50

A: absortivo; R: renal; Nc: Não classificado.

Sensibilidade:  $13/18 = 72,2\%$       Especificidade:  $30/32 = 93,8\%$

Valor preditivo positivo:  $13/15 = 86,7\%$

Valor preditivo negativo:  $30/35 = 85,7\%$

---

Figura 23 - Critério 1

---

		Método de absorção atômica		
		R	A ou NC	Total
Método	R	18	6	24
Colorimétrico	A ou Nc	0	26	26
Total		18	32	50

A: absortivo; R: renal; Nc: Não classificado.

Sensibilidade:  $18/18 = 100\%$       Especificidade:  $26/32 = 81,3\%$

Valor preditivo positivo:  $18/24 = 75\%$

Valor preditivo negativo:  $26/26 = 100\%$

---

Figura 24 - Critério 2

---

		Método de absorção atômica		
		Nc	A ou R	Total
Método	Nc	10	1	11
Colorimétrico	A ou R	4	35	39
Total		14	36	50

---

A: absortivo; R: renal; Nc: Não classificado.

Sensibilidade:  $10/14 = 71,4\%$       Especificidade:  $35/36 = 97,2\%$

Valor preditivo positivo:  $10/11 = 90,9\%$

Valor preditivo negativo:  $35/39 = 89,7\%$

---

Figura 25 - Critério 3

A sensibilidade foi calculada pela proporção entre os indivíduos com teste positivo para determinada categoria clínica e a totalidade dos indivíduos classificados nessa categoria; a especificidade, pela proporção entre os indivíduos com teste negativo sem determinada categoria clínica e a totalidade dos indivíduos sem essa categoria.

Na análise das duas classificações, observou-se que os dois métodos discordaram em 9 oportunidades, ao proporcionarem elementos para o diagnóstico de alguma categoria através do teste de sobrecarga oral de cálcio (Figura 22). Através do método colorimétrico foram classificados como falsos positivos 6 (67%) pacientes na categoria renal; nestes, o diagnóstico pela absorção atômica

ca foi de categoria absortiva (4 casos) e não classifica-  
da (2 casos). Dois casos classificados como absortivos  
pela colorimetria foram enquadrados na categoria não  
classificada, pela absorção atômica; e em um caso, o  
diagnóstico foi categoria não classificada e absortiva,  
respectivamente. Conseqüentemente, os casos falsos nega-  
tivos foram 5 pacientes na categoria absortiva, nenhum na  
renal e um caso na não classificada.

## 5 DISCUSSÃO

A abordagem do paciente com litíase do trato urinário, em nosso meio, ainda está restrita ao atendimento da cólica renal aguda em unidades de emergência. O diagnóstico etiológico, através de investigação sistematizada de doenças e anormalidades bioquímicas associadas à litíase, não é realizado ou é feito de forma incompleta.

Mais de dois terços dos pacientes revelam alteração metabólica etiológicamente relacionada à litíase, sendo a hipercalciúria idiopática e a hiperuricosúria as mais frequentes e passíveis de tratamento específico (Coe & Kavalach, 1974; Pak, 1982; Schor et alii, 1983).

O delineamento experimental da primeira etapa deste trabalho foi constituído pelo estudo de prevalência, transversal e não controlado, quando foram selecionados pacientes com litíase calcária associada à hipercalciúria idiopática, através de um protocolo ambulatorial de investigação metabólica.

A necessidade de se utilizar protocolo de avaliação metabólica é enfatizada, há vários anos, por diversos autores, pois possibilita a classificação etiológica da litíase, permitindo manejo terapêutico mais racional e adequado (Drach et alii, 1979; Pak et alii, 1980; Schor et alii, 1983). Quando esta abordagem diagnóstica é aplicada a uma população de litiásicos, a hipercalciúria idiopática tem sido a alteração patogênica prevalente (Santos, 1985; Zanchetta, 1986; Giugliani et alii, 1988; Coe & Parks, 1988).

O estudo metabólico da litíase renal pode ser realizado a nível ambulatorial, pois não envolve instrumentação sofisticada e proporciona a vantagem de se poder avaliar a influência dos fatores ambientais de risco para a formação de cálculos. Pak et alii (1978), comparando o protocolo ambulatorial com a mesma avaliação em pacientes internados que se submeteram a dietas balanceadas, encontraram resultados superponíveis na classificação dos distúrbios litogênicos e enfatizaram a maior praticidade e o menor custo da primeira abordagem.

O protocolo de avaliação metabólica que utilizamos baseou-se em trabalhos anteriores (Schor et alii, 1983), não diferindo da metodologia empregada em outros centros de investigação (Pak et alii, 1980; Coe & Parks, 1988). A parte inicial do protocolo consistiu de história clínica e diagnóstico radiológico, tendo, posteriormente,

a avaliação sido centralizada nas determinações bioquímicas seriadas.

O diagnóstico de urolitíase calcária foi estabelecido por radiografia simples de abdômen, urografia excretora e/ou ultrassonografia, quando o cálculo não era eliminado. Segundo Hill et alii (1985), a urografia excretora tem sensibilidade de 85% e especificidade de 100% para o diagnóstico de localização dos cálculos de cálcio. Na maior parte dos casos, entretanto, a realização do Rx simples, com preparo intestinal adequado, é suficiente para este diagnóstico, evitando-se a utilização de meios de contraste. A ultrassonografia, usada mais recentemente, é método alternativo adequado e eventualmente complementar da radiografia simples ou da urografia, principalmente no estudo de cálculos radiotranslúcidos.

Através da história clínica obtiveram-se dados epidemiológicos, evolução clínica, morbidade da doença e hábitos alimentares dos pacientes litiásicos. Vários pesquisadores ressaltaram a importância destes aspectos na anamnese da litíase renal (Insogna & Broadus, 1987; Coe & Parks, 1988).

A nefrolitíase calcária predomina em indivíduos jovens, do sexo masculino, brancos, na fase mais produtiva de vida. Como indicado na Tabela 2, em nossa amostra de 50 pacientes com cálculos de cálcio, a média de idade foi de  $36 \pm 11$  anos, sendo 66% homens e 96% de cor bran-

ca, dados semelhantes aos da literatura (Johnson et alii, 1979; Pak et alii, 1980).

A distribuição do grupo-controle em relação a estas variáveis foi semelhante, não havendo diferença estatística quanto a idade, sexo, cor, peso corporal e nível de função renal. A maior proporção de mulheres, neste grupo, não deve ter interferido na avaliação comparativa com os pacientes litiásicos, pois a análise estatística não evidenciou diferença significativa na distribuição dos sexos. Estes dados validaram a amostra de indivíduos normais para as múltiplas comparações dos parâmetros bioquímicos com o grupo litiásico, e também para a determinação dos valores de referência dos índices empregados para o diagnóstico diferencial da hipercalciúria idiopática.

Um dos fatores de risco para a formação de cálculos de cálcio é a existência de litíase calcária na história familiar (Stewart & Broadus, 1981; Thornbury & Parker, 1982). Coe et alii (1978), estudando os familiares de nove pacientes com hipercalciúria idiopática, encontraram prevalência de litíase e de hipercalciúria em 43% deles, sugerindo, como base genética da doença, uma herança autossômica dominante. Em nossa amostra, 27 pacientes (54%) apresentavam história familiar de cálculos urinários, mas não se caracterizou o tipo de cálculo nem se investigou a ocorrência de hipercalciúria em familia-

res, por não constituírem objetivos desta pesquisa.

As características clínicas da doença litiásica foram avaliadas a partir de quatro critérios: número de cálculos formados no último ano, número total de cálculos formados ou eliminados, e internações e cirurgias em cada episódio de passagem de cálculo. Alguns autores definem o grau de "atividade metabólica" da litíase pela comprovação clínica ou radiológica de formação de novos cálculos no último ano, ou pelo crescimento dos cálculos já existentes no mesmo período. A "atividade cirúrgica" seria a necessidade de qualquer procedimento cirúrgico em função do tempo (Coe, 1978; Insogna & Broadus, 1987).

Em nossa amostra, o número médio de cálculos, no último ano, e o total de cálculos formados, por paciente, foram de  $2,06 \pm 3,07$  e  $1,52 \pm 1,73$ , respectivamente, como se pode observar na Tabela 3. Setenta por cento dos pacientes necessitaram de hospitalização e 52% foram submetidos a algum tipo de procedimento cirúrgico.

Numa série de 565 pacientes com hipercalciúria idiopática descrita por Coe & Parks (1988), o número total de cálculos/paciente/ano foi de 2,32, próximo do valor obtido em nosso estudo. Por outro lado, Laerum (1983) relatou frequência mais elevada, de 3 a 4 episódios de cálculo/paciente/ano, mas em seu estudo foram incluídos pacientes não selecionados e casos de litíase recorrente de qualquer etiologia, o que pode explicar a maior taxa



de formação de cálculos. Em relação aos demais critérios, este autor verificou que 78% dos pacientes foram hospitalizados e 45% submetidos a procedimentos cirúrgicos, frequência semelhante à que encontramos, e que evidencia elevada taxa de morbidade. Existem diferenças, na literatura, em relação a estas variáveis, que provavelmente se devem aos critérios de indicação de hospitalização e de conduta cirúrgica, próprios de cada centro de litíase renal.

Diferentemente de outros autores, não observamos maior severidade da nefrolitíase nos pacientes com hipercalcúria associada a hiperuricemia, hiperuricosúria e hiperoxalúria. Este achado pode se dever ao número pequeno de pacientes em cada subgrupo, já que diversos centros têm observado maior severidade da atividade litiásica quando existe mais de uma alteração metabólica envolvida.

A infecção do trato urinário está frequentemente associada à litíase, sendo encontrada em 18% dos nossos pacientes (cinco homens e quatro mulheres) no momento da avaliação.

A prevalência da infecção como complicação da litíase em pacientes hipercalcêmicos é maior em mulheres (Coe & Parks, 1988). A maior frequência do sexo masculino, em nossa amostra, deve relacionar-se à idade mais elevada destes cinco pacientes, que variou de 60 a 75

anos. Nestes casos, a infecção poderia ser secundária a outras patologias, como hipertrofia de próstata. Entretanto, o número reduzido de pacientes impede a avaliação mais precisa deste achado.

A dieta constitui fator de risco para a formação de cálculos renais, por influenciar marcadamente a excreção urinária de cálcio, ácido úrico, fósforo, sódio e oxalato (Brockis et alii, 1982; Goldfarb, 1988). Desta forma, muitos autores destacam a importância da história dietética na avaliação de pacientes portadores de litíase calcária, principalmente em relação aos hábitos alimentares e ao conteúdo dos alimentos. A pesquisa dos hábitos alimentares pode revelar distorções da dieta, diretamente relacionadas ao processo litogênico, como consumo excessivo de proteína animal, derivados lácteos e sódio. Igualmente, o conhecimento do conteúdo da dieta permite a correta interpretação dos exames laboratoriais, principalmente dos níveis de calciúria, uricosúria, fosfatúria e oxalúria (Insogna & Broadus, 1987).

O padrão alimentar pode determinar picos de supersaturação na urina e maior risco de precipitação de cristais. A sobrecarga de alimentos contendo grande quantidade de cálcio ou purinas pode determinar aumento significativo na excreção de cálcio, ácido úrico e fósforo (Phang et alii, 1968; Broadus et alii, 1978; Veronese et alii, 1988).

Em nosso protocolo, a avaliação da dieta foi realizada por uma nutricionista, através de anamnese alimentar, com o objetivo de detectar possíveis excessos e, também, estimar o conteúdo de cálcio ingerido diariamente. Avaliando desjejum, almoço, lanche, jantar e adicionais, a média da ingesta de cálcio foi de 800mg por dia, considerando grupo-controle e pacientes litiásicos.

Esta metodologia, no entanto, é passível de críticas. O inquérito alimentar constitui método qualitativo pouco preciso para estimativa de elementos específicos da dieta. Outros métodos, denominados quantitativos, como questionários de frequência ou registro alimentar através de pesos e medidas, permitem estimativa mais acurada do teor de cálcio da dieta (Angus et alii, 1989). Entretanto, o processo de aferição é muito lento nas determinações quantitativas, exigindo tempo, equipe especializada e análise de poucos indivíduos. Tais características os tornam impraticáveis na rotina de ambulatórios clínicos ou em estudos epidemiológicos.

A investigação laboratorial foi efetuada na dieta habitual dos pacientes e controles, preferentemente nos dias de semana, para evitar variações alimentares próprias do final de semana. Vários autores (Drach et alii, 1979; Schor et alii, 1983; Andriolo, 1984; Coe & Parks, 1988) sustentam que a avaliação metabólica da litíase deve ocorrer sem modificações do hábito alimentar,

possibilitando análise bioquímica em condições próximas às que o indivíduo normalmente está exposto no processo de formação de cálculos.

A coleta de pelo menos três amostras de urina de 24 horas, em dias não consecutivos, é necessária em função da variabilidade da excreção diária de cálcio, ácido úrico, fósforo e oxalato (Pak et alii, 1980; Coe & Parks, 1988). Talvez fosse importante maior número de determinações, que viabilizariam maior aproximação com os valores médios de cada indivíduo, embora isso não seja utilizado na prática clínica.

Os valores de referência das variáveis analisadas basearam-se nos critérios classicamente aceitos na literatura, pois, para normatizar valores séricos e urinários de cálcio, ácido úrico, fósforo e oxalato, em nosso meio, seria necessário o estudo de grupo-controle mais numeroso. Santos (1985) comentou oportunamente as dificuldades no estabelecimento de critérios de normalidade para estes parâmetros, pois em nosso país existe desigualdade de distribuição das raças, no clima, nas condições socioeconômicas e nos hábitos alimentares. Isto implicaria um estudo multicêntrico brasileiro, que avaliasse amostras populacionais de grande dimensão, efetivamente representando as diversas regiões do país.

A avaliação laboratorial do grupo-controle mostrou níveis séricos e urinários de cálcio dentro dos li-

mites de normalidade. O ácido úrico no sangue também se situou na faixa normal, mas em 9 (30%) controles observou-se hiperuricosúria. A excreção urinária de ácido úrico varia linearmente com a ingesta de purinas, sendo que a administração de uma sobrecarga protéica induz hiperuricosúria em indivíduos normais (Coe et alii, 1976). Astman et alii (1963) e Coe & Kavalach (1974) demonstraram valores de urato urinário superiores a 800mg em 24 horas em cerca de 19% da população normal, sugerindo que o conteúdo de purinas da dieta destes indivíduos é elevado. É provável que isto também ocorra em nosso meio, mas estudos sobre o padrão alimentar no Rio Grande do Sul ainda não foram adequadamente conduzidos.

A oxalúria de 24 horas excedeu a 50mg em três controles, embora em nenhum caso se tenha observado hiperoxalúria absoluta, ou seja, valores acima de 100mg em 24 horas.

O volume urinário de 24 horas do grupo não litíásico foi, em média, menor do que o do grupo litíásico, principalmente em mulheres, conforme a Tabela 5. O volume urinário reduzido é um fator de risco de nefrolitíase, pois promove aumento da saturação de cristalóides, sendo achado muito freqüente em litíásicos (Insogna & Broadus, 1987). A diferença que encontramos provavelmente se deve ao fato de os pacientes portadores de litíase já estarem orientados para maior ingesta de líquidos.

O pH em amostra de urina, aferido após 12 horas de jejum, é um método de rastreamento para avaliar a acidificação tubular renal. O limite de normalidade varia conforme a população estudada (Wrong & Davies, 1959; Pak et alii, 1978; Andriolo, 1984).

Em oito indivíduos do grupo-controle, o pH foi superior a 5,5, sugerindo acidificação urinária inadequada. Três indivíduos deste grupo foram submetidos a sobrecarga com cloreto de amônio, reduzindo o pH abaixo de 5,5 com aumento significativo da excreção de acidez titulável e amônia. Nestes casos, excluímos acidose tubular distal. Nos demais casos, o pH situou-se entre 5,5 e 6,0, o que, na ausência de critério mais específico de acidificação renal anormal, pode refletir apenas variações dentro da faixa de normalidade.

A metodologia de investigação ambulatorial da hiper calciúria difere nos vários centros que estudam pacientes com litíase renal. Os valores estabelecidos por Hodgkinson & Pyrah (1958) para definir hiperexcreção de cálcio são os mais preconizados, pois foram provenientes do estudo de número significativo de indivíduos normais em dieta não restrita em cálcio, considerando as variações próprias do sexo e a constituição física.

Pak et alii (1980) utilizam duas amostras de urina de 24 horas na dieta habitual do paciente, para avaliar a influência dos fatores ambientais, e uma ter-

ceira amostra, após sete dias de dieta restrita em cálcio e sódio, para a definição de hipercalciúria. Zanchetta (1986), em estudo sobre o padrão de excreção de cálcio em adultos normais na Argentina, define a hipercalciúria a partir da média de duas determinações, após sete dias de dieta controlada, contendo 1.200mg de cálcio e restrita em sódio. Nessas condições, o indivíduo estaria em balanço neutro de cálcio, evitando-se variações observadas quando em dieta livre. Broadus et alii (1978) valorizam a calciúria de 24 horas, coletada sob dieta com 1.000mg de cálcio por dia.

Realizamos três calciúrias de 24 horas, em dieta contendo aproximadamente 800mg de cálcio e livre nos demais elementos. Nestas condições, todos os pacientes revelaram valores acima de 300mg (homens), 250mg (mulheres) ou 4mg/kg (ambos os sexos) em pelo menos duas amostras de urina. Em dieta contendo 400mg de cálcio, 100mEq de sódio e 800mg de fósforo, o critério de normalidade estabelecido por Pak et alii (1974) é 200mg/24 horas, semelhante ao que se obteve em nosso grupo-controle (196mg/24 horas). A avaliação de nossos pacientes nesta dieta mostrou que 29 (58%) foram considerados normoexcretadores, e apenas 21 (42%) permaneceram hipercalciúricos. Se o rastreamento de hipercalciúria tivesse sido realizado com base somente na dieta restrita, não seria possível detectar hiperexcreção de cálcio em muitos indivíduos de risco para o desenvolvimento da litíase calcária. Neste

nível de ingesta, muitos pacientes litiásicos apresentaram superposição dos valores de calciúria com os controles (Peacock et alii, 1967; Broadus & Thier, 1979), embora a diferença entre as médias dos grupos se mantivesse significativa, mais elevada no grupo litiásico.

Muitos autores acentuam a importância de controlar a ingesta de sódio na investigação da síndrome hipercalcêmica, devido à influência deste íon na reabsorção tubular proximal de cálcio, aparentemente mais marcada em indivíduos litiásicos (Colussi et alii, 1983; Broadus et alii, 1987; Goldfarb, 1988). O aumento da ingesta de sal acarreta maior excreção de cálcio, podendo-se demonstrar a correlação linear e positiva entre a natriúria e a calciúria em indivíduos normais (Caron et alii, 1985). Em nosso estudo, também se observou esta associação, sendo constatada uma correlação positiva no grupo-controle ( $r=0,66$ ) e também nos pacientes litiásicos ( $r=0,64$ ), conforme as Figura 17 e 18.

Lemann et alii (1979) e McCaron et alii (1981), estudando indivíduos normais, constataram o aumento de apenas 20mg a 60mg na excreção de cálcio, para incrementos de 100mEq a 200mEq no sódio urinário. No trabalho de Muldowney et alii (1982), em pacientes hipercalcêmicos, o aumento de 100mEq na excreção diária de sódio resultou na elevação de 100mg na calciúria, sugerindo que a excreção de cálcio é mais pronunciada em litiásicos, para o



mesmo nível de ingesta de sal.

A excreção renal de sódio em dieta livre foi significativamente mais elevada no grupo hipercalcêmico, em relação aos controles, mas idêntica na ingesta controlada em cálcio (400mg/dia) e sódio (100mEq/dia). A média da calciúria de 24 horas, entretanto, foi maior no grupo hipercalcêmico na ingesta livre e persistiu significativamente mais elevada na ingesta restrita, como mostra a Figura 5.

Tais resultados demonstram que a quantidade de sódio ingerida não deve ter interferido no diagnóstico de hipercalcemia, pois, mesmo sob restrição, a calciúria diferiu significativamente nos dois grupos. Naqueles pacientes que reduziram a calciúria na dieta restrita, entretanto, não se pode excluir que o hábito de ingerir muito sal possa ter contribuído para a hiperexcreção de cálcio observada em dieta livre.

O perfil bioquímico dos pacientes com hipercalcemia idiopática foi caracterizado por valores séricos de cálcio, ácido úrico, fósforo e creatinina que se mantiveram dentro da normalidade. No entanto, observou-se a tendência para valores mais elevados de calcemia e uricemia em relação aos controles, conforme Tabelas 4 e 5. Analisando os níveis de fósforo sérico, verificou-se o oposto, ou seja, a tendência a valores mais baixos. Apesar de se ter encontrado diferença estatística em relação

ao grupo-controle, em todos os pacientes hipercalcêmicos a fosfatemia foi normal. Outros autores não registraram diferença nos níveis séricos de fósforo entre hipercalcêmicos e controles (Kaplan et alii, 1979; Barilla et alii, 1979; Coe et alii, 1982), considerando pouco provável a hipótese da perda tubular de fosfato como causa primária da hipercalcemia.

Coe & Parks (1988), estudando 565 pacientes com hipercalcemia idiopática, também observaram níveis sanguíneos normais de cálcio, fósforo e ácido úrico e a função renal preservada em todos os casos. Em comparação com indivíduos normais, a média de calcemia e uricemia foi igualmente maior, e a fosfatemia mais baixa, em padrão semelhante ao que foram descritos nos resultados do presente trabalho.

A média do cálcio sérico de jejum, no grupo litíase, foi de  $9,5 \pm 0,8$  mg/dl, conforme o esperado em pacientes portadores de hipercalcemia idiopática, mas detectou-se hipercalcemia em dois casos, quando o método de dosagem foi a absorção atômica, e em outros quatro pacientes quando a técnica colorimétrica foi utilizada. Comparando os valores da calcemia nos dois métodos, constatou-se que as dosagens pela colorimetria não foram reprodutíveis, isto é, nestes quatro pacientes o cálcio sérico foi normal na absorção atômica. Entretanto, para não se incorrer no risco de incluir pacientes com hipercal-

ciúria secundária na amostra de idiopáticos, esses pacientes também foram investigados, para afastar hiperparatireoidismo primário.

Nos seis pacientes, o estudo radiológico simples, para pesquisa de reabsorção subperiosteal, foi negativo, e os níveis de fósforo sérico, transporte máximo de fosfato e paratormônio sérico (fragmentos carboxi e amino terminal), estavam dentro da normalidade, como mostra a Tabela 9. Adicionalmente, a nova dosagem de cálcio sérico por absorção atômica, realizada no Laboratório Fleury, de São Paulo, foi normal em todos os seis casos. Com base nestes critérios, excluiu-se definitivamente a possibilidade de hiperparatireoidismo primário nesse grupo de pacientes.

A espectrofotometria de absorção atômica foi utilizada para a dosagem de cálcio no soro e na urina. A absorção atômica é considerada a técnica de referência pela literatura, em função de sua excelente precisão, linearidade e recuperação analítica, sendo o método adotado pela maioria dos trabalhos publicados (Pak et alii, 1975; Broadus et alii, 1978; Coe et alii, 1982; Farrell, 1984; Andriolo, 1984; Santos, 1985; Zanchetta, 1986). Entretanto, sua aplicação está muito restrita em nosso meio, pelo alto custo de aquisição e manutenção do equipamento.

A determinação de cálcio total no sangue e na urina pode ser efetuada por outras técnicas laborato-

riais, e em nosso meio a colorimetria ainda é o método mais empregado. Embora seja método de boa precisão e recuperação analítica, dispõe de estreita faixa de linearidade, exigindo com frequência várias diluições e redosagem das amostras (Gowans & Fraser, 1986).

Há fatores de erro que podem diminuir a acurácia do método colorimétrico, e o mais importante é a interferência de contaminantes. A vidraria utilizada no processo de dosagem pode ser fonte de cálcio, assim como este íon pode aderir à parede do vidro, alterando a concentração de cálcio a ser mensurada. A recomendação da literatura, neste sentido, é a que empregamos em nossa metodologia, ou seja, utilizar tubos de ensaio, frascos de reagentes e pontas de pipeta de material plástico descartável ou previamente tratado com ácido clorídrico 0,1N (Anino & Giese, 1978).

A dosagem de cálcio na urina, por este método, exige a acidificação da amostra com ácido clorídrico 1N, para impedir a precipitação dos sais de cálcio, que, se ocorresse, poderia fornecer resultados falsamente baixos. Alguns autores, estudando o comportamento da concentração urinária de cálcio em amostras acidificadas, obtiveram resultados semelhantes nas duas condições (Machado et alii, 1986). Entretanto, a padronização da coleta de urina em ácido parece ser de consenso na literatura (Anino & Giese, 1978).

O estudo comparativo das técnicas mostrou correlação positiva e forte para cálcio na urina ( $r=0,85$ ), (Figura 19), em acordo com a experiência de outros autores. Figueiredo et alii (1985) encontraram excelente correlação entre absorção atômica e colorimetria ( $r=0,99$ ) para dosagem de cálcio em urina não acidificada, comprovando que é técnica adequada para a medida de calciúria. Da mesma forma, Gowans & Fraser (1986) demonstraram inexistir vantagem significativa no uso da absorção atômica sobre os outros métodos quando se dosa o cálcio na urina.

No que diz respeito ao cálcio sérico, a situação é diferente, pois há referências, na literatura, sobre a superioridade da absorção atômica para dosagem de cálcio sérico ou plasmático (Tietz, 1979; Farrell, 1984). Isso também pode ser observado em nosso trabalho, onde a comparação dos métodos nas medidas de calcemia mostrou correlação fraca ( $r=0,27$ ), conforme indicado na Figura 20.

O coeficiente de variação intra-ensaio da absorção atômica que obtivemos em soro controle (1,2%) não diferiu dos valores descritos na literatura, confirmando a elevada precisão da técnica. No método colorimétrico, os coeficientes de variação intra-ensaio (6,4%) e inter-ensaio (5,9%) também ocorreram dentro do esperado. Entretanto, na observação de outros autores, a variabilidade deste método no mesmo ensaio é menor, de 0,4% a 4,7%, em-

bora semelhante na análise em ensaios diferentes (Farrell, 1984; Gowans & Fraser, 1986).

Procedemos ao estudo da sensibilidade e da especificidade do método colorimétrico para a discriminação dos subgrupos hipercalcêmicos durante o teste de sobrecarga de cálcio, em relação à absorção atômica, considerado o padrão-ouro. Os resultados desta análise mostraram que o método colorimétrico diagnosticou todos os casos de hipercalcemia renal, mas como a especificidade do método foi menor para essa categoria clínica, o número de casos falso-positivos aumentou. Nem todos os casos de hipercalcemia absorptiva e não classificada foram detectados pelo método-teste, em função da menor sensibilidade da colorimetria para estas categorias. Entretanto, quando estes diagnósticos foram estabelecidos, apenas 3 casos foram falso-positivos, traduzindo maior especificidade para as duas condições clínicas.

A partir do valor preditivo positivo da categoria renal (75%), observou-se que, se o método-teste for positivo nessa situação, 25% dos casos não apresentarão a condição clínica em estudo, mas se o teste for negativo, o diagnóstico será correto em 100% dos pacientes.

Com base nestes dados, pode-se concluir que, para a medida de cálcio no soro, a absorção atômica é o método mais preciso, devendo ser considerado como técnica de referência. Para melhorar a acurácia da técnica colo-

dendo a 38% dos pacientes. A freqüência de hiperuricosúria em pacientes com hipercalciúria idiopática varia na literatura. Na série de Zanchetta (1986) esta anormalidade metabólica esteve presente em 13% dos pacientes hipercalciúricos, e, no estudo de Schor et alii (1983), 22% dos casos apresentaram hiperuricosúria associada. Em relação à nefrolitíase do cálcio, independente da etiologia, este distúrbio acometeu 25% dos pacientes, na descrição de Coe & Parks (1988), e 10% a 40% no relato de Pak (1988), caracterizando pacientes com alterações metabólicas mistas.

A associação de hiperuricosúria na litíase renal calcária tem sido bastante salientada na literatura, em função da inter-relação físico-química entre os cristais de ácido úrico e oxalato de cálcio no processo de formação de cálculos. Em função da correspondência estrutural entre as superfícies destes cristais, o ácido úrico atua como núcleo onde se depositam os sais de cálcio, fenômeno denominado nucleação heterogêna (Lonsdale, 1968). É importante salientar, também, que os microcristais de urato de sódio interferem na concentração urinária de macromoléculas, como os glicosaminoglicanos, que inibem a cristalização de oxalato de cálcio (Pak et alii, 1978; Felström et alii, 1982). A normalização da uricosúria reduz substancialmente a formação dos cálculos de oxalato de cálcio (Coe, 1977), o que demonstra a importância do tratamento deste distúrbio também na síndrome hipercal-

ciúrica.

Significativa parcela de indivíduos com litíase idiopática apresenta volume urinário diminuído (Pak, 1988; Smith, 1990). Em nosso estudo, o volume urinário de 24 horas foi significativamente maior no grupo litiásico. Este achado provavelmente se deve a que a maioria dos pacientes calculosos, por orientação médica ou não, passam a ingerir mais líquidos após o diagnóstico da litíase.

Não existem estudos prospectivos com tempo de seguimento suficiente para avaliar o efeito isolado da hiperhidratação na taxa de recorrência de cálculos de oxalato de cálcio. Entretanto, Pak et alii (1980) demonstraram, em litiásicos, que o aumento da ingesta hídrica determina redução da supersaturação urinária, elevando o produto de formação e atividade para oxalato de cálcio e bruxita. Outros autores também enfatizaram a importância da manutenção do alto débito urinário como medida coadjuvante no tratamento da litíase renal (Smith et alii, 1978; Broadus & Thier, 1979; Coe & Parks, 1988).

O pH em amostra de urina de jejum foi utilizado como teste de rastreamento para alterações de acidificação urinária. O diagnóstico de acidose tubular renal distal (tipo I) é efetuado quando o pH urinário é alcalino, na presença de acidose metabólica sistêmica, demonstrando incapacidade do túbulo distal para estabelecer o gradiente adequado de íons hidrogênio entre a urina e o sangue.



Quando o pH é superior a 5,5 ou 6,0, a formação de acidez titulável diminui, e a amônia é menos excretada sob a forma de íon amônio, havendo retenção de prótons. Isto determina acidose metabólica hiperclorêmica, hipocitratúria, diminuição da reabsorção tubular de cálcio e aumento da dissociação de fosfato, com conseqüente formação de cálculos de fosfato de cálcio (Coe & Parks, 1988). Alguns pacientes apresentam uma forma incompleta de acidose tubular distal, já que o pH da urina é alcalino mas não há acidose metabólica associada (Wrong & Davies, 1959).

O limite de pH para caracterizar defeito na acidificação urinária varia, na literatura. Embora muitos autores mantenham o valor de 5,3 ou 5,5 (Wrong & Davies, 1959; Schor et alii, 1983; Insogna & Broadus, 1987; Smith, 1988), a avaliação do pH após jejum de 12 horas, em indivíduos normais, mostrou, em outros estudos, valores mais elevados, como 6,5 (Andriolo, 1984) e 6,8 (Pak et alii, 1978).

Buckalew et alii (1974) sugeriram que pacientes como hipercalciúria de longa data poderiam desenvolver secundariamente acidose tubular renal e nefrocalcinose. Alguns autores observaram elevada incidência de defeitos na acidificação urinária em pacientes hipercalciúricos cujo distúrbio básico era perda tubular primária de cálcio (Nurahara et alii, 1989). Outros autores (Surian et alii, 1987), entretanto, não encontraram diferença na in-

cidência de acidose tubular renal em pacientes hipercalcêmicos, normocalcêmicos e litiásicos de qualquer outra etiologia. Naqueles pacientes em que foram identificadas anormalidades na acidificação, este achado não estava relacionado a nenhum distúrbio específico do metabolismo do cálcio, como costuma ocorrer em patologias como uropatia obstrutiva e pielonefrites.

Em nossa amostra de pacientes hipercalcêmicos, 24 (48%) apresentaram pH urinário superior a 5,5, após jejum de 12 horas. Em todos os casos, a reserva alcalina e o cloreto séricos estavam normais. Para a exclusão de acidose tubular distal como causa da hipercalcemia, empregou-se o teste de sobrecarga curto de cloreto de amônio (Wrong & Davies, 1959). Esta prova é classicamente utilizada na literatura para demonstrar a incapacidade do indivíduo para acidificar a urina quando lhe é administrada uma carga ácida exógena (D'Angelo et alii, 1976; Cintron-Nadal et alii, 1977; Coe & Parks, 1988). Outros autores empregam o teste prolongado, em que a sobrecarga é dada em 3 a 5 dias (Elkinton et alii, 1960), o que parece desnecessário e pouco tolerado pelos pacientes.

Os nove pacientes que se submeteram à prova reduziram o pH abaixo de 5,5 até a quarta hora da sobrecarga, aumentando a excreção de acidez titulável e amônia em níveis semelhantes aos do grupo-controle, conforme a Tabela 8 e a Figura 8. Nos demais treze pacientes, a acido-

se tubular renal foi excluída pela ausência de critérios clínicos compatíveis, como acidose metabólica hiperclorêmica, nefrocalcinose e osteomalácia. Entretanto, não é possível, somente pelo quadro clínico, descartar a possibilidade de tais pacientes serem portadores da forma incompleta de acidose tubular, ou mesmo de defeitos parciais na acidificação urinária.

Após a exclusão das causas secundárias de hiper calciúria, procurou-se estabelecer o diagnóstico da forma idiopática avaliando a excreção de cálcio em urina de jejum e após sobrecarga com 1.000mg de cálcio oral, para o diagnóstico da hiper calciúria absorptiva e renal.

A distinção das alterações fisiopatológicas na hiper calciúria idiopática é motivo de ampla discussão na literatura. Para alguns autores não há sentido em subdividi-la como recomenda Pak et alii (1975), pois a etiopatogenia mais provável seria o excesso de produção de dihidroxivitamina D3, não autônomo, determinando maior absorção intestinal ou maior perda renal de cálcio, em função do conteúdo de cálcio da dieta (Broadus et alii, 1984; Coe & Parks, 1988).

Entretanto, Pak (1988) sustenta que a maior parte dos pacientes tem hiperabsorção intestinal e perda renal de cálcio como formas primárias e independentes de hiper calciúria. Naqueles pacientes não classificados pelo teste de sobrecarga oral de cálcio (15% a 25%), os meca-

nismos etiológicos mais prováveis seriam perda renal de fósforo, excesso primário de  $1,25(OH)2D3$  ou distúrbios mistos a nível de túbulo renal.

O teste de sobrecarga oral de cálcio constitui técnica simples e de baixo custo, podendo ser aplicada de forma ambulatorial. A avaliação do aumento da absorção intestinal de cálcio por técnicas convencionais (Nassim & Higgins, 1965; Caniggia et alii, 1965; Pak et alii, 1974; Duncombe et alii, 1984) é um procedimento complexo e dispendioso, implicando necessariamente a hospitalização dos pacientes. Estudos de depuração renal para evidenciar a perda tubular de cálcio, além de trabalhosos, podem levar a resultados inconclusivos (Peacock & Nordin, 1968). O sal de cálcio utilizado para a sobrecarga durante o teste não é fator importante, uma vez que a taxa de absorção intestinal de gluconato, carbonato, acetato, lactato e mesmo do leite é semelhante em indivíduos normais (Sheikh, 1987). Utilizou-se o lactogluconato de cálcio (Calcium Sandoz F), de acordo com o protocolo original de Pak et alii (1975).

A excreção urinária de cálcio em relação à creatinina, em jejum de 12 horas e após sobrecarga com 1.000mg de cálcio oral, constitui uma medida indireta da reabsorção tubular de cálcio e da absorção fracional do íon no intestino. A dosagem do cálcio sérico, nas duas condições, informa sobre o estado funcional das parati-

reóides. Através da ação do paratormônio e da dihidroxivitamina D<sub>3</sub>, haverá mobilização do "pool" de cálcio em função do balanço metabólico prévio do indivíduo, determinando diferentes níveis de excreção de cálcio. O teste de sobrecarga de cálcio reflete a atuação destes mecanismos que, através da absorção intestinal e/ou da perda tubular anormais, determinam a síndrome hipercalcêmica.

Conforme anteriormente referido, não se modificou a dieta dos pacientes antes da realização da prova, alterando o protocolo original de Pak et alii (1975). Outros autores já haviam proposto a avaliação dos pacientes em condições metabólicas habituais (Drach et alii, 1979; Schor et alii, 1983; Andriolo, 1984). Broadus et alii (1978) compararam os resultados do teste em dieta restrita (400mg/dia) e não restrita (1.000mg/dia) em cálcio, observando-se melhor correlação entre a resposta calcêmica e calcêmica com a absorção fracional isotópica de cálcio na ingesta de maior quantidade de cálcio, mais próxima da dieta usual dos pacientes.

O aumento da absorção intestinal de cálcio parece ser mecanismo comum a todos os subtipos de hipercalcemia idiopática (Kaplan et alii, 1977). Se a avaliação da calcemia for efetuada em dieta pobre de cálcio, o componente hiperabsortivo será corrigido em muitos pacientes, selecionando casos de hipercalcemia renal e induzindo resultados falso-negativos em cerca de 33% dos

pacientes (Bordier et alii, 1977; Broadus et alii, 1978).

Em trabalho anterior, Veronese et alii (1990), empregando o teste de sobrecarga de cálcio em dietas com diferentes quantidades de cálcio, observaram que, na ingestão restrita (400mg/dia), a resposta calciúrica à sobrecarga foi significativamente menor do que na dieta livre. Nos indivíduos normais, esse incremento na calciúria foi semelhante nas duas dietas. A excreção de cálcio em 24 horas e em urina de jejum, após 8 dias de dieta com 400mg de cálcio e 100mEq de sódio, foi significativamente mais elevada nos pacientes com hipercalciúria renal, em relação ao grupo absorptivo e não classificado. Comparando a classificação dos subgrupos nas duas dietas, constatou-se que, após a restrição de cálcio houve redução significativa no número de pacientes com hipercalciúria absorptiva, 36% para 10%. A classificação de hipercalciúria renal não se alterou substancialmente, 36% para 24%. O aumento do número de casos não classificados pelo teste sob restrição de cálcio (28% para 66%) demonstra que em 38% dos pacientes os resultados foram falso-negativos, isto é, não foi possível caracterizar a hiperabsorção de cálcio em cerca de um terço dos pacientes. Esses achados estão em acordo com os trabalhos anteriormente citados (Bordier et alii, 1977; Broadus et alii, 1978).

A excreção de cálcio é influenciada por diversos fatores individuais e ambientais, e cada população

está exposta a diferentes condições socioeconômicas, climáticas e alimentares. Conseqüentemente, a relação cálcio/creatinina na urina é um índice que não tem valor universal, devendo ser determinado para cada amostra populacional. Quanto maior for essa amostra, mais representativo será o índice adotado para a classificação da hipercalciúria idopática.

Para validar os índices da prova de sobrecarga, estudaram-se inicialmente 30 indivíduos adultos não litiásicos em dieta habitual (Tabela 10). O cálcio sérico de jejum e após a sobrecarga de cálcio foi normal, sugerindo interação eficaz entre paratormônio,  $1,25(OH)2D3$  e taxa de absorção intestinal. A excreção de cálcio após a sobrecarga aumentou significativamente, refletindo maior filtração glomerular de cálcio em função da maior fração absorvida pelo intestino. A elevação da creatinina não foi significativa no segundo período, conforme o esperado. Os índices de excreção de cálcio/creatinina, no jejum (0,11) e após a sobrecarga de cálcio (0,21), constituíram os valores de referência para o estudo da nossa população de litiásicos. Em dieta restrita, a variabilidade destes índices foi maior, elevando o limite de normalidade para 0,14 e 0,25 respectivamente (Veronese et alii, 1990). Estes resultados diferem dos índices estabelecidos por Pak et alii (1975), que, em dieta restrita, obtiveram 0,11mg de cálcio/mg de creatinina e 0,20mg de cálcio/mg de creatinina nos dois períodos do teste.

Os valores de Pak, obtidos sob dieta restrita em cálcio, estão muito próximos dos encontrados em nosso trabalho em dieta habitual, o que reforça as diferenças populacionais anteriormente citadas. Entretanto, deve-se considerar a possibilidade de o conteúdo de cálcio, em nossa dieta, ter sido superestimado, uma vez que a anamnese alimentar é um método qualitativo de aferição muito impreciso. Adicionalmente, metade do grupo de referência foi constituído por mulheres, que sabidamente ingerem menos cálcio na dieta (Zanchetta, 1986).

Assim como Pak et alii (1975), os resultados do teste de sobrecarga, no presente trabalho, expressam-se em miligramas de cálcio por miligrama de creatinina. Broadus et alii (1978), entretanto, relacionaram a excreção de cálcio à taxa de filtração glomerular, pois em sua série a distinção entre o subgrupo renal e o absortivo, quando os resultados ocorreram em função da excreção de creatinina, não foi precisa. Não parece que este dado interfira na classificação da hipercalciúria idiopática, e ambas as formas de expressão são igualmente utilizadas na literatura (Coe et alii, 1982; Vontobel et alii, 1982; Lien & Keane, 1983; Heller et alii, 1984; Rapado et alii, 1985; Minisola et alii, 1985; Messa et alii, 1987).

Andriolo (1984), avaliando 30 indivíduos normais em dieta habitual, determinou como limite de normalidade, para a excreção de cálcio em jejum 0,10mg/100ml



de filtrado glomerular e após a sobrecarga 0,27mg/100ml de filtrado glomerular. O índice obtido por Zancheta (1986) em urina de jejum foi 0,11mg/100ml de filtrado glomerular, a partir da avaliação de 32 indivíduos não litiásicos. Caron et alii (1985) estudaram indivíduos normais em dieta sem derivados lácteos, encontrando 0,10mg de cálcio/mg de creatinina no jejum e 0,18mg de cálcio/mg de creatinina na urina de sobrecarga, valores próximos aos descritos por Pak et alii (1975). Alkobi et alii (1985), avaliando uma população de israelitas pela mesma metodologia, relataram maior variabilidade na excreção de cálcio, com índices de 0,15mg de cálcio/mg de creatinina no jejum e 0,52mg de cálcio/mg de creatinina após a sobrecarga. O mesmo grupo observou que a excreção de cálcio de jejum em dieta habitual foi 0,16mg de cálcio/mg de creatinina.

Pelo que anteriormente se expôs, pode-se concluir que os índices de excreção cálcio/creatinina variam em função das características de cada população. Em um país das dimensões do Brasil, torna-se necessário determinar valores próprios para cada região, devido à desigualdade de condições socioeconômicas, climáticas e alimentares.

Associada à prova de sobrecarga de cálcio, a calciúria de 24 horas na vigência da dieta restrita em cálcio permite a distinção das duas formas de hipercal-

ciúria absorptiva (Tipo I e Tipo II) (Pak, 1979). Assim, o teste de tolerância ao cálcio classificou 8 (16%) pacientes em hipercalcúria absorptiva do Tipo I, 10 (20%) no Tipo II, 18 (36%) na forma renal e os demais 14 (28%) não foram enquadrados em nenhum tipo pelos critérios adotados, caracterizando o grupo não classificado (Figura 11).

A freqüência das formas idiopáticas de hipercalcúria varia na literatura. Pak (1988) descreve hiperabsorção do Tipo I e II em 20 a 40% dos pacientes, hipercalcúria renal em 5 a 8%, e hipercalcúria não-classificada em 15 a 25%. Comparando estes dados com os nossos resultados, encontra-se um número semelhante de casos de hipercalcúria absorptiva e não-classificada, mas maior número de pacientes com hipercalcúria renal.

Pode-se considerar que, na vigência de dieta normal, alguns pacientes hiperabsorptivos necessitariam de tempo mais prolongado de jejum, superior a 12 horas, para a depuração adequada do cálcio disponível na luz intestinal. A absorção mais lenta do íon manteria suficiente cálcio residual circulante para suprimir a paratireóide e elevar a calciúria do jejum, caracterizando erroneamente uma hipercalcúria renal. Para eliminar este efeito, poderia ter sido administrado, antes do teste, um quelante de cálcio, como fosfato de celulose, ou simplesmente ter sido aumentado o tempo de jejum, até a coleta da urina do primeiro período (Pak & Galosy, 1979). Esta medida, en-

tretanto, poderia reduzir a aderência dos pacientes à preparação adequada para a prova de sobrecarga. Meyer & Hulland (1985) utilizaram fosfato de celulose por quatro dias, antes do teste, em pacientes mantidos em dieta habitual. Repetindo a sobrecarga de cálcio, a frequência do grupo hiperabsortivo se elevou em 28%, em relação ao teste anterior.

Vontobel et alii (1982), baseados na metodologia de Pak, também descreveram maior frequência de hipercalcúria renal (38%) em relação à absorptiva (19%). Drach et alii (1979), aplicando o protocolo de Pak em dieta habitual, obtiveram 33% de absorptivos e 20% de renais. Zancheta (1986), avaliando apenas a excreção de cálcio no jejum, classificou igual número de pacientes nas duas formas (18% e 19%, respectivamente). Santos (1985), estudando 100 pacientes litiásicos no Estado de São Paulo, encontrou 30% dos casos com hiperabsorção intestinal de cálcio e 16% com perda primariamente renal, não considerando pacientes com hipercalcúria marginal. No trabalho de Giugliani (1990) em nosso estado, a hipercalcúria renal foi detectada em 20% dos casos, a hiperabsorção intestinal em apenas 3%, sendo 16% portadores de hipercalcúria não-classificada.

Estas diferenças na prevalência de cada subtipo devem refletir primeiramente variações na metodologia empregada para o diagnóstico diferencial da hipercalcúria,

e também as peculiaridades de cada amostra populacional, conforme anteriormente abordado.

Em relação às características clínicas dos subgrupos, observou-se, na hipercalciúria absortiva, o predomínio do sexo masculino e alta frequência de história familiar de cálculos, sugerindo um componente de hereditariedade. Na forma renal, a distribuição dos sexos foi semelhante, e constatou-se maior prevalência de infecção urinária, mas em homens mais idosos. O grupo com hipercalciúria não-classificada foi constituído basicamente por indivíduos do sexo masculino.

Pak (1979) também descreveu, na hipercalciúria absortiva, maior proporção de homens com elevada incidência de litíase familiar, mas na hipercalciúria renal predominavam mulheres com maior taxa de infecção urinária. Na opinião desse autor, na forma absortiva haveria um fator hereditário, e na renal, um fator adquirido. É provável que haja um componente familiar na hipercalciúria idiopática (Coe et alii, 1979), mas a associação entre infecção e litíase hipercalciúrica, na ausência de cálculo coraliforme, reflete meramente uma complicação clínica decorrente da presença de cálculo no trato urinário ou, mesmo, a existência de outra patologia relacionada à infecção.

Chama a atenção o predomínio absoluto de homens na hipercalciúria não-classificada, dado não disponível

na literatura. É provável que este achado expresse simplesmente a maior incidência de litíase do cálcio idiopática em indivíduos do sexo masculino, de cor branca, e a alta prevalência de hipercalciúria observada nestes pacientes.

Alguns autores sugerem que a hipercalciúria absortiva teria maior morbidade do que a forma renal, com maior taxa de cólicas nefréticas e eliminação de cálculos (Méjevand & Chollet, 1982). Entretanto, no estudo de Pak et alii (1980), pacientes com hipercalciúria renal apresentaram maior número de eliminação de cálculos do que os absortivos, mas esta diferença não foi significativa. Não se realizou esta comparação entre os subgrupos hipercalciúricos pela dificuldade em controlar os efeitos de morbidade das outras alterações metabólicas associadas. Além disso, o número reduzido de pacientes em cada subgrupo metabólico inviabilizaria o modelo matemático na análise estatística.

Não se encontrou diferença significativa na excreção renal de ácido úrico, oxalato, pH e volume urinário de 24 horas entre os grupos absortivo, renal e não-classificado, conforme indicado na Figura 14. A média da uricosúria situou-se acima da normalidade nos três subgrupos, sendo mais elevada no não classificado. O ácido úrico sérico foi, em média, mais elevado neste grupo, sendo a única variável com significância estatística.

Embora estes parâmetros bioquímicos não estejam diretamente envolvidos na fisiopatologia da hipercalciúria idiopática, sua avaliação é de extrema relevância para o diagnóstico e tratamento das alterações metabólicas associadas ao distúrbio básico. É provável que o manejo adequado da hipercalciúria idiopática não tenha o impacto esperado na redução da taxa de formação de cálculos, se as outras anormalidades não forem igualmente corrigidas.

Não encontramos diferença estatística nos níveis séricos de fósforo entre os subgrupos hipercalciúricos. A fosfatemia foi menor, em média, no grupo renal, conforme a Figura 12. Curiosamente, os pacientes com hiperabsorção intestinal de cálcio revelaram níveis mais elevados de fósforo. A fosfatúria de 24 horas foi semelhante em todos os grupos, com valores médios dentro da normalidade, como se pode observar na Figura 14.

Alguns autores sustentam a hipótese de perda renal de fosfato como alteração primária na hipercalciúria idiopática, determinando hipofosfatemia, maior produção de  $1,25(OH)2D3$ , hiperabsorção de cálcio e fósforo e supressão da paratireóide (Shen et alii, 1977; Gray et alii, 1977). Em nossa amostra de pacientes hipercalciúricos, não se detectou hipofosfatemia em nenhum caso. Nos pacientes em que a resposta calciúrica à sobrecarga de cálcio foi compatível com hiperabsorção intestinal, os níveis de fósforo sérico estiveram próximos aos do gru-

po-controle. Em outras séries também não foi demonstrada hipofosfatemia (Kaplan et alii, 1979; Barilla et alii, 1979; Coe et alii, 1982). Embora não se haja avaliado sistematicamente o transporte máximo de fosfato e o estado funcional das paratireóides, julgou-se pouco provável que a perda de fósforo seja o mecanismo primário na fisiopatologia da hiper calciúria.

A participação da vitamina D3 na síndrome hiper calciúrica é indiscutível, mas o mecanismo básico não deve estar relacionado à perda de fósforo e, sim, a um descontrole na taxa de produção deste hormônio (Broadus et alii, 1984). A determinação dos níveis plasmáticos da dihidroxivitamina D3 por radioimunoensaio certamente poderia contribuir para o estudo mais detalhado destes pacientes, mas, no momento, ainda não se dispõe desta tecnologia em nosso meio.

Na prova de sobrecarga de cálcio, a resposta calcêmica é um índice de tolerância ao cálcio exógeno, exigindo adequada homeostasia entre a taxa de absorção intestinal, o paratormônio e a dihidroxivitamina D3 para manutenção de níveis normais de cálcio sérico.

A calcemia de jejum não diferiu entre os subgrupos absorptivo, renal e não classificado, não havendo tendência para níveis mais elevados nos pacientes com hiperabsorção intestinal ou à hipocalcemia, na hiper calciúria renal, como se pode observar na Tabela 14 e Figura

rimétrica, é de fundamental importância remover os fatores contaminantes já mencionados, testar continuamente a estabilidade dos reagentes e manter o mais constante possível a absorvância do branco (Anino & Giese, 1978). Com tais cuidados, é possível utilizar a colorimetria na rotina laboratorial com resultados bastante confiáveis.

A concentração iônica de oxalato e de cálcio na urina, entre outros fatores, determina o produto de atividade e de formação de cálculos cálcicos. Quanto maior for a concentração destes íons, maior serão a saturação urinária e o risco de precipitação de cristais do sistema oxalato de cálcio. A importância do oxalato na físico-química da litíase renal tem sido enfatizada por vários autores (Bogado & Zanchetta, 1988; Coe & Parks, 1988). Em nosso estudo, a excreção urinária de oxalato situou-se abaixo de 100mg/24 horas em 92% dos pacientes, mas em 12 casos (24%), a oxalúria foi marginal, ou seja, entre 51mg e 99mg/24 horas. Embora não se tenham avaliado os fatores físico-químicos, cabe salientar que, nestas concentrações, é possível que o oxalato contribua de forma significativa para a supersaturação urinária, constituindo fator de risco adicional para a formação de cálculos de oxalato de cálcio (Weber et alii, 1979; Pak et alii, 1985).

Encontrou-se elevada prevalência de hiperexcreção de ácido úrico associada à hipercalciúria, correspon-



15. Segundo Pak (1979), na hipercalciúria absorptiva, a calcemia se mantém normal às custas da maior perda renal de cálcio, decorrente da supressão da paratireóide. Na forma renal, o fenômeno é inverso, ou seja, o "escape" tubular de cálcio é compensado pela hiperabsorção secundária e também pela reabsorção osteoclástica, determinadas pela ação do PTH e de calcitriol. É possível que estes mecanismos homeostáticos justifiquem a normocalcemia, na vigência de perda crônica de cálcio pelo rim.

Após a sobrecarga de cálcio, a resposta calcêmica dos grupos absorptivo e renal foi de maior magnitude, em relação aos grupos não classificado e controle. O maior incremento ocorreu no grupo renal (0,6mg/dl), conforme demonstrado na Tabela 14. No estudo de Minisola et alii (1985), a maior elevação do cálcio sérico também sucedeu nos pacientes com a forma renal, mas na série de Broadus et alii (1978) a resposta calcêmica foi mais marcada no grupo absorptivo (0,9mg/dl) e mínima no renal (0,3mg/dl). Neste estudo, quatro pacientes hiperabsorvedores apresentaram hipercalcemia após a sobrecarga.

A determinação da calcemia, isoladamente, não permite efetuar a distinção dos subgrupos hipercalciúricos, mas, associada à calciúria, expressa a tolerância do paciente à sobrecarga aguda de cálcio, semelhante à que se ingere muitas vezes, principalmente, em fins de semana. Pacientes que hiperabsorvem cálcio, conseqüentemente,

devem elevar a calcemia mais rapidamente, inibindo as paratireóides e aumentando a excreção urinária de cálcio de forma compensatória. Na hipercalciúria renal, a resposta calcêmica deve ser discreta, e o estímulo da paratireóide já operante deve manter normal o nível sérico de cálcio através de absorção intestinal mais eficiente.

Nos pacientes que desenvolvem hipercalcemia após a sobrecarga de cálcio, demonstrando intolerância ao cálcio exógeno, é necessário excluir o hiperparitireoidismo primário. O próprio teste de tolerância já constitui medida diagnóstica útil desta patologia, pois a combinação da hipercalcemia e a supressão inapropriada da paratireóide, após a sobrecarga de cálcio, já sugere hiperparatireoidismo (Broadus et alii, 1980). Em nossa amostra, cinco pacientes, três com hipercalciúria renal e dois absorptivos, apresentaram elevação significativa do cálcio sérico no período pós-sobrecarga de cálcio. Entretanto, a avaliação do estado funcional das paratireóides, que se efetuou nestes casos, não mostrou alterações ósseas, redução de fósforo sérico e do transporte máximo de fosfato nem níveis elevados de paratormônio amino e carboxi terminal.

A existência de hipertireoidismo secundário na hipercalciúria idiopática é muito discutida. Na hipercalciúria renal, Pak et alii (1975) atribuíram esta alteração a perda crônica de cálcio, diminuição do cálcio iôni-

co e conseqüente estímulo da paratireóide. Em diversas séries, entretanto, os níveis de paratormônio sérico e de AMP cíclico urinário estavam normais ou mesmo suprimidos em pacientes hipercalciúricos (Burckhardt & Jaeger, 1981; Coe et alli, 1982; Broadus et alii, 1984). Barros et alii (1986), utilizando a dosagem de AMP cíclico total nos dois períodos da prova de sobrecarga de cálcio, não observaram variação significativa desta variável nos pacientes em que o teste diagnosticou hipercalciúria renal. Estes autores sugeriram que ou o paratormônio não estaria envolvido neste casos ou, então, que a sensibilidade da técnica empregada para mensurá-lo seria insuficiente para detectar variações. Em função desta controvérsia, não parece importante incluir a dosagem de AMP cíclico urinário ou mesmo de paratormônio na avaliação sistemática de todos os pacientes hipercalciúricos, embora possam ser úteis para o estudo do paciente com intolerância ao cálcio exógeno.

No teste de sobrecarga oral de cálcio, a resposta calciúrica é uma medida indireta da absorção intestinal do íon, sendo derivada do incremento da calciúria após a sobrecarga aguda de cálcio, em relação ao valor do período de jejum. Quando não ocorre este incremento após a administração do cálcio oral, como se observou em dois pacientes e dois controles, durante o teste, deve-se considerar a possibilidade de o indivíduo apresentar absorção mais lenta de cálcio. Entretanto, é importante nesta

situação excluir outros problemas, como ingestão incompleta do cálcio, vômitos ou coleta inadequada da urina no período experimental. Caron et alii (1985) também observaram, em indivíduos normais, excreção de cálcio semelhante nos dois períodos da prova, sendo inclusive menor em um caso após 1,0 grama de cálcio oral.

A excreção de cálcio em 24 horas e em urina de jejum foi significativamente maior no grupo renal, tanto em ingesta livre como na restrita em cálcio e sódio, conforme Figuras 13 e 15. Neste grupo, o índice cálcio/creatinina, após a sobrecarga, se elevou acima de 0,21 em 15 (83%) pacientes, indicando hiperabsorção intestinal de cálcio associada. No estudo de Pak et alii (1977), 70% dos pacientes com hipercalciúria renal apresentaram aumento da absorção fracional de cálcio, e na série de Sakhæe et alii (1979) este achado foi documentado em 57% dos casos.

Quando a ingesta de cálcio foi limitada a cerca de 400mg por dia, 67% dos pacientes do grupo renal, 44% do absorptivo e 7% do não classificado persistiram com hiperexcreção de cálcio. Nestes pacientes, a perda crônica de cálcio provavelmente é mais severa, embora não se tenha evidenciado doença óssea clínica ou radiologicamente significativa. É provável que os mecanismos compensatórios sejam suficientemente eficientes para repor o "pool" de cálcio ósseo nas condições habituais de ingesta, esti-

mada em 800mg de cálcio por dia. Se estes pacientes fossem indistintamente tratados com dieta hipocálcica, principalmente os do grupo renal, é possível que desenvolvessem balanço negativo de cálcio e desmineralização óssea ao longo do tempo. Na vigência de dieta pobre em cálcio, o excesso de dihidroxivitamina D3 ocasiona mobilização de cálcio ósseo e perda crônica de cálcio pelo rim (Adams et alii, 1979; Coe et alii, 1982; Broadus et alii, 1984). Isto reforça a necessidade de estudo mais detalhado dos pacientes com hipercalciúria idopática, individualizando sua patogênese e tratamento.

Na dieta restrita, 93% dos pacientes não classificados pelo teste de sobrecarga normalizaram a excreção de cálcio de 24 horas. A média desta variável não diferiu do grupo-controle, assim como o cálcio urinário de jejum e do período pós-sobrecarga, conforme Figuras 13 e 15. Chama atenção o fato de que os pacientes deste subgrupo apresentaram perfil metabólico semelhante ao de litíasicos normocalciúricos (Pak et alii, 1979). É provável que, em condições habituais, a ingesta excessiva de proteína, derivados lácteos e sódio tenha contribuído para a hipercalciúria neste grupo. Em razão disso, deve-se considerar a possibilidade de erro de seleção na avaliação inicial, enfatizando que, em alguns pacientes, faz-se necessária uma investigação em regime alimentar padronizado. Desta maneira, é possível evitar o que Insogna & Broadus (1987) denominaram como "hipercalciúria da die-

ta".

Ainda em relação aos casos não classificados pelo teste de sobrecarga, é pertinente considerar a possibilidade de alguma falha técnica durante a prova. A ingestão incompleta do cálcio administrado no segundo período poderia resultar em menor excreção de cálcio, reduzindo o valor do índice pós-sobrecarga abaixo de 0,21mg cálcio/mg de creatinina. Alguns destes pacientes, então, poderiam ser, na realidade, portadores de hipercalciúria absorptiva do tipo II, em que a restrição de cálcio na dieta normaliza a calciúria, como foi observado em muitos casos deste subgrupo.

Pak (1988) sugere que nos pacientes não classificados pelo teste, outros mecanismos devem estar relacionados à hipercalciúria, como perda renal de fosfato, excesso de  $1,25(OH)2D3$  e defeitos tubulares mistos, envolvendo perda de cálcio e fósforo. O estudo destas variáveis poderia contribuir para o diagnóstico etiológico da litíase em muitos destes pacientes.

O grupo renal foi caracterizado por elevada excreção de cálcio no jejum, com menor incremento na resposta calciúrica, em relação ao grupo absorptivo. Neste grupo, a calciúria de jejum foi normal, e o incremento após a sobrecarga de cálcio, significativamente maior em relação aos demais grupos, como mostram as Figuras 15 e 16. Estas diferenças caracterizaram hipercalciúria renal

e absorptiva em 72% dos casos estudados neste trabalho. Nossos resultados estão de acordo com os de outras séries (Drach et alii, 1979; Vontobel et alii, 1982; Schor et alii, 1983; Pak, 1988). Entretanto, outros autores, utilizando a mesma metodologia, não encontraram distinção tão nítida nos índices de excreção de cálcio em litíasi- cos hipercalciúricos, ou mesmo quando estes eram compara- dos a indivíduos normais (Lien & Keane, 1983; Minisola et alii, 1985; Moreno et alii, 1985).

Uma das críticas feitas ao método de Pak et alii (1975) é de que o aumento da excreção de cálcio no jejum só pode ser atribuído a perda primariamente renal, na presença de hiperfunção das paratireóides. Sem esta alteração, devem-se considerar outros mecanismos etioló- gicos para explicar a hipercalciúria, como maior reabsor- ção osteoclástica e absorção intestinal mais eficiente de cálcio, induzidas pelo excesso de dihidroxivitamina D3 (Minisola et alii, 1985).

Segundo Lien & Keane (1983), a medida da absor- ção intestinal de cálcio através da sobrecarga oral não considera outros processos, como o equilíbrio extravascu- lar do cálcio ingerido, diretamente relacionado ao balan- ço metabólico prévio do indivíduo. Na experiência destes autores, não foi possível separar os subgrupos hipercal- ciúricos através da sobrecarga de cálcio, e mesmo a ava- liação funcional da paratireóide - PTH e AMP cíclico ne-

frogênico - não modificou a acurácia dos critérios diagnósticos. Os valores de calciúria formaram um "continuum", considerando todos os subgrupos em conjunto, em acordo com os achados de Liberman et alii (1968) e Coe et alii (1982).

O teste de sobrecarga de cálcio não é utilizado por muitos autores no diagnóstico diferencial da hiper calciúria idiopática. A relação cálcio/creatinina em urina de jejum, ou a excreção de cálcio em 24 horas, em condições padronizadas de dieta, seriam critérios mais confiáveis para a discriminação dos subgrupos (Coe et alii, 1982; Zanchetta, 1986).

Coe et alii (1982) utilizaram, durante 9 dias, uma dieta contendo somente 2mg/kg/dia de cálcio. Foi observado que 59% dos pacientes excretaram mais cálcio do que o ingerido (renais); nos demais 41%, a calciúria de jejum era normal (absortivos). Entretanto, alguns pacientes com calciúria de jejum normal também mostraram excreção acima do esperado para o nível de ingesta. Outros parâmetros, como paratormônio e AMP cíclico, não foram compatíveis com a forma renal e absortiva. Estes autores sugerem que a distinção das hiper calciúrias pelo teste de sobrecarga é artificial, e que a resposta a uma dieta pobre em cálcio é método mais acurado para avaliar hiperabsorção intestinal e distúrbios na conservação renal de cálcio.



Heller et alii (1984) observaram que, em dieta restrita a 400mg de cálcio por dia, a calciúria de 24 horas mostrou sensibilidade e especificidade superiores a 90% para o diagnóstico da hipercalciúria absorptiva e renal, o que não foi demonstrado com a relação cálcio/creatinina em urina de jejum ou mesmo com o AMP cíclico de 24 horas.

Em nosso estudo, o índice de jejum permitiu a distinção da hipercalciúria renal em 36% dos pacientes. No entanto, em 64% dos casos em que a calciúria de jejum era normal, a administração de cálcio exógeno demonstrou resposta calciúrica diversa, ou seja, em apenas 36% detectou-se hiperabsorção intestinal de cálcio. Se não houvesse sido utilizada a sobrecarga de cálcio, ter-se-iam classificado incorretamente os demais 28% no diagnóstico de hipercalciúria absorptiva, com base apenas na calciúria de jejum.

A avaliação isolada da excreção de cálcio em 24 horas ou em urina de jejum só parece válida se o paciente for submetido a restrição severa de cálcio por vários dias, eliminando por completo o componente absorptivo e permitindo, assim, o estudo de outros parâmetros que influenciam a manipulação renal de cálcio.

Diante da alta prevalência de hipercalciúria, é importante a abordagem diagnóstica que direcione ao distúrbio fisiopatológico de base, quer seja hiperabsorção

intestinal, perda renal de cálcio ou mesmo outras alterações, como excesso de vitamina D3 ou defeitos do túbulo renal, envolvendo cálcio, fósforo e outros íons.

A seqüência lógica de investigação da hipercalciúria idiopática inicia-se pela detecção da hiperexcreção de cálcio, efetuada em dieta livre em cálcio, mas controlada em proteínas e sódio. É importante a exclusão das causas secundárias da hipercalciúria, cuja patogênese e tratamento diferem da forma idiopática.

Estabelecendo-se o diagnóstico de hipercalciúria idiopática, pode-se realizar o diagnóstico diferencial através do teste de sobrecarga oral de cálcio, empregado na dieta habitual do paciente. Adicionalmente, a excreção de cálcio em 24 horas ou em urina de jejum sob dieta restrita em cálcio, associada à avaliação funcional da paratireóide, pode ser método alternativo para a classificação da hipercalciúria.

Entretanto, é necessário questionar o valor do teste de sobrecarga oral de cálcio, e repensar a fisiopatologia da hipercalciúria com base no eixo vitamina D-osso-rim (Broadus et alii, 1987; Coe & Parks, 1988). É possível que a produção excessiva de vitamina D3 pelo rim constitua o fator inicial, levando à hiperabsorção intestinal, quando a ingesta de cálcio é elevada, e à reabsorção óssea com hipercalciúria de jejum, quando a dieta é pobre em cálcio. Assim, a dosagem plasmática de

1,25(OH)2D3 na prática clínica poderá, nos próximos anos, proporcionar melhor entendimento desta patologia, direcionando o tratamento no sentido de reduzir a taxa de produção de calcitriol, ou até mesmo bloquear seus efeitos a nível de receptor.

Outros estudos também serão necessários para esclarecer a totalidade dos mecanismos patogênicos, assim como as bases genéticas da doença e a participação dos fatores ambientais e da dieta no desenvolvimento da hipercalciúria.

## 6 CONCLUSÕES

O presente trabalho viabiliza as seguintes conclusões:

- 1) os índices da excreção urinária de cálcio/creatinina obtidos pelo estudo do grupo-controle foram 0,11mg cálcio/mg de creatinina e 0,21mg de cálcio/mg de creatinina no período de jejum e após sobrecarga oral de cálcio, respectivamente;
- 2) no grupo com hipercalciúria renal, o índice de excreção de cálcio em jejum foi superior a 0,11mg de cálcio/mg de creatinina, e após a sobrecarga de cálcio elevou-se acima de 0,21 em 83% dos pacientes; os pacientes com hiperabsorção intestinal de cálcio apresentaram índice de jejum inferior a 0,11, e após a sobrecarga o índice foi sempre superior a 0,21; no grupo não classificado, o índice de jejum foi menor que 0,11, e o de sobrecarga, menor que 0,21;
- 3) o teste de sobrecarga oral de cálcio, realizado em dieta habitual, foi útil para a discriminação dos

subtipos de hipercalciúria idiopática, tendo-se diagnosticado hipercalciúria absorptiva do tipo I e do tipo II em 36% dos pacientes, e hipercalciúria renal também em 36%; os demais 14 casos (28%) não foram classificados pelos critérios do teste;

- 4) a hipercalciúria absorptiva e a hipercalciúria não classificada predominaram no sexo masculino com elevada prevalência de história familiar de nefrolitíase, enquanto na hipercalciúria renal houve equilíbrio na distribuição dos sexos;
- 5) a colorimetria constitui método preciso para a determinação de cálcio urinário na rotina laboratorial, mostrando ótima correlação com o padrão-ouro, a espectrofotometria de absorção atômica; o método colorimétrico também é adequado para a dosagem de cálcio no soro, se eliminados os fatores que interferem na precisão e na linearidade da técnica;
- 6) a associação de mais de uma alteração metabólica verificou-se em 30 pacientes (60%), sendo mais frequente a hiperexcreção de ácido úrico (38%);

Embora não fizesse parte dos objetivos desta pesquisa, podemos adicionalmente concluir que:

- 7) a hipercalciúria idiopática predomina em indivíduos do sexo masculino, de cor branca e na quarta década de vida.

- 8) a prevalência de história familiar de calculose renal é elevada em pacientes hipercalciúricos (54%);
- 9) a avaliação metabólica clínico-laboratorial é útil para a detecção de alterações bioquímicas litogênicas e deve realizar-se sem modificação da dieta habitual do paciente;
- 10) existe correlação positiva e forte entre a excreção renal de cálcio e sódio em indivíduos normais e em litiásicos com hipercalciúria idiopática;
- 11) a excreção urinária de cálcio em 24 horas e em amostra de urina de jejum foi significativamente mais elevada no grupo com hipercalciúria renal, em qualquer nível de ingesta de cálcio.
- 12) em dieta restrita em cálcio, 67% dos pacientes com hipercalciúria renal, 44% do grupo absorptivo (hipercalciúria absorptiva do tipo I) e 7% dos pacientes não classificados apresentaram calciúria superior a 196mg/24 horas; nestas condições de ingesta, a calciúria foi inferior a este valor em 56% dos casos com hiperabsorção intestinal, caracterizando hipercalciúria absorptiva do tipo II.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ADAMS, N.D.; GRAY, R.W. & LEMANN, J. JR. The effects of oral CaCO<sub>3</sub> loading and dietary calcium deprivation on plasma 1,25 - dihydroxyvitamin D concentration in healthy adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48 :1008-16, 1979.
- 2 ALBRIGHT, F.; HENNEMAN, P.; BENEDICT, P.H. et alii. Idiopathic hypercalciuria: a preliminary report. *Proc. R. Soc. Med.*, 46 (12):1077-81, 1953.
- 3 ALKOBI, L.; BOICHIS, H.; ORDA, S. et alii. Urinary calcium/creatinine ratio following calcium deprivation and calcium loading in an Israeli population. *Isr. J. Med. Sci.*, 21 :895-7, 1985.
- 4 ANDERSEN, D.A. Environmental factors in the aetiology of urolithiasis. In: DELATTE, C.L.; RAPADO, A. & HODGKINSON, A. *Urinary calculi*. New York, S. Karger, 1973. p. 130.
- 5 ANDRIOLO, A. *Contribuição ao estudo bioquímico do paciente com nefrolitíase*. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 1984. Tese de doutoramento.
- 6 ANGUS, R.M.; SAMBROOK, P.N.; POCOCK, N.A. et alii. A simple method for assessing calcium intake in caucasian women. *J. Am. Diet. Assoc.*, 89 (2):209-14, 1989.
- 7 ANINO, J.S. & GIESE, R.W. *Química clínica; princípios e métodos*. 4. ed. São Paulo, Editora

Manole, 1978. cap. 2, item 16, p. 213-8.

- 8 ARCHER, H.E.; DORMER, A.E.; SCOWEN, E.F. et alii. Studies on the urinary excretion of oxalate by normal subjects. *Clin. Sci.*, 16 :405-11, 1957.
- 9 BARILLA, D.E.; ZERWIKH, J.E. & PAK, C.Y.C. A critical evaluation of the role of phosphate in the pathogenesis of absorptive hypercalciuria. *Miner Electrolyte Metab.*, 2 :302-9, 1979.
- 10 BARROS, E.G.; SANTOS, D.R.; BOIM, M.A. et alii. Calciúria, sobrecarga de cálcio e AMPc urinário na avaliação de pacientes com litíase cálcica. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 32 (5-6):96-100, 1986.
- 11 BEATY, R.D. **Concepts, instrumentation and techniques in atomic absorption spectrophotometry.** USA, Perkin-Elmer, 1978. chap. 1 e 2, p. 3-22.
- 12 BERLIN, T.; BJORKHEM, I.; COLLSTE, L. et alii. Relation between hypercalciuria and vitamin D3 status in patients with urolithiasis. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 16 :269-73, 1982.
- 13 BIANCHI, G.; VEZZOLI, G.; CUSI, D. et alii. Abnormal red-cell calcium pump in patients with idiopathic hypercalciuria. *N. Engl. J. Med.*, 319 :897-901, 1988.
- 14 BLACKLOCK, N.J. Epidemiology of urolithiasis. In: WILLIAMS, D.I. & CHISHOLM, G.D. **Scientific foundations of urology.** 1976. v. 1, p. 235.
- 15 BLACKLOCK, N.J. The pattern of urolithiasis in the Royal Navy. In: HODGKINSON, A. & NORDIN, B.E. (eds.). **Renal stone research symposium.** J. & A. Churchill, London, 1969. p. 33-8.
- 16 BOGADO, C.E. & ZANCHETTA, J.R. Saturacion urinaria con oxalato de calcio en urolitiasis. *Medicina (B. Aires)*, 48 :39-44, 1988.
- 17 BORDIER, P.; RYCKEWART, A; GUERIS, J. et alii. On



the pathogenesis of so-called idiopathic hypercalciuria. *Am. J. Med.*, 63 :398-409, 1977.

- 18 BORKE, J.L.; MINAMI, J.; VERMA, A.K. et alii. Co-localization of erythrocyte Ca<sup>-MG</sup> ATPase and vitamin D - dependent 28 kilodalton calcium binding protein. *Kidney Int.*, 34 :262-7, 1988.
- 19 BORKE, J.; PENNISTON, J. & KUMAR, R. Recent advances in calcium transport by the kidney. *Seminar Nephrol.*, 10 :15-23, 1990.
- 20 BRAND, E.; HARRIS, M. & BILOON, S. The excretion of cystine complex with decomposes in the urine with the liberation of free cystine. *J. Biol. Chem.*, 86 :315-31, 1930.
- 21 BRANNAN, P.H.; MORAWSKI, S.; PAK, C.Y.C. et alii. Selective jejunal hyperabsorption of calcium in absorptive hypercalciuria. *Am. J. Med.*, 66 :425-8, 1979.
- 22 BRESLAU, N.; BRINKLEY, L.; HILL, K. et alii. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 66 :140-6, 1988.
- 23 BROADUS, A.; DOMINGUEZ, M. & BARTTER, F. Pathophysiological studies in idiopathic hypercalciuria: use of an oral calcium tolerance test to characterize distinctive hypercalciuric subgroups. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 47 :751-60, 1978.
- 24 BROADUS, A.E. & THIER, S.O. The metabolic basis of renal stone disease. *N. Engl. J. Med.*, 300 (15):839-45, 1979.
- 25 BROADUS, A.E.; HORST, R.L.; MAHAFFEY, J.E. et alii. Primary hyperparathyroidism with intermittent hypercalcemia: serial observations and simple diagnosis by means of an oral calcium tolerance test. *Clin. Endocrinol.*, 12 (3):225-35, 1980.
- 26 BROADUS, A.E.; INSOGNA, K.L.; LANG, R. et alii. A

consideration of the hormonal basis and phosphate leak hypothesis of absorptive hypercalciuria. *J. Clin. Endocrinol. Met.*, 58 (1):161-9, 1984.

- 27 BROADUS, A.E.; INSOGNA, K.L.; LANG, R. et alii. Evidence for disordered control of 1,25 - dihydroxivitamin D production in absorptive hypercalciuria. *New Engl. J. Med.*, 311 (12):73-80, 1984.
- 28 BROADUS, A.E.; BURTIS, W.J.; OREN, D.A. et alii. Concerning the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Contr. Nephrol.*, 58 :127-36, 1987.
- 29 BROCKIS, J.G.; LEVITT, A.J. & CRUTHERS, S.M. The effects of vegetable and animal protein diets on calcium, urate and oxalate excretion. *Br. Urol.*, 54 :590-3, 1982.
- 30 BRONNER, F. & STEIN, W.D. CaBPr facilitates intracellular diffusion for Ca-pumping in distal convoluted tubule. *Am. J. Physiol.*, 255 :558-62, 1988.
- 31 BUCK, A.C.; LOTE, C.J. & SAMPSON, W.F. The influence of renal prostaglandins on urinary calcium excretion in idiopathic urolithiasis. *J. Urol.*, 129 :421-6, 1983.
- 32 BUCKALEW JR., V.M.; PURVIS, M.L.; SHULMAN, M.G. et alii. Hereditary renal tubular acidosis. Reported of a 64 member kindred with variable clinical expression including idiopathic hypercalciuria. *Med.*, 53 (4):229-54, 1974.
- 33 BUIST, N. Set of simple-room urine tests for detection of inborn erros of metabolism. *Br. Md. J.*, 2 :745-9, 1968.
- 34 BURCKHARDT, P. & JAEGER, P. Secondary hyperparathyroidism in idiopathic renal hypercalciuria: fact or theory? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53 :550-5, 1981.
- 35 CANIGGIA, A.; GENNARI, C. & CESARI, L. Intestinal

- absorption of  $^{45}\text{Ca}$  in stone-forming patients. *Br. Med. J.*, 1 :427-9, 1965.
- 36 CARON, C.; LEHOUX, J.G.; TÉTREAU, L. et alii. Épreuve de tolérance au calcium chez le sujet normal. *Union Med. Can.*, 114 :494-7, 1985.
- 37 CITRON-NADAL, E.; LESPIER, L.E.; ROMAN-MIRANDA, A. et alii. Renal acidifying ability in subjects with recurrent stone formation. *J. Urol.*, 118 :704-6, 1977.
- 38 COE, F.L. & FAVUS, M.J. Disorders of stone formation. In: BRENNER, B.M. & RECTOR, F.C. *The kidney*. 3. ed. W.B. Saunders, 1986. v. 2, p. 1950.
- 39 COE, F.L.; CANTERBURY, J.M.; FIRPO, J.J. et alii. Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J. Clin. Invest.*, 52 :134-42, 1973.
- 40 COE, F. & KAVALACH, A. Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis. *N. Engl. J. Med.*, 291 :1344-50, 1974.
- 41 COE, F.L. Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria or no metabolic disorder. *Ann. Intern. Med.*, 87 (4):404-10, 1977.
- 42 COE, F. L. Clinical and laboratory assessment of patients with kidney stones. In: *Nephrolithiasis; Pathogenesis and treatment*. 2.ed. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1978. p. 1.
- 43 COE, F.; PARKS, J. & MOORE, E. Familial idiopathic hypercalciuria. *N. Engl. J. Med.*, 300 :337-40, 1979.
- 44 COE, F.L.; MARGOLIS, H.C.; DEUTSCH, L.H. et alii. Urinary macromolecular crystal grown inhibitors in calcium nephrolithiasis. *Miner. Electrolyte Metab.*, 3 :268-75, 1980.

- 45 COE, F.L.; FAVUS, M.J.; CROCKETT, T. et alii. Effects of low-calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> level in patients with idiopathic hypercalciuria and normal subjects. *Am. J. Med.*, 72 :25-32, 1982.
- 46 COE, F.L. & BUSHINSKY, P.A. Pathophysiology of hypercalciuria. *Am. J. Physiol.*, 247 :F1-F3, 1984.
- 47 COE, F.; BOYCE, W.; FRIEDMAN, G. et alii. Prevention and treatment of kidney stones. *JAMA.* 260 (7):977-81, 1988.
- 48 COE, F.L. & PARKS, J.H. Clinical approach. In: **Nephrolithiasis.** Pathogenesis and treatment. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1988. chap. 1, p. 1-37.
- 49 \_\_\_\_\_. Physical chemistry of calcium stone disease. In: \_\_\_\_\_. chap. 2, p. 38-58.
- 50 \_\_\_\_\_. Familial (idiopathic) hypercalciuria. In: \_\_\_\_\_. chap. 4, p. 108-38.
- 51 \_\_\_\_\_. Calcium phosphate stones and renal tubular acidosis. In: \_\_\_\_\_. chap. 5, p. 139-71.
- 52 \_\_\_\_\_. Uric acid and calcium oxalate stones. In: \_\_\_\_\_. chap. 7, p. 205-31.
- 53 COLUSSI, G.; SURIAN, M.; DE FERRARI, M.E. et alii. Relationship between sodium intake, proximal tubular function and calcium excretion in normal subjects and in idiopathic hypercalciuria. *Proc. EDTA*, 20 :455-9, 1983.
- 54 COSTA, C.; GOMICK, H.C. & MIMS, M.H. Hipercalciúria idiopática. *Rev. Ass. med. Brasil.*, 18 (5):157-61, 1972.
- 55 COSTANZO, L.S. & WINDHAGER, E.E. Effects of PTH, ADH and cyclic AMP on distal tubular Ca e Na reabsorption. *Am. J. Physiol.*, 239 :478-85, 1980.

- 56 D'ANGELO, A.; PAGANO, F.; OSSO, E. et alii. Renal tubular defects in recurring bilateral nephrolithiasis. *Clin. Nephrol.*, 6 (2):352-60, 1976.
- 57 DOUCET, A. & KATZ, A.I. High affinity Ca-Mg-ATPase along the rabbit nephron. *Am. J. Physiol.*, 242 :346-52, 1982.
- 58 DRACH, G. Urinary lithiasis. In: CAMPBELL'S. *Urology*. 5. ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1986. v. 1, chap. 25, p. 1094-189.
- 59 DRACH, G.W.; PERIN, R. & JACOBS, S. Outpatient evaluation of patients with calcium urolithiasis. *J. Urol.*, 121 :564-7, 1979.
- 60 DUNCOMBE, V.M.; WATTS, R.W.E. & PETERS, T.J. Studies on intestinal calcium absorption in patients with idiopathic hypercalciuria. *Q. J. Med.*, 209 :69-79, 1984.
- 61 EDWARDS, N.A. & HODGKINSON, A. Metabolic studies in patients with idiopathic hypercalciuria. *Clin. Sci.*, 29 :143-57, 1965.
- 62 ELKINTON, J.R.; HUTH, E.J.; WEBSTER, G.D. et alii. The renal excretion of hydrogen ion in renal tubular acidosis. I. Quantitative assessment of the response to ammonium chloride as an acid load. *Am. J. Med.*, 29 :554-75, 1960.
- 63 FARRELL, E.C. Métodos de análisis. Eletrólitos - cálcio. In: KAPLAN, L.A. & PESCE, A.J. *Química clínica; técnicas de laboratório; fisiopatología; métodos de análisis*. Buenos Aires, Panamericana, 1984. cap. 55, p. 1239-45.
- 64 FAVUS, M.J.; TEMBE, V.; COE, B.J. et alii. Evidence for in vivo up-regulation of the intestinal 1,25(OH)2D3 receptor during dietary calcium restriction in the rat. *J. Bone Min. Res.*, 2 (1):507, 1987.
- 65 FAWCETT, J. K. & SCOTT, J. E. A rapid and precise

- method for the determination of urea. *J. Clin. Path.*, 13 :156-9, 1960.
- 66 FELSTRÖM, B.; BACKMAN, U.; DANIELSON, B.G. et alii. The inhibitory activity of human urine on calcium oxalate crystal growth. Effects of sodium urate and uric acid. *Clin. Sci.*, 62 :509-14, 1982.
- 67 FERRIE, B. & SCOTT, R. Occupation and urinary tract stone disease. *Urol.*, 24 :443-5, 1984.
- 68 FIGUEIREDO, J.F.; MARTINEZ, T.L.R.; MACHADO, A.M.O. et alii. Dosagem de cálcio urinário I: Avaliação comparativa da concentração urinária de cálcio pelos métodos da cresolftaleína complexona e espectrofotometria de absorção atômica. *Rev. Bras. Pat. Clin.*, 21 (6):194-5, 1985.
- 69 FINLAYSON, B. Symposium on renal lithiasis - renal lithiasis in review. *Urol. Clin. North Amer.*, 1 :181-212, 1974.
- 70 FLEISCH, H. & BIZAZ, S. Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor. *Amer. J. Physiol.*, 203 :671-5, 1962.
- 71 FLEISCH, H. Inhibitors and promoters of stone formation. *Kidney. Int.*, 13 :361-71, 1978.
- 72 FLOCKS, R.H. Calcium and phosphorus excretion in the urine of patients with renal or ureteral calculi. *JAMA*, 113 :1466-77, 1939.
- 73 FRIEDMAN, P.A.; FIGUEIREDO, J.F.; MAACK, T. et alii. Sodium-calcium interactions in the renal proximal convoluted tubule of the rabbit. *Am. J. Physiol.*, 240 :558-68, 1981.
- 74 GIUGLIANI, M.C.; VERONESE, F.J. GIUGLIANI, R. et alii. Investigação ambulatorial de distúrbios metabólicos em pacientes com úrolitíase. *Rev. Hosp. Clin. Porto Alegre*, 8 (3):136-9, 1988.
- 75 GIUGLIANI, M.C.K. Avaliação metabólica na litíase

**renal - estudo de 100 pacientes.** Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1990. Dissertação de mestrado.

- 76 GIUGLIANI, R. & FERRARI, I. Metabolic factors in urolithiasis: a study in Brazil. *J. Urol.*, 124 :503-7, 1980.
- 77 GOLDENBERG, H. & FERNANDEZ, A. Simplified method for estimation of inorganic phosphorus in body fluids. *Clin. Chem.*, 12 :871-82, 1966.
- 78 GOLDFARB, S. Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. *Kidney Int.*, 34 :544-55, 1988.
- 79 GOWANS, E.M.S. & FRASER, C.G. Five methods for determining urinary calcium compared. *Clin. Chem.*, 32 (8):1560-2, 1986.
- 80 GRAY, R.W.; WILZ, D.R.; CALDAS, A.E. et alii. The importance of phosphate in regulating plasma 1,25 (OH) vitamin D levels in humans: studies in healthy subjects, in calcium - stone formers and in patients with primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 45 :299-306, 1977.
- 81 HARRISON, A.R. Some results of metabolic investigations in cases of renal stone. *Br. J. Urol.*, 31 :398-403, 1959.
- 82 HEILBERG, I.P.; NOVO, N.F.; JULIANO, Y. et alii. Comparações entre dois critérios diagnósticos de hiperabsorção intestinal de cálcio. *J. Bras. Nefrol.*, 11 (1):7-11, 1989.
- 83 HELLER, J.E.; KONNAK, J.W. & LAU, Y.K. Potential pitfalls of the 2-hour calcium-to-creatinine ratio and urinary cyclic adenosine monophosphate excretion in the differential diagnosis of idiopathic hypercalciuria. *J. Urol.*, 131 :911-3, 1984.
- 84 HENNEMAN, P.; BENEDICT, P.; FORBES, A. et alii. Idiopathic hypercalciuria. *N. Engl. J. Med.*, 259 :

802-7, 1958.

- 85 HILL, M.C.; RICH, J.I.; MARDIAT, J.G. et alii. Sonography vs. excretory urography in acute flank pain. *Am. Roent. R. Soc.*, 144 :1235-8, 1985.
- 86 HODGKINSON, A. & MARSHALL, R.W. Changes in the composition of urinary tract stones. *Invest. Urol.*, 13 (2):131-5, 1975.
- 87 HODGKINSON, A. & PYRAH, L.N. The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stone of renal origin. *Br. J. Surg.*, 46 (195):10-8, 1958.
- 88 HOWARD, J.E.; THOMAS, W.C. JR.; SMITH, L.H. et alii. A urinary peptide with extraordinary inhibitory powers against biological "calcifications" (depositions) of hydroxyapatite crystals. *Trans. Assoc. Am. Physicians.*, 79 :137-40, 1966.
- 89 HUGHES, M.R.; BRUMBAUGH, P.F.; HAUSSLER, M.R. et alii. Regulation of serum 1 alpha, 25 - dihydroxyvitamin D by calcium and phosphate in the rat. *Science*, 190 :578-80, 1975.
- 90 INSOGNA, K. & BROADUS, A. Nephrolithiasis. In: FELIG, P.; BAXTER, J.; BROADUS, A. & FROHMAN, L. eds. *Endocrinology and metabolism*. 2. ed. New York, McGraw-Hill, 1987. chap. 25, p. 1500-77.
- 91 INSOGNA, K.L.; BROADUS, A.R.; DREYER, B.R. et alii. Elevated production rate of 1,25 - dihydroxyvitamin D in patients with absorptive hypercalciuria. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 61 :490-5, 1985.
- 92 ITURRALDE, J.; ZANCHETTA, J. & FERNANDEZ, H. Litiasis renal. Actualización y experiencia en el estudio metabólico y en el tratamiento médico quirúrgico. *Arch. Esp. Urol.*, 35 :89-102, 1982.
- 93 JACKSON, W.P.U. & DANCASTER, C. A consideration of the hypercalciuria in sarcoidosis, idiopathic hypercalciuria and that produced by vitamin D. A



new suggestion regarding calcium metabolism. *J. Clin. End.*, 19 :658-80, 1959.

- 94 JOHNSON, C.M.; WILSON, D.M.; O'FALLON, W.M. et alii. Renal stone epidemiology: a 25 year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int.*, 16 (5):624-31, 1979.
- 95 KAPLAN, R.A.; HAUSSLER, M.R.; DEFTOS, L.J. et alii. The role of 1,25 - dihydroxivitamin D in the mediation of intestinal hyperabsorption of calcium in primary hyperparathyroidism and absorptive hypercalciuria. *J. Clin. Invest.*, 59 :756-60, 1977.
- 96 KELEPOURIS, E. & AGUS, Z. Effects of diuretics on calcium and phosphate transport. *Seminar. Nephrol.*, 8 :273-81, 1988.
- 97 KELEPOURIS, E. Renal handling of calcium. *Am. J. Nephrol.*, 8 :226-34, 1988.
- 98 KORKOR, A.B. Reduced binding of <sup>3</sup>H - 1,25 - dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N. Engl. J. Med.*, 316 :1573-7, 1987.
- 99 LA ROCHE, C.H.; ITURBE, B.R.; HERRERA, J. et alii. Increased urinary excretion of prostaglandin E in patients with idiopathic hypercalciuria. *Clin. Sci.*, 75 :581-7, 1988.
- 100 LAERUM, E. Urolithiasis in general practice. An epidemiological study from a Norwegian District. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 17 :313-19, 1983.
- 101 LAU, Y.K.; WASSERSTEIN, A.; WESTBY, G.R. et alii. Proximal tubular defects in idiopathic hypercalciuria: resistance to phosphate administration. *Min. Elect. Metab.*, 7 :237-49, 1982.
- 102 LAWOYIN, S.; SISMILICH, S.; BROWNE, R. et alii. Bone mineral content in patients with calcium urolithiasis. *Metabolism*, 28 (12):1250-4, 1979.

- 103 LEAL, J. & FINLAYSON, B. Adsorption of naturally occurring polymers onto calcium oxalate crystal surface. *Invest. Urol.*, 14 :278-83, 1977.
- 104 LEIN, J.W. & KEANE, P.M. Limitations of the oral calcium loading test in the recurrent calcareous renal stone former. *Am. J. Kidney Dis.*, 3 (1):76-9, 1983.
- 105 LEMANN, J.; ADAMS, N. & GRAY, R. Urinary calcium excretion in human beings. *N. Engl. J. Med.*, 301 : 535-41, 1979.
- 106 LEMANN, J.; GRAY, R.; MAIERHOFER, W. et alii. The importance of renal net acid excretion as a determinant of fasting urinary calcium excretion. *Kidney Int.*, 29 :743-6, 1986.
- 107 LEMANN, J. & GRAY, R.W. Idiopathic hypercalciuria. *J. Urol.*, 141 :715-8, 1989.
- 108 LEMANN, J. & WORCESTER, E. Nephrolithiasis. In: MASSRY, S. & GLASSOCK, R. *Textbook of nephrology*. 2. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989. chap. 54, p. 920-41.
- 109 LEVIN, J. *Estatística aplicada a ciências humanas*. 2. ed. São Paulo, Harper & Row do Brasil, 1987. p. 193-275.
- 110 LIBERMAN, U.A.; SPERLING, O.; ATSMON, A. et alii. Metabolic and calcium studies in idiopathic hypercalciuria. *J. Clin. Investy.*, 47 : 2580-90, 1968.
- 111 LIEN, J. & KEANE, P. Urinary cAMP and calcium excretion in the fasting state and their response to oral calcium loading in patients with calcium urolithiasis. *J. Urol.*, 129 :401-4, 1983.
- 112 LINKSWILER, H.M.; JOYCE, C.L. & ANAND, C.R. Calcium retention of young adult males as affected by level of protein and of calcium intake. *Trans. N.Y. Acad. Sci.*, 36 :333-40, 1974.

- 113 LITIN, R.; DIESSNER, G. & KEATING, F. Urinary excretion of calcium in patients with renal lithiasis. *J. Urol.*, 86 :17-23, 1961.
- 114 LJUNGHALL, S. & DANIELSON, B.G. A prospective study of renal stone recurrences. *Br. J. Urol.*, 56 :122-4, 1984.
- 115 LONSDALE, K. Epitaxy as a growth factor in urinary calculi and gallstones. *Nature*, 217 :56, 1968.
- 116 MACHADO, A.M.O.; MARTINEZ, T.L.R.; AURIEMO, C.R.C. et alii. Dosagem de cálcio urinário II: Comportamento da concentração urinária de cálcio em amostras de urinas submetidas a diversas condições experimentais. *Rev. Bras. Pat. Clin.*, 22 (1):10-1, 1986.
- 117 MAIERHOFER, W.J.; LEMANN, J. JR.; GRAY, R.W. et alii. Dietary calcium and serum 1,25(OH)<sub>2</sub> - vitamin D concentrations as determinants of calcium balance in healthy men. *Kidney Int.*, 26 :752-9, 1984.
- 118 MALEK, R. Renal calculi: a practical problem. *J. Urol.*, 118 :893-901, 1977.
- 119 MALLUCHE, H.H.; TSCHÖPE, W.; RITZ, E. et alii. Abnormal bone histology in idiopathic hypercalciuria. *J. Clin. Endocrinol. Met.*, 50 (4): 654-8, 1980.
- 120 MBONU, O.; ATTAH, C. & IKEAKOR, I. Urolithiasis in an african population. *Inter. Ur. Nephrol.*, 16 :291-6, 1984.
- 121 McCARRON, D.A.; RANKIN, L.I.; BENNETT, W.M. et alii. Urinary calcium excretion at extremes of sodium intake in normal man. *Am. J. Nephrol.*, 1 :84-90, 1981.
- 122 MÉGEVAND, M. & CHOLLET, D. Utilité d'un test de charge calcique orale chez 250 lithiasiques. *Helv. Chir. Acta*, 49 :425-8, 1982.

- 123 MESSA, P.; MIONI, G.; MONTANARO, D. et alii. About a primitive osseous origin of the so-called renal hypercalciuria. *Contr. Nephrol.*, 58 :106-10, 1987.
- 124 MEYER, J.L. & SMITH, L.H. Growth of calcium oxalate crystals: II. Inhibition by natural urinary crystal growth inhibitors. *Invest. Urol.*, 13 :36-9, 1975.
- 125 MEYER, W.H. & HULAND, H. A modified Pak test to diagnose hypercalciuria in outpatients. *Eur. Urol.*, 11 :306-8, 1985.
- 126 MICHELACCI, Y.M. GLASHAN, R.Q. & SCHOR, N. Urinary excretion of glycosaminoglycans in normal and stone forming subjects. *Kidney Int.*, 36 :1022-8, 1989.
- 127 MINISOLA, S.; SCARDA, A.; MEDORI, C. et alii. Pathophysiological studies in hypercalciuric and normocalciuric stone formers. *Urol. Int.*, 40 :65-71, 1985.
- 128 MORRIS, R.C. JR. & SEBASTIAN, A. Renal tubular acidosis and Fanconi syndrome. In: STAMBURRY, J.B.; WYNGAARDEN, J.B.; FREDRICKSON, D.S.; GOLDSTEIN, J.L. & BROWN, M.S. *The metabolic basis of inherited disease*. 5. ed. 1982. p. 1808-43.
- 129 MULDOWNEY, F.; FREANEY, R. & MOLONEY, M. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney Int.*, 22 :292-6, 1982.
- 130 NAKAGAWA, Y.; KAISER, E.T. & COE, F.L. Isolation and characterization of calcium oxalate crystal growth inhibitors from human urine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 84 (4):1038-44, 1978.
- 131 NASSIM, J.R. & HIGGINS, B.A. Control of idiopathic hypercalciuria. *Br. Med. J.*, 1 :675-81, 1965.
- 132 NORDIN, B.E.C.; PEACOCK, M. & WILKINSON, R. Hypercalciuria and calcium stone disease. In: McINTYRE, I. *Clinics in endocrinology and metabolism*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1972. v.

1, p. 169-83.

- 133 NUTAHARA, K.; HIGASHIHARA, E.; ISHIU, Y. et alii. Renal hypercalciuria and acidification defect in kidney stone patients. *J. Urol.*, 141 :813-8, 1989.
- 134 PAK, C.Y.C.; OHATA, M.; LAWRENCE, E. et alii. The hypercalciurias. Causes, parathyroid functions and diagnostic criteria. *J. Clin. Invest.*, 54 :387-400, 1974.
- 135 PAK, C.Y.C.; KAPLAN, R.; BONE, H. et alii. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *N. Engl. J. Med.*, 292 : 497-500, 1975.
- 136 PAK, C.Y.C. & HOLT, K. Nucleation and growth of brushite and calcium oxalate in urine of stone-formers. *Metabolism*, 25 :665-73, 1976.
- 137 PAK, C.Y.C.; BARILLA, D.; HOLT, K. et alii. Effect of oral purine load and allopurinol on the crystallization of calcium salts in urine of patients with hyperuricosuric calcium urolithiasis. *Am. J. Med.*, 65 :593-9, 1978.
- 138 PAK, C.Y.C.; FETNER, C.; TOWNSEND, J. et alii. Evaluation of calcium urolithiasis in ambulatory patients. Comparison of results with those of inpatient evaluation. *Am. J. Med.*, 64 :979-87, 1978.
- 139 PAK, C.Y.C. & GALOSY, R.A. Fasting urinary calcium and cyclic AMP: a discrimination analysis for the identification of renal and absorptive hypercalciurias. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48 : 260-5, 1979.
- 140 PAK, C.Y.C. Physiological basis for absorptive and renal hypercalciurias. *Am. J. Physiol.*, 237 (6):F415-F423, 1979.
- 141 PAK, C.Y.C.; BRITTON, F.; PETERSON, R. et alii. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. Classification, clinical presentation and

- diagnostic criteria. *Am. J. Med.*, 69 :19-30, 1980.
- 142 PAK, C.Y.C.; SAKHAE, K.; CROWTHER, C.B.S. et alii. Evidence justifying a high fluid intake in treatment of nephrolithiasis. *Ann. Intern. Med.*, 93 :36-9, 1980.
- 143 PAK, C.Y.C. Medical management of nephrolithiasis. *J. Urol.*, 128 :1157-64, 1982.
- 144 PAK, C.Y.C.; FULLER, C.; SAKHAE, K. et alii. Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J. Urol.*, 134 :11-9, 1985.
- 145 PAK, C.Y.C.; SKURLA, C. & HARVEY, J. Graphic display of urinary risk factors for renal stone formation. *J. Urol.*, 134 :867-70, 1985.
- 146 PAK, C.Y.C. Medical management of nephrolithiasis in Dallas: update 1987. *J. Urol.*, 140 :461-7, 1988.
- 147 PEACOCK, M. & NORDIN, B.E.C. Tubular reabsorption of calcium in normal and hypercalciuric subjects. *J. Clin. Pathol.*, 21 :353-8, 1968.
- 148 PEACOCK, M.; HODGKINSON, A. & NORDIN, B.E.C. Importance of dietary calcium in the definition of hypercalciuria. *Br. Med. J.*, 3 :469-71, 1967.
- 149 PENDSE, A.; SRIVASTAVA, A.; KUMAWAT, J. et alii. Urolithiasis in Udaipur (Rajasthan). *J. Indian M.A.*, 82 :151-5, 1984.
- 150 PHANG, J.M.; KALES, A.N. & HAHN, T.J. Effect of divided calcium intake on urinary calcium excretion. *Lancet*, 13 :84-5, 1968.
- 151 POLINSKY, M.S.; BRUCE, A.K. & BALUARTE, J.H. Urolithiasis in childhood. *Pediatr. Clin. North Am.*, 34 (3):683-718, 1987.
- 152 RAMACHANDRAN, C. & BRUNETTE, M.G. The renal Na/Ca<sup>2</sup> exchange system is located exclusively in the

distal tubule. *Biochem. J.*, 257 :259-64, 1989.

- 153 RAPADO, V.M.; PIEDRA, C. & TRABA, M.L. La sobrecarga oral de calcio como prueba diagnóstica en la litiasis renal hipercalciúrica. *Rev. Clin. Esp.*, 176 (2):57-62, 1985.
- 154 RESNICK, M.; PRIDGEN, D.B. & GOODMAN, H.O. Genetic predisposition to formation of calcium oxalate renal calculi. *N. Engl. J. Med.*, 278 :1313-8, 1968.
- 155 ROBERTSON, W.G. PEACOCK, M. & MARSHALL, D.H. Prevalence of urinary stone disease in vegetarians. *Eur. Urol.*, 6 :334-9, 1982.
- 156 ROBERTSON, W.G.; GALLAGHER, J.C.; MARSHALL, D.H. et alii. Seasonal variation in urinary excretion of calcium. *Br. Med. J.*, 4 (5942):436-7, 1974.
- 157 ROBERTSON, W.G.; HEYBURN, P.J.; PEACOCK, M. et alii. The effect of high animal protein intake on the risk of calcium stone - formation in the urinary tract. *Clin. Sci.*, 57 :285-8, 1979.
- 158 ROBERTSON, W.G.; PEACOCK, M. & NORDIN, B.E.C. Inhibitors of the growth and aggregation of calcium oxalate crystals in vitro. *Clin. Chim. Acta*, 43 :31-7, 1973.
- 159 ROBERTSON, W.G.; PEACOCK, M.; HEYBURN, P.J. et alii. Risk factors in calcium stone disease of the urinary tract. *Brit. J. Urol.*, 50 :792-6, 1978.
- 160 ROBERTSON, W.G.; PEACOCK, M.; HEYBURN, P.J. et alii. The role of affluence and diet in the genesis of calcium containing stones. *Fortschr. Urol. Nephrol.*, 11 :5-14, 1978.
- 161 ROSE, D. & SUKI, W.N. Reabsorption of calcium by the renal tubules. In: COE, F.L. **Hipercalciuric states**; pathogenesis, consequences and treatment. Orlando, Grune & Stratton, 1984. chap. 2, p. 13-35.

- 162 ROSE, G.A. & HARRISON, A.R. The incidence, investigation and treatment of idiopathic hypercalciuria. *Br. J. Urol.*, 46 :261-74, 1974.
- 163 RUDMAN, D.; DEDONIS, J.L.; FOUNTAIN, M.T. et alii. Hypocitraturia in patients with gastrointestinal malabsorption. *N. Engl. J. Med.*, 303 (12):657-61, 1980.
- 164 SAKHAEI, K.; PETERSON, R.; NORTHCUTT, C. et alii. A critical appraisal of oral calcium load test for the indirect assessment of intestinal calcium absorption. *J. Urol.*, 14 (3):251-5, 1979.
- 165 SANTOS, D.R. **Sistematização do estudo das alterações metabólicas na litíase renal - estudo de 100 casos.** São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 1985. Tese de mestrado.
- 166 SCHALES, O. & SCHALES, S. S. Simple and accurate method for determination of chloride in biological fluids. *J. Biol.*, 140 :879-84, 1941.
- 167 SCHOR, N.; SANTOS, D.R.; AJZEN, H. et alii. Litíase renal: estudo metabólico e tratamento clínico. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 29 (1-2):21-5, 1983.
- 168 SCOTT, E. Epidemiology of stone disease. *Br. J. Urol.*, 57 :491-7, 1985.
- 169 SCOTT, R.; FREELAND, R.; MOWAT, W. et alii. The prevalence of calcified upper urinary tract stone disease in a random population. Cumbernauld Health Survey. *Br. J. Urol.*, 49 :589-95, 1977.
- 170 SEBASTIAN, A. & MORRIS, R.C. Renal tubular acidosis. *Clin. Nephrol.*, 7 :216-30, 1977.
- 171 SHEIKH, M.S.; SANTA ANA, C.A.; NICAR, M.J. et alii. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N. Engl. J. Med.*, 27 :532-6, 1987.
- 172 SHEN, F.H.; BAYLINK, D.J.; NIELSEN, R.L. et alii.



- Increased serum 1,25 - dihydroxyvitamin D in idiopathic hipercalciuria. *J. Lab. Clin. Med.*, 90 (6):955-62, 1977.
- 173 SLOT, C. Plasma creatinin determination. A new and specific Jaffé reaction method. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 17 :381-7, 1965.
- 174 SMITH, A. Evaluation of nitroprussiate test for the diagnosis of cystinuria. *Med. J. Aust.*, 2 :153-5, 1977.
- 175 SMITH, L.H. Symposium on renal lithiasis. Medical evaluation of urolithiasis. Etiologic aspects and diagnostic evaluation. *Urol. Clin. North Am.*, 1 (2):241-60, 1974.
- 176 SMITH, L.H. The pathophysiology and medical treatment of urolithiasis. *Semin. Nephrol.*, 10 (1):31-52, 1990.
- 177 SMITH, L.H. Urolithiasis. In: SCHRIER, R.W. & GOTTSCHALK, C.W. *Diseases of the kidney*. 4. ed. Boston, Little Brown, 1988. v. 1, chap. 25, p. 785-813.
- 178 SMOTHERS, R.L.; LEVINE, B.S.; SINGER, F.R. et alii. Relationship between urinary calcium and calcium intake during calcitriol administration. *Kidney Int.*, 29 :578-83, 1986.
- 179 STEWART, A. & BROADUS, A. The regulation of renal calcium excretion: an aproach to hypercalciuria. *Ann. Rev. Med.*, 32 :457-73, 1981.
- 180 SURIAN, M.; MALBERTI, F.; COSCI, P. et alii. Renal tubular acidosis in recurrent calcium nephrolithiasis. *Contr. Nephrol*, 58 :44-8, 1987.
- 181 SUTTON, R.A.L. & WALKER, V.R. Bone resorption and hypercalciuria in calcium stone formers. *Metabolism*, 35 :485-8, 1986.
- 182 TAYLOR, A.N.; McINTOSH, J.E. & BOURDEAU, J.E.

- Immunocytochemical localization of vitamin D - dependent calcium - binding protein in renal tubules of rabbit, rat and chick. *Kidney Int.*, 21 :765-73, 1982.
- 183 THORNBURY, J.R. & PARKER, T.W. Ureteral calculi. *Semin. Roentgenol.*, 17 :133-8, 1982.
- 184 TIETZ, N.W. A model for a comprehensive measurement system in clinical chemistry. *Clin. Chem.*, 25 :833-9, 1979.
- 185 TRUDEAU, D.L. & FREIER, E.F. Determination of calcium in urine and serum by atomic absorption spectrophotometry. *Clin. Chem.*, 13 :101-14, 1967.
- 186 TSCHOPE, W. & RITZ, E. Hypercalciuria and nephrolithiasis. *Contr. Nephrol.*, 49 :94-103, 1985.
- 187 TSCHOPE, W.; RITZ, E. & SCHMIDT-GAYK, H. Is there a renal phosphate leak in recurrent renal stone formers with absorptive hypercalciuria? *Eur. J. Clin. Invest.*; 10 (5):381-6, 1980.
- 188 ULMANN, A. Pathophysiology and signification of hypercalciuria in calcium stone formers. *Contr. Nephrol.*, 37 :13-6, 1984.
- 189 URIBARRI, J.; OH, M.; CARROLL, H. The first kidney stone. *Ann. Intern. Med.*. 111 :1006-9, 1989.
- 190 VAN DER BERG, C.J.; KUMAR, R.; WILSON, D.M. et alii. Orthophosphate therapy decreaseas urinary calcium excretion and serum 1,25 - dihydroxyvitamin D concentrations in idiopathic hypercalciuria. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 510 :998-1001, 1980.
- 191 VERONESE, F.; RAMOS, A.; GIUGLIANI, C. et alii. Avaliação da excreção urinária de ácido úrico e cálcio em indivíduos normais com sobrecarga protéica. *Anais do IX Congresso da AMRIGS. Porto Alegre, HCPA, p. 112-3, 1989.*

- 192 VERONESE, F.J.; GIUGLIANI, M.C.; PINHEIRO, C. et alii. Estudo da hipercalcêmia idiopática: prova de sobrecarga oral de cálcio em dieta habitual e restrita em cálcio. *J. Bras. Nefrol.*, 12 (4):S-107, 1990.
- 193 VIEIRA, J.G.H. **Radioimunoensaio do paratormônio humano (hPTH) no soro.** São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 1984. Tese de doutoramento.
- 194 VONTOBEL, H.P.; HAGMAIER, V.; HERZOG, J. et alii. Ergebnisse der hypercalciure - Diagnostik bei harnsteinpatienten mit einem oralen calciumbelastungstest. *Helv. Chir. Acta*, 49 :429-33, 1982.
- 195 WALTON, R.J. & BIJVOET, O.L.M. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet*, 2 (7928):309-10, 1975.
- 196 WEBER, D.V.; COE, F.L.; PARKS, J.H. et alii. Urinary saturation measurements in calcium nephrolithiasis. *Ann. Intern. Med.*, 90 (2):180-4, 1979.
- 197 WILLIAMS, R. Long-term survey of 538 patients with upper urinary tract stone. *Br. J. Urol.*, 35 :416-37, 1963.
- 198 WRONG, O. & DAVIES, H.E. The excretion of acid in renal disease. *Q. J. Med.*, 110 :259-312, 1959.
- 199 ZANCHETTA, J.R. Que hacer con un paciente con litiasis renal recorrente? **Seminarios de Nefrologia**, 1 :3-15, 1986.
- 200 ZERWEKH, J.E. & PAK, C.Y.C. Selective effects of thiazide therapy on serum 1 alpha, 25 - dihydroxyvitamin D and intestinal calcium absorption in renal and absorptive hypercalciurias. *Metabolism*, 29 :13-7, 1980.

## **ANEXOS**

**ANEXO 1 - TESTE DE SOBRECARGA CURTO DE CLORETO DE AMÔNIO \***

Ambulatório de Urolitíase

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**1 VÉSPERA DO TESTE**

- Iniciar jejum alimentar às 20 horas, para sólidos e líquidos.

**2 DIA DO TESTE**

6 horas

- esvaziar a bexiga e desprezar a urina; tomar 300ml de água; não urinar até chegar ao hospital.

7h 45min

- apresentar-se no ambulatório de urolitíase.

8 horas

- coleta de urina de 2 horas (URINA BASAL), sob camada de 1 a 1,5cm de vaselina líquida; aferir pH urinário imediatamente; coleta de sangue por punção de artéria radial para gasometria arterial (SANGUE BASAL); enviar material (sangue e urina) para o laboratório de bioquímica; administrar cloreto de amônio via oral (cápsulas gelatinosas 500mg) na dose de 100mg/Kg de peso, com 300ml de água durante 30 a 60 minutos.

9 horas

- início do período 2 horas pós-sobrecarga ácida (PSA).

---

\* Conforme Wrong & Davies (1959).

11 horas

- coleta de urina de 2 horas (URINA 2h PSA); proceder coleta como na coleta da primeira urina; coletar novamente gasometria arterial (SANGUE 2h PSA); início do período 4 horas PSA.

13 horas

- coleta de urina de 2 horas (URINA 4h PSA); proceder como na coleta das urinas anteriores; término do teste.

### 3 DOSAGENS

- sangue: gasometria arterial completa, avaliando-se pH, pCO<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>T.

- urina: pH, acidez titulável e amônia.

(Ver técnicas laboratoriais utilizadas).

ANEXO 2 - CÁLCULO DO TRANSPORTE MÁXIMO DE FOSFATO (T<sub>m</sub>PO<sub>4</sub>)

$$\text{TRP (\%)} \left[ = 1 - \left( \frac{\text{Pu (mg/dl)}}{\text{Ps (mg/dl)}} \times \frac{\text{Crs (mg/dl)}}{\text{Cru (mg/dl)}} \right) \right] \times 100$$

Onde:

TRP: reabsorção tubular de fósforo

Pu: fósforo urinário de 24 horas

Ps: fósforo sérico

Cru: creatinina urinária de 24 horas

Crs: creatinina sérica

O T<sub>m</sub>PO<sub>4</sub> é obtido através de um normograma, a partir do TRP e do fósforo sérico, conforme Walton e Bijvoet, 1975.

## ANEXO 3 - FICHA DE PRIMEIRA CONSULTA

Ambulatório de Urolitíase

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

## 1 IDENTIFICAÇÃO

1.1 Registro HC: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

1.2 Nome: \_\_\_\_\_ Data nasc.: \_\_\_\_\_

1.3 Idade: \_\_\_\_\_ anos Sexo: ( ) M ( ) F Cor: ( ) B ( ) P ( ) M

1.4 Endereço: \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_

1.5 Naturalidade: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_

## 2 DIAGNÓSTICO DE LITÍASE URINÁRIA

2.1 É portador de urolitíase: ( ) sim ( ) não ( ) não sabe

2.2 Idade de início dos sintomas: \_\_\_\_\_

2.3 Número de internações relacionadas: \_\_\_\_\_

2.4 Número de dias de trabalho perdidos relacionados à litíase: \_\_\_\_\_

2.5 Número de procedimentos cirúrgicos relacionados à litíase: \_\_\_\_\_

2.6 Formou cálculo no último ano: ( ) sim ( ) não ( ) não sabe

2.7 Número de cálculos formados no último ano: \_\_\_\_\_

2.8 Número total de cálculos formados/eliminados até o momento (datar):  
\_\_\_\_\_

## 3 ANTECEDENTES PESSOAIS

3.1 Patologias associadas: ( ) sim ( ) não



Especificar:

( ) Infecção urinária

( ) Gota

( ) Dor ou deformidade óssea

( ) Fraturas patológicas

( ) Síndrome mal absorptiva

( ) Doenças endócrinas: \_\_\_\_\_

( ) Alterações anatômicas do trato urinário: \_\_\_\_\_

( ) Rim esponja medular

( ) Outras: \_\_\_\_\_

#### 4 USO DE MEDICAÇÕES

4.1 Usa algum medicamento? ( ) sim ( ) não

Tipos: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

Doses: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

Tempo de uso: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

4.2 Já usou:

( ) Tiazídicos ( ) Corticóides

( ) Vitamina C ( ) Laxativos

( ) Antiácidos ( ) Outros: \_\_\_\_\_

Tempo de uso: \_\_\_\_\_

#### 5 INVESTIGAÇÕES PRÉVIAS

Já fez alguma investigação de litíase? ( ) sim ( ) não

Especificar: \_\_\_\_\_

#### 6 TRATAMENTO PRÉVIO DE UROLITÍASE

6.1 Medicamentoso: ( ) sim ( ) não

Especificar: \_\_\_\_\_

6.2 Cirúrgico: ( ) sim ( ) não

Especificar e datar: \_\_\_\_\_

## 7 ANTECEDENTES FAMILIARES

7.1 História familiar de litíase: ( ) sim ( ) não ( ) não sabe

7.2 Familiares afetados: ( ) pai ( ) mãe ( ) irmão ( ) irmã

( ) tio ( ) tia ( ) primos 1º grau Total: \_\_\_\_\_

## 8 VÍCIOS ALIMENTARES

( ) sim ( ) não Especificar: \_\_\_\_\_

Ingesta diária de líquidos (estimada): \_\_\_\_\_ ml.

Ingesta calculada de cálcio (desjejum, almoço, lanche, jantar e suplementos): \_\_\_\_\_ mg.

## 9 QUADRO CLÍNICO ATUAL:

Descrever sintomas, evolução, investigação diagnóstica e tratamentos: \_\_\_\_\_

---



---



---

## 10 EXAMES TRAZIDOS PELO PACIENTE

10.1 Bioquímicos: \_\_\_\_\_

10.2 Radiológicos: \_\_\_\_\_

## 11 EXAME FÍSICO

11.1 Peso: \_\_\_\_\_ Kg Altura: \_\_\_\_\_ cm

11.2 Pressão arterial: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmHg

11.3 Descrever alterações: \_\_\_\_\_

---

## ANEXO 4 - AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Ambulatório de Urolitíase

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

## 1 DOSAGENS NO SANGUE

	1ª amostra	2ª amostra	3ª amostra
Creatinina	X		
Cálcio	X	X	X
Fósforo	X	X	X
Ácido úrico	X	X	X
Sódio	X		
Potássio	X		
Cloretos	X		
Reserva alcalina	X		
Glicose	X		
Hemograma	X		

## 2 EXAMES EM AMOSTRA DE URINA

	1ª amostra	2ª amostra
Exame comum de urina	X	
Urocultura com teste	X	
pH urinário de jejum	X	X
Cistinúria	X	

## 3 DOSAGENS EM URINA DE 24 HORAS

	1ª amostra	2ª amostra	3ª amostra
Cálcio	X	X	X
Fósforo	X	X	X
Ácido úrico	X	X	X
Sódio	X		
Oxalato	X		
Creatinina	X		

#### 4 EXAMES RADIOLÓGICOS

- Rx simples de abdome com preparo intestinal
- Urografia excretora com cistografia e/ou
- Ecografia abdominal

**ANEXO 5 - TESTE DE SOBRECARGA ORAL DE CÁLCIO**

Ambulatório de Urolitíase

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Dieta habitual: 800mg de cálcio por dia

**1 VÉSPERA DO TESTE**

- 20 horas: jantar; início do jejum alimentar para sólidos.
- 21 horas: ingerir 300ml de água.
- 24 horas: ingerir 300ml de água.

**2 DIA DO TESTE**

- 6 horas: ingerir 300ml de água.
- 7h 45min: apresentar-se no ambulatório de urolitíase; esvaziar a bexiga.
- 8-10 horas: período de jejum.
- 9 horas: coleta de sangue (sem estase) para dosagem de cálcio e creatinina.
- 10 horas: coleta de urina de 2 horas para dosagem de cálcio e creatinina; ingerir 1g de gluconato de cálcio (Calcium Sandoz F efervescente) dissolvido em 300ml de água, junto com duas bolachas salgadas.
- 10-13h 30min: período de sobrecarga.
- 11h 30min: coleta de sangue (sem estase) para dosagem de cálcio e creatinina.
- 13h 30min: coleta de urina de 3,5 horas para dosagem de cálcio e creatinina.

### 3 COLETA DE URINA DE 24 HORAS

- Após uma semana de dieta contendo 400mg de cálcio, 800mg de fósforo e 100mEq de sódio (oitavo dia), para dosagem de cálcio, sódio e creatinina.

## ANEXO 6 - DIETA RESTRITA EM CÁLCIO

Ambulatório de Urolitíase

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

## 1 CONTEÚDO DA DIETA

Cálcio: 400mg

Sódio: 100mEq

Fósforo: 800mg

## 2 LÍQUIDOS PERMITIDOS

- água, água mineral, café, chá.

## 3 CARDÁPIO

## 3.1 Desjejum

TIPO	QUANTIDADE	MEDIDA CASEIRA
Café ou chá	200ml	1 xícara
Pão francês (d'agua)	70g	3 fatias médias
Margarina (sem sal)	15g	3 colheres de chá
Geléia	15g	3 colheres de chá
Açúcar	à vontade	

## 3.2 Almoço

TIPO	QUANTIDADE	MEDIDA CASEIRA
Arroz	150g	6 colheres de sopa

Carne	80g	1 unid. média
Legume A	ver lista anexa	
Legume B	ver lista anexa	
Fruta	ver lista anexa	

### 3.3 Merenda

Igual ao desjejum

### 3.4 Jantar

Igual ao almoço

### 3.5 Ceia

Fruta (ver lista anexa)

Nota: Realizar todas as preparações sem sal e adicionar ao prato servido 1g de sal, no almoço e no jantar (1 colher rasa de cafezinho no almoço e 1 colher no jantar).

## 4 SUBSTITUIÇÕES DO CARDÁPIO

### 4.1 Salada

#### LEGUME A

TIPO	QUANTIDADE	MEDIDA CASEIRA
Alface	25g	5 folhas
Tomate	100g	2 unidades pequenas
Pimentão	20g	1/2 unidade pequena
Palmito	15g	1/4 de pires
Repolho	18g	1/2 xícara média
Cebola	30g	1 unidade pequena
Chicória	30g	2 folhas médias



## LEGUME B

Cenoura	50g	1 unidade pequena
Beterraba	100g	6 colheres de sopa
Vagem	50g	1 xícara média
Moranga	90g	1 xícara média
Chuchu	50g	3 colheres de sopa

## 4.2 Sobremesa

TIPO	QUANTIDADE	MEDIDA CASEIRA
Mamão	200g	2 fatias
Banana	100g	1 unidade média
Ameixa preta	35g	4 unidades
Goiaba branca	20g	1/2 unid. pequena
Maçã	100g	1 unidade média
Manga	200g	1 unidade pequena
Morango	200g	1 xícara média
Melão	40g	1 fatia pequena
Pêssego	200g	4 unid. pequenas
Figo compota	10g	1 unidade pequena
Pêra	200g	1 unidade pequena
Uva branca	60g	1/2 cacho pequeno
Laranja	100g	2 unidades pequenas