

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

FATORES LITOGÊNICOS EM PACIENTES COM LITÍASE URINÁRIA DE
FORTALEZA, CEARÁ

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Natal/RN

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**FATORES LITOGÊNICOS EM PACIENTES COM LITÍASE URINÁRIA DE
FORTALEZA, CEARÁ**

Tese apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Orientador: Prof. Dr. Carlos Antônio Bruno da Silva

Natal/RN

2010

C284i Silva, Sílvia Fernandes Ribeiro da.
Fatores litogênicos em pacientes com litíase urinária de Fortaleza,
Ceará / Sílvia Fernandes Ribeiro da Silva. - 2010.
69 f.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do
Norte, 2010.

“Orientação: Prof. Dr. Carlos Antonio Bruno da Silva.”

1. Litíase. 2. Cálculo urinário.
3. Fatores de risco. 4. Oxalato de cálcio. I. Título.

CDU 616.12-089.94

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Profa. Dra. Técia Maria de Oliveira Maranhão

Natal/RN
2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**FATORES LITOGÊNICOS EM PACIENTES COM LITÍASE URINÁRIA DE
FORTALEZA, CEARÁ**

Presidente da banca:

Prof. Dr. Carlos Antônio Bruno da Silva

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Brandão Neto

Prof Dr. Hugo Alexandre Oliveira Rocha

Profa. Dra. Ana Cristina de Oliveira Monteiro Moreira

Profa. Dra. Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes

Natal/RN

2010

“A realização não vem com a conquista dos objetivos traçados, mas sim no caminho percorrido até alcançá-lo.”

Prof. Alan Henrique

Agradecimentos

Ao longo do caminho de uma realização adquirimos dívidas impagáveis a Deus, a família, aos amigos, aos colegas de trabalho, aos chefes imediatos, ao orientador e ao Programa de Pós-Graduação. Cada um teve a sua participação em determinado momento do processo e dedico a vocês à realização desse sonho e convido-os a compartilhar comigo mais essa conquista.

Agradeço:

Inicialmente a Deus, sempre presente na minha vida, por olhar por mim e por ter me direcionado no caminho certo.

“Senhor, fazei que eu procure mais consolar do que ser consolado, compreender do que ser compreendido, amar do que ser amado. Pois é dando que se recebe, é perdendo que se é perdoado, e é morrendo que se vive para a vida eterna”. São Francisco de Assis.

A minha família, meu alicerce, de onde retiro a minha força para seguir em frente e acreditar que tudo é possível quando se tem um objetivo. Pelo apoio e torcida incondicional, com a qual sempre contei em todas as etapas da minha vida. Especial agradecimento a minha mãe Francisca Fernandes Ribeiro e a minha avó Francisca Ferreira Lima (*in memorian*), duas grandes guerreiras, que me inspiram e que tento imitar e seguir os passos. Deixo também aqui registro do meu agradecimento ao meu pai, Francisco Ribeiro da Silva (*in memorian*), de quem herdei a paciência necessária para enfrentar a vida.

Aos meus amigos, sempre com palavras de carinho e de apoio, que riram comigo nos momentos de alegria e vitória, mas também souberam chorar nos momentos de tristezas e perdas. Especial agradecimento aos meus grandes amigos: Sônia Leite da Silva, Daisy Maria Meireles de Arruda, Henry de Holanda Campos e Wanda Maria de Azeredo Moraes Campos. Não poderia deixar também de agradecer aqueles conquistados nos últimos anos:

Christiane de Oliveira Costa Pinheiro, Vânia Cordeiro de Matos, Maria de Fátima Rebouças Antunes, Daniela Maria de Oliveira Carlos, Gilmara Silva de Melo Santana, Márcio Roberto Pinho Pereira e Maria Edlene Félix de Lima.

Amigo é coisa para se guardar no lado esquerdo do peito.

Mesmo que o tempo e a distância digam “não”.

Mesmo esquecendo a canção.

O que importa é ouvir, a voz que vem do coração.

Milton Nascimento

Ao Dr Henry de Holanda Campos, um gigante das Ciências Médicas, por ter acreditado em mim e ter me incentivado e estimulado a crescer profissionalmente. Aqui fica registrada minha eterna gratidão.

Ao Centro de Pesquisas em Doenças Hepato Renais, onde convivo com grandes profissionais da saúde e reforcei os conceitos de humildade e integridade, que aprendi no seio da minha família. Nesse serviço me deram asas para voar e tive a chance de crescer profissionalmente. Meu especial agradecimento aos ilustres médicos que um dia idealizaram e implantaram o Centro de Pesquisas, que hoje é um adulto jovem com 35 anos de funcionamento em prol dos pacientes com insuficiência renal crônica do Ceará: Henry de Holanda Campos, Roberto Barreto Marques, João Batista Evangelista Júnior e Antônio Lacerda Machado.

Ao Laboratório de Histocompatibilidade e Imunologia de Transplantes, meu segundo lar, e a sua equipe que convivo desde a sua implantação em 1986 e que compõe a minha segunda família: Maria do Carmo Serpa Cavalcante, Márcia Maria Silva Santos, José Wilson Pascoal de Oliveira, Jaqueline Maria Fernandes Amorim, Maria Elizabete Monte Mesquita e Carmosa Barão dos Santos.

A Universidade de Fortaleza onde aprendi a aprender e tive a oportunidade de realizar o sonho de “Ser Professor”. Um especial

agradecimento a Dra Fátima Maria Fernandes Veras e a Profa Dra Vânia Cordeiro de Matos.

Ao meu orientador Prof Dr. Carlos Antônio Bruno da Silva, sempre paciente e amigo, que mesmo em momentos de críticas soube torná-las construtivas a ponto de incentivar e mostrar uma luz no fim do túnel, por acreditar no potencial de seus orientandos. Bruno, você é um exemplo a seguir como pessoa e como professor. Obrigada por tudo e gostaria de registrar que você passou a fazer parte do seletivo grupo de amigos que conquistei nos últimos anos.

Ao Hospital Universitário Walter Cantídio, que possibilitou a busca ativa dos prontuários dos pacientes atendidos no Ambulatório de Nefrologia e ao Laboratório de Cristalúria do Centro de Pesquisas em Doenças Hepato-Renais que permitiu o acesso aos resultados das cristalúrias e das análises dos cálculos urinários.

Ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte pela acolhida e oportunidade ímpar de fazer parte do grupo de doutores formado por este Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde de renome em todo o País e que vem desenvolvendo brilhante trabalho desde a sua implantação, fruto do grupo de professores que trabalham arduamente.

Finalmente aos pacientes sem o qual não seria possível a realização deste trabalho. A cada momento que sofres em decorrência das dores da cólica renal estarei com vocês mesmo que em pensamento, pois acredito que um dia haverá uma melhora no seu tratamento e conseguirás a cura para a sua dor. Minha eterna gratidão.

Sumário

| | |
|---|------|
| Agradecimentos | vi |
| Abreviaturas | xi |
| Lista de Quadros..... | xiii |
| Lista de Figuras..... | xiv |
| Resumo..... | xv |
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA..... | 3 |
| 2.1 Um pouco de história | 3 |
| 2.2 Considerações sobre a evolução da litíase urinária..... | 4 |
| 2.3 Epidemiologia da litíase urinária | 4 |
| 2.4 Litogênese..... | 5 |
| 2.4.1 Etapas da litogênese..... | 5 |
| 2.4.2 Promotores da cristalização | 7 |
| 2.4.2.1 Oxalato..... | 7 |
| 2.4.2.2 Cálcio | 7 |
| 2.4.2.3 Ácido Úrico..... | 8 |
| 2.5 Fatores de risco da litíase urinária | 8 |
| 2.5.1 Fatores extrínsecos..... | 9 |
| A) Região geográfica | 9 |
| B) Clima | 9 |
| C) Ingestão de água..... | 9 |
| D) Dieta..... | 9 |
| 2.5.2 Fatores intrínsecos..... | 10 |
| A) Idade | 10 |

| | |
|---|----|
| B) Gênero..... | 11 |
| C) Genética..... | 11 |
| 2.6 Considerações sobre os principais cálculos urinários..... | 11 |
| 2.6.1 Cálculo de oxalato de cálcio..... | 11 |
| 2.6.2 Cálculo de fosfato | 12 |
| 2.6.3 Cálculo de ácido úrico | 12 |
| 3 ANEXAÇÃO DOS ARTIGOS PUBLICADOS | 13 |
| 4 ANEXAÇÃO DO ARTIGO SUBMETIDO..... | 30 |
| 5 COMENTÁRIOS FINAIS, CRÍTICAS E CONCLUSÕES..... | 49 |
| 6 REFERÊNCIAS..... | 54 |
| 7 APÊNDICE..... | 59 |
| 7.1 Participação em eventos nacionais..... | 59 |
| 7.2 Participação em eventos internacionais..... | 60 |
| 7.3 Artigos completos publicados em periódicos | 61 |
| 7.4 Resumo completo publicado em anais de eventos | 61 |
| 7.5 Resumos simples publicados em anais de eventos..... | 61 |
| 8 ABSTRACT | 63 |
| 9 ANEXO | 65 |

Abreviaturas

| | |
|-----------------|---|
| a.C | antes de Cristo |
| CaP | calcium phosphate |
| CaOx | calcium oxalate |
| CE | Ceará |
| CNPq | Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico |
| COD | oxalato de cálcio dihidratado |
| COM | oxalato de cálcio monohidratado |
| CPDHR | Centro de Pesquisas em Doenças Hepato-Renais |
| ESWL | extracorporela shock wave lithotripsy |
| EUA | Estados Unidos da América |
| °C | graus Celsius |
| H:M | relação homem:mulher |
| HUWC | Hospital Univeristário Walter Cantídio |
| Kg | quilograma |
| K _{pf} | produto de formação |
| K _{ps} | produto de solubilidade |
| LECO | litotripsia extracorpórea |
| mEq | miliequivalente |
| mL | mililitro |
| mm | milímetro |
| MS | Mato Grosso do Sul |
| ND | não determinado |
| OxCa | oxalato de cálcio |
| PCa | fosfato de cálcio |
| ppm | parte por milhão |
| PR | Paraná |
| rpm | rotações por minuto |
| SD | standard deviation |
| SP | São Paulo |
| UFC | Universidade Federal do Ceará |

| | |
|--------|---|
| UFRN | Universidade Federal do Rio Grande do Norte |
| UNIFOR | Universidade de Fortaleza |
| USA | United States of America |
| EUA | Estados Unidos da América |

Lista de Quadros

| | |
|--|---|
| Quadro 1. Prevalências de litíase urinária em diferentes países, segundo o gênero..... | 4 |
|--|---|

Lista de Figuras

| | |
|---|---|
| Figura 1. Pintura de Michelangelo..... | 3 |
| Figura 2. Níveis de saturação da urina..... | 6 |

RESUMO

Introdução: A litíase urinária é um problema de saúde pública pela elevada prevalência e recorrência.

Objetivo: O objetivo do presente estudo foi determinar os fatores litogênicos em pacientes com litíase urinária de Fortaleza, Ceará.

Material e métodos: O estudo foi dividido em três fases: na primeira, realizou-se estudo documental de prontuários de 197 pacientes com litíase urinária atendidos entre 1996 e 2006, para a análise de dados clínicos e avaliação metabólica. Na segunda fase foi realizada uma avaliação morfológica de 340 cálculos urinários, classificando-os como puro ou misto e os componentes em majoritários ou minoritários. Foi também avaliado fragmentos de cálculos de 25 pacientes tratados com litotripsia. Na terceira fase utilizou-se uma amostra de 50 cálculos para um estudo duplo-cego comparando a análise morfológica e a análise química. Os resultados foram considerados como concordantes, parcialmente concordantes (componentes minoritários discordantes) ou discordantes (componentes majoritários discordantes).

Resultados: A média de idade dos 197 pacientes no primeiro sintoma foi 35,8 \pm 13,3 anos, não houve diferença entre os gêneros. A relação homem:mulher foi de 1:1,7, 53,3% eram recorrentes. As principais alterações metabólicas foram hipernatriúria (80,7%), hipercalciúria (48,7%), volume urinário baixo (43,7%), hiperoxalúria (30,5%) e hiperuricosúria (17,3%). Entre os 340 cálculos analisados, 34,7% foram puros. A via de eliminação mais comum dos cálculos puros foi a espontânea (49,1%) e a dos mistos foi a cirúrgica (50,5%). Os cálculos mais freqüentes foram o oxalato de cálcio (OxCa=59,3%) e ácido úrico (AU=23,7%), sendo o primeiro mais comum nas mulheres e o segundo nos homens. Entre os cálculos mistos, o OxCa foi o principal componente (67,1%), seguido da carbapatita (11,2%) e estruvita (7,9%). Os principais componentes nos homens foram o OxCa e AU, enquanto que nas mulheres foram a carbapatita e estruvita. Entre os 25 fragmentos de cálculos analisados, 48% foram puros. Os componentes encontrados foram: OxCa dihidratado-COD (56%), OxCa monohidratado-COM (48%), fosfato (32%), AU (20%). Quatro pacientes (16%) apresentaram cálculo de infecção. Na análise química dos 50 cálculos urinários os principais componentes majoritários foram cálcio (70%),

oxalato (66%), amônio (56%), urato (28%) e carbonato (24%), enquanto que na morfológica foram fosfato de cálcio e magnesiano (32%), COM (24%), AU (20%), COD (18%) e cistina (6%). Concordância total foi observada em 38%, parcial em 52% e discordância em 10%.

Conclusão: Os fatores de risco litogênicos na região de Fortaleza foram hiperoxalúria, hipercalcúria com ou sem hipernatriúria, hiperuricosúria e volume urinário reduzido.

Descritores: Litíase, Cálculo urinário, Fatores de risco, Oxalato de cálcio.

1 INTRODUÇÃO

A litíase urinária ou calculose urinária é uma doença tão antiga quanto à humanidade¹. O primeiro cálculo da história data de 4.800 anos antes de Cristo (a.C.) e foi descoberto entre os ossos pélvicos de um homem jovem (15-16 anos) na tumba do cemitério de El-Amrah no Egito². A análise do cálculo realizada por Elliot Smith, em 1901, revelou que se tratava de cálculo misto, com núcleo de ácido úrico e camadas concêntricas de fosfato amônio magnésiano e oxalato de cálcio^{1,3}.

Estudos realizados nos Estados Unidos da América (EUA), Europa e Japão são unânimes em afirmar que a incidência e a prevalência da litíase têm aumentado a partir da segunda metade do século XX, provavelmente em decorrência da melhora gradual nas condições socioeconômicas das populações, que ocorreu após a segunda guerra mundial⁴⁻⁷.

No Japão⁴, a incidência anual de cálculo urinário aumentou de 54,2 por 100.000,00 habitantes, em 1995, para 114,3 em 2005. Em estudo realizado em Milão⁸, os autores mostraram que, após intervalo de 12 anos (1986 a 1998), a prevalência de litíase na população estudada tinha aumentado de 6,8% para 10,1% nos homens e de 4,9% para 5,8% nas mulheres. No período de 1976 a 1994, a prevalência de litíase urinária nos EUA aumentou de 3,8% para 5,2% e, atualmente, estima-se que seja de 13%^{7,10}.

Estudos epidemiológicos mostram que o risco de desenvolver litíase no adulto é menor na Ásia (1-5%), intermediário na Europa (5-10%) e América (12% no Canadá e 13% nos EUA) e maior na Arábia Saudita (20,1%)^{11,12}. No Brasil, nenhum estudo epidemiológico de grande porte foi realizado, mas estima-se que existam em torno de 5% de pacientes litiásicos¹³.

O quadro clínico da litíase se caracteriza por crises de cólica nefrética, que acarreta grande sofrimento para o paciente e risco de complicações em longo prazo, como pielonefrite, infecção, abscesso renal, nefrectomia e até a perda da função renal¹⁴. Nos EUA, um em cada 1.000 adultos é hospitalizado anualmente para tratamento de cálculo urinário e o custo econômico tem sido estimado em 2 a 5,3 bilhões de dólares por ano¹⁵.

Para sociedade representa considerável impacto socioeconômico, não somente no custo do tratamento da doença, como nos dias de trabalho perdido

durante a crise de dor, uma vez que a litíase é mais freqüente na fase mais produtiva do indivíduo, entre 20 a 50 anos². Além disso, a taxa de recorrência pode atingir até 10% da população litiásica no primeiro ano após o primeiro episódio de cálculo urinário, 50% após 10 anos e 98% após 25 anos¹⁶.

Os múltiplos fatores envolvidos na formação da litíase urinária podem influenciar a sua incidência nos diferentes países⁵. Dentre eles, os mais freqüentemente relacionados são idade, gênero, raça, clima, ocupação, nível socioeconômico, hábitos alimentares, distúrbios metabólicos, hereditariedade e baixa ingestão de líquidos¹⁶⁻¹⁸.

No Brasil, poucos estudos têm sido realizados para se determinar os fatores de risco envolvidos na formação do cálculo urinário nas diferentes regiões brasileiras. Segundo Daudon, quando a prevalência de uma doença é dependente de fatores externos, como a alimentação e o ambiente, os seus valores variam consideravelmente de uma população a outra. Assim, os dados epidemiológicos oriundos de um país ou de outros continentes, com comportamentos nutricionais diferentes, não podem ser transportados a um país que não tem dados epidemiológicos próprios⁵.

A grande extensão territorial do Brasil, com suas variações climáticas, raciais e hábitos alimentares distintos, pode influenciar significativamente na prevalência e nos fatores de risco associados com calculose urinária em nossa população. Por este motivo, todos os esforços empreendidos no sentido de investigar os fatores mais freqüentes envolvidos no processo litogênico dos brasileiros, que habitam de norte a sul do País, devem ser incentivados e, a partir desses resultados, medidas preventivas podem ser implantadas para reduzir o impacto desta doença na nossa sociedade. Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi determinar os fatores litogênicos em pacientes com litíase urinária de Fortaleza, Ceará.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A litíase urinária é uma doença cosmopolita, em constante expansão, que apresenta elevada prevalência e recorrência¹⁷.

2.1 Um pouco de história

O homem sofria da doença do cálculo mesmo antes do trato urinário ter sido definido¹. Susruta Samhita, médico indiano, fez a descrição da cólica nefrética em seu livro escrito no 5º século a.C¹⁹.

“Quando o ar e o flegma se encontram, um pequeno cálculo é formado, cresce em direção à saída da bexiga e impede o fluxo de saída da urina. O paciente torturado range os dentes, pressiona o seu abdome e fricciona o seu pênis. Urina, flatus e fezes são eliminados durante as dores fortes. Em tais casos, o cálculo é escuro, rugoso, irregular e coberto de espículas”

Ao longo da história, homens públicos e políticos foram acometidos de calculose renal. Entre eles, Benjamin Franklin, Napoleão III, Papa Inocêncio II e Michelangelo Buonarroti^{2,20}. A partir de 1540, Michelangelo foi acometido por episódios recorrentes de cálculo de ácido úrico e sofreu desta doença durante o resto de sua vida, fato que ficou registrado no teto da Capela Sistina em sua pintura da Separação da Terra e da Água, onde se pode ver a imagem do rim no manto do Criador (figura 1)²⁰.

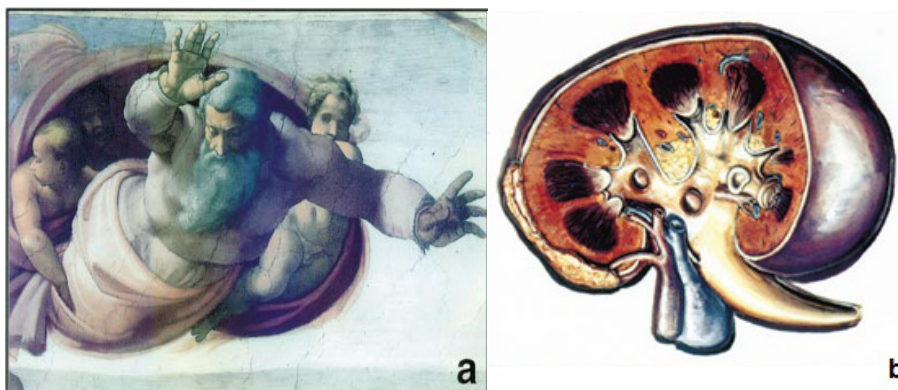


Figura 1. Pintura de Michelangelo “Separação da Terra e da Água” (a). Reprodução de ilustração médica de rim normal (b).

Fonte: *Kidney Int.* 2000; 57:1190–201.

2.2 Considerações sobre a evolução da litíase urinária

Segundo Daudon¹⁷, a litíase urinária é uma doença que se transforma com o tempo. As principais características da sua evolução são relatadas em dois grandes períodos: antes do século XIX e a partir do século XX:

- Antes do século XIX: a litíase acometia principalmente as crianças e havia uma relação menino:menina maior que 15. O cálculo se desenvolvia preferencialmente na bexiga e sua composição era de fosfato amônio magnésiano e ácido úrico.
- A partir do século XX: a litíase acomete adultos entre a 2ª e 6ª décadas de vida e a relação homem:mulher é de 1 a 2,5. A localização do cálculo é renal e o seu constituinte principal é o oxalato de cálcio.

Estudos recentes têm tentado explicar essas alterações em função de três grandes fatores associados que ocorreram a partir da segunda guerra mundial: transformação dos hábitos nutricionais, melhoria das condições sanitárias e do nível socioeconômico das populações. Além disso, a melhora na assistência médica, no diagnóstico e no tratamento teve cada um a sua parcela^{12,21,22}.

2.3 Epidemiologia da litíase urinária

A litíase urinária não poupa nenhuma área geográfica, grupos raciais ou culturais¹⁴. Entretanto, a probabilidade de formar cálculo difere consideravelmente em várias partes do mundo (quadro 1)^{11,12}.

Quadro 1. Prevalências de litíase urinária em diferentes países, segundo o gênero.

| Gênero | Japão ⁴ | Koréia ²³ | Alemanha ⁶ | França ²⁴ | EUA ⁹ | Iran ²⁵ | México ²⁶ |
|--------|--------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|------------------|--------------------|----------------------|
| Homem | 9,6% | 6% | 5,5% | 6,3% | 13% | 6,1% | 6% |
| Mulher | 4,5% | 1,8% | 4% | 2,7% | 7% | 5,3% | 5,2% |

2.4 Litogênese

O termo litogênese refere-se ao conjunto de processos físico-químicos e biológicos que acarretam supersaturação da urina, com conseqüente formação do cálculo²⁷. Através da análise minuciosa do cálculo, que se formou ao longo dos meses no sistema urinário, pode-se determinar com precisão a sua composição e, em vários casos, estabelecer a ordem cronológica da associação de seus componentes². Este fato é reforçado pela observação de que a maioria dos pacientes litiásicos recidivantes elimina cálculos com características morfológicas constantes²⁸.

O cálculo é formado em conseqüência de um desequilíbrio biológico urinário transitório, intermitente ou permanente, expressão da supersaturação relativa ou absoluta de substâncias promotoras da cristalização na urina (oxalato, cálcio, fosfato, ácido úrico e uratos), independente de sua origem^{29,30}. Em condições normais, existe equilíbrio entre as forças que possibilitam a cristalização ou a solubilização das substâncias contidas na urina²⁹. A quebra desse equilíbrio resulta principalmente da modificação no estado de saturação da urina, no seu pH e/ou na concentração dos inibidores da cristalização (citrato, magnésio, pirofosfato, nefrocalcina, glicosaminoglicanos, proteína de Tamm-Horsfall, além de outras glicoproteínas)³¹.

2.4.1 Etapas da litogênese

A litogênese é um processo multifatorial que envolve três fases: a cristalização inicial ou nucleação, a agregação e o crescimento dos cristais. A nucleação se traduz pela retenção no rim de substância insolúvel, cristalina ou não, enquanto que o termo agregação descreve o processo de ligação dos cristais em torno do suporte inicial que originou o núcleo do cálculo, com conseqüente crescimento dos cristais³⁰.

A urina humana normalmente se encontra saturada com relação a vários elementos que predis põem a cristalização. Entretanto, nem todos os indivíduos produzem cálculos no interior das vias urinárias³². Para que o cálculo se desenvolva, vários fatores devem ser atuantes. Por exemplo, a urina normal é saturada em relação ao oxalato de cálcio, porém a formação do cálculo requer aumento da excreção de cálcio e oxalato e/ou diminuição do volume urinário, o que intensifica essa saturação²⁹. Na maioria das vezes, em indivíduos

formadores de cálculos, esse fato é associado com a diminuição de um inibidor da cristalização, tipo citrato, que modifica a solubilidade da urina, favorecendo ainda mais a precipitação do oxalato de cálcio e iniciando a formação do cálculo³¹.

A figura 2 é uma representação esquemática que mostra como o nível de saturação da urina pode influenciar a formação do cálculo²⁷. Se tomarmos mais uma vez o oxalato de cálcio como exemplo, urina subsaturada para este soluto não favorece a cristalização e, nos casos em que os cristais já estejam formados, essa subsaturação acarreta dissolução destes cristais. Entretanto, se ocorrer o aumento da concentração desse soluto, ultrapassando o valor do produto de solubilidade (K_{ps}), a urina estará saturada em relação ao oxalato de cálcio. Neste nível de saturação ocorrerá a cristalização e os cristais de oxalato de cálcio formados podem crescer e/ou se agregar. Este processo é chamado de nucleação heterogênea. Nesta situação, a ação dos inibidores pode ser eficaz, prevenindo ou não a cristalização e o crescimento cristalino. Caso a concentração do oxalato de cálcio ultrapasse o nível do produto de formação (K_{pf}), a urina estará supersaturada. Nessa urina ocorrerá cristalização e o crescimento de cristais de oxalato de cálcio, com nucleação homogênea. Nesta fase a ação dos inibidores é ineficiente e o cálculo se formará^{29,30,32}.

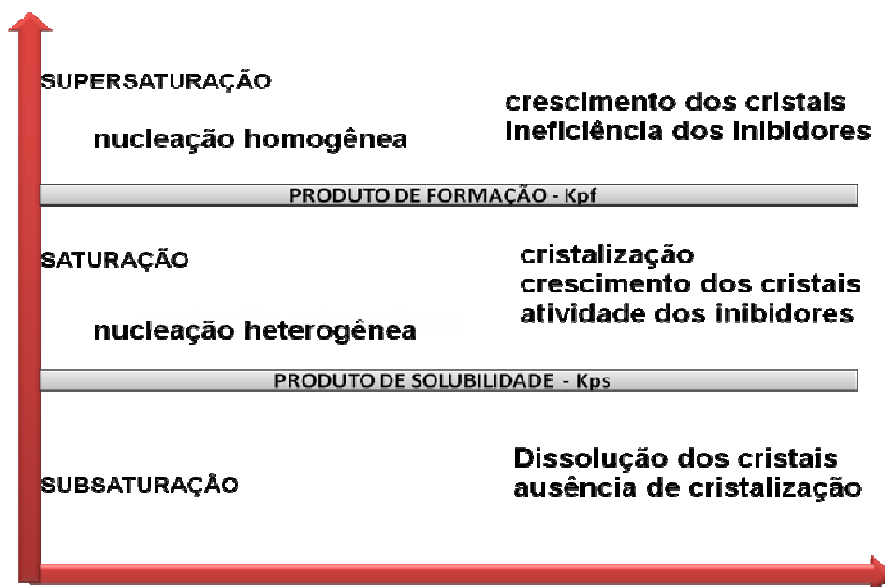


Figura 2. Níveis de saturação da urina.

Fonte: Urol Clin N Am. 2007; 34:295-313.

2.4.2 Promotores da cristalização

Os seguintes promotores têm sido relacionados com a indução do processo litogênico: oxalato, cálcio, ácido úrico, volume urinário baixo, pH da urina, sódio, fosfato e cistina^{5,16}. Porém, enfatizaremos o oxalato, o cálcio e o ácido úrico, por serem considerados os principais promotores da cristalização.

2.4.2.1 Oxalato

O ácido oxálico (HOOC.COOH) na sua forma livre apresenta solubilidade de 8,7 g/100 g H₂O a 20 °C. Esta solubilidade se mantém quando ele forma sais com sódio (oxalato de sódio) e com potássio (oxalato de potássio). Entretanto, os sais formados com cálcio (oxalato de cálcio) são quase insolúveis na variação fisiológica de pH urinário (0,00067 g/100 g H₂O a 13 °C). O oxalato de magnésio apresenta solubilidade intermediária, sendo o magnésio considerado inibidor do oxalato na urina³³.

Aproximadamente 85% do oxalato urinário são de origem endógena e 10% oriundo da dieta. O oxalato endógeno é principalmente proveniente do metabolismo oxidativo do ácido ascórbico (35%) e do metabolismo da glicina (40%)^{34,35}.

A única via de excreção do oxalato é a renal, sendo eliminado sem metabolização por filtração e secreção tubular. A excreção urinária normal de oxalato varia entre 16 a 40 mg/dia³⁶.

Indivíduos que fazem uso exagerado em sua dieta de espinafre, amêndoas, chocolate, beterraba, amendoim, cereja, pimentão e chá forte podem apresentar hiperoxalúria. A vitamina C utilizada em doses superiores a 500 mg/dia aumenta também a oxalúria, uma vez que o ácido ascórbico é metabolizado a oxalato^{24,37}.

2.4.2.2 Cálcio

Hiperocalciúria é um dos principais fatores de risco para formação de cálculos de cálcio: oxalato de cálcio e fosfato de cálcio. A hiperocalciúria ocorre quando a excreção urinária de cálcio é maior do que 300 mg/dia em homens e maior do que 250 mg/dia nas mulheres ou 4 mg/kg/dia para ambos os gêneros. Cerca de 20% do cálcio alimentar é excretado na urina^{35,38}.

Os mecanismos envolvidos na hipercalcúria estão relacionados ao aumento na absorção intestinal de cálcio (hipercalcúria absorptiva), redução da reabsorção tubular renal de cálcio (hipercalcúria renal), aumento da reabsorção óssea (hipercalcúria resorptiva), aumento primário na síntese de vitamina D e perda renal primária de fosfato³⁸.

A calciúria aumenta aproximadamente 40 mg para cada 100 mEq adicionais de sódio na dieta em adultos normais e em até 80 mg em pacientes com hipercalcúria e formadores de cálculos urinários³⁹. Segundo Chula e colaboradores⁴⁰, há correlação positiva entre calciúria e ingestão de sódio, sendo essa correlação mais forte no grupo com hipercalcúria, o que sugere que aporte elevado de sódio contribui para hipercalcúria.

2.4.2.3 Ácido Úrico

O ácido úrico é produto do metabolismo das purinas. Hiperuricosúria se manifesta quando a excreção urinária de ácido úrico ultrapassa 800 mg/dia em homens e 750 mg/dia em mulheres⁴¹. Sabe-se que em pH ácido, a maior parte do ácido úrico se encontra na forma não dissociada, que possui baixa solubilidade. Os cálculos de ácido úrico se formam principalmente quando o pH urinário está abaixo de 5,3^{41,42}. Assim, dieta rica em proteínas acarreta forte acidificação da urina, favorecendo a formação do cálculo de ácido úrico²⁹.

Alguns autores têm mostrado que a excreção do ácido úrico aumenta com idade, principalmente no homem, devido à redução na amoniogênese e aumento da resistência a insulina¹⁷. Diabetes está fortemente associado com cálculo de ácido úrico, em decorrência da redução da excreção de amônia e diminuição do pH urinário¹⁴.

2.5 Fatores de risco da litíase urinária

A litíase urinária apresenta patogênese multifatorial, que se manifesta em decorrência da interação de fatores extrínsecos (região geográfica, clima, dieta e ingestão de líquidos) com fatores intrínsecos (idade, gênero e genética) e que predispõe a formação do cálculo⁵.

2.5.1 Fatores extrínsecos

A) Região geográfica

Segundo Pak e colaboradores⁴³, a influência das diferentes regiões geográficas ocorre devido a hábitos alimentares e fatores socioeconômicos distintos. Além disso, o efeito da região é influenciado pela temperatura, umidade e viabilidade de água^{25,43}. Nos países com elevadas temperaturas durante o verão observa-se aumento da incidência de litíase urinária, em decorrência do aumento da transpiração, que acarreta aumento da concentração da urina e favorece a cristalização^{5,16}.

B) Clima

Estudos têm mostrado variação sazonal da incidência de litíase urinária^{25,44,45}. Em estudo realizado em 2004, no hemisfério norte, os autores mostraram aumento da incidência de 16% de cólica nefrética nos meses de verão, quando comparado com os meses de inverno⁴⁵. Em outro estudo, autores encontraram índices elevados de cálcio urinário entre os soldados transferidos para regiões de clima quente durante o verão, mas o mesmo não foi observado nos meses de inverno²⁵.

C) Ingestão de água

Aumento da ingestão de água acarreta diluição dos constituintes urinários, que podem precipitar na urina saturada, e redução do tempo médio de residência de cristais livres no trato urinário. Desta forma, baixa ingestão de líquidos (inferior a 1.200 mL/dia) predispõe a formação do cálculo⁴⁶.

D) Dieta

A alimentação é um dos principais fatores que modula o risco de formação de cálculo urinário²⁴. Nos países industrializados o aumento na ingestão de proteína animal, sal e açúcar refinado foram positivamente associados com litíase urinária⁵. Robertson e colaboradores⁴⁷, foram os pioneiros a mostrar relação positiva entre consumo de proteína animal e formação de cálculo. Os autores relatam que aumento de 34 g/dia de proteína animal aumenta excreção de cálcio urinário em 23% e de oxalato em 24%.

Excessiva ingestão protéica diminui o pH urinário e aumenta reabsorção do citrato urinário, reduzindo desta forma a sua excreção. Além disso, aumenta excreção de cálcio e ácido úrico, resultando em hipercalciúria e hiperuricosúria. Essas alterações acarretam aumento da saturação, não somente do oxalato de cálcio, mas também de espécies cristalinas promotoras de nucleação heterogênea, como ácido úrico e urato de sódio^{5,16,24}.

Em estudo realizado em crianças e adolescentes do Rio Grande do Norte-Natal, foi mostrado que excesso de proteína animal está correlacionado com hipercalciúria, enquanto que proteína vegetal preserva o cálcio ingerido⁴⁸.

O aumento no consumo de sal induz vários efeitos litogênicos, sendo o aumento da excreção de cálcio, devido à diminuição da reabsorção tubular, o mais freqüente. Além disso, excesso de sal contribui para redução da citratúria, estimula a nucleação heterogênea de oxalato de cálcio e facilita a polimerização da proteína de Tamm Horsfall, alterando assim sua propriedade anti-agregante².

Açúcar refinado, de absorção rápida, provoca hiperinsulinemia, que é responsável pela diminuição da reabsorção tubular do fósforo e pelo aumento da excreção cálcio. Em alguns indivíduos, essas alterações acarretam hipercalciúria, que pode ser litogênica, principalmente se associada a aumento na eliminação urinária de oxalato^{2,24}.

2.5.2 Fatores intrínsecos

A) Idade

Em estudo realizado na França, os autores mostraram que a média de início do cálculo é por volta de 33 anos, sendo ligeiramente mais cedo na mulher (média de idade = 30,2 anos) do que no homem (média de idade = 35,4 anos)²⁴. Em países em desenvolvimento a média de idade da descoberta do cálculo foi 4,4 anos inferiores àquela observada na França (homem: 42,3 anos versus 46,7 anos; mulher: 41,4 anos versus 45,8 anos)²¹.

A média de idade determinada em estudos brasileiros foi $39,8 \pm 14,5$ anos para o homem e $37,1 \pm 12,8$ para as mulheres (Fortaleza-CE)⁴⁹; $39,7 \pm 16,2$ para homens e $40,2 \pm 15$ anos para as mulheres (Belo Horizonte-MG)⁵⁰; $50,9 \pm 11$ anos para homens e $43,4 \pm 8,6$ anos para mulheres (Curitiba-PR)⁵¹;

43,3 ± 13,8 anos para homens e 41,2 ± 12,2 anos para mulheres (Botucatu-SP)⁵².

B) Gênero

A litíase urinária acomete mais homens do que mulheres²⁴. Na maioria dos países, a relação homem:mulher situa-se entre 1,5 e 3,0^{5,12,53}. Entretanto, essa predominância masculina vem sofrendo alterações ao longo dos anos^{17,54}.

Nos Estados Unidos, a relação homem:mulher passou de 1,7:1, em 1997, para 1,3:1, em 2002. Os autores relatam que a diminuição desta relação pode estar ligada ao aumento de mulheres com sobrepeso ou obesidade, que ocorreu entre 1960 e 2002, uma vez que há relação positiva entre obesidade e ocorrência de cálculos urinários^{54,55}.

Em Fortaleza-CE⁴⁹, a relação homem:mulher observada foi 0,98:1. Entretanto, em Catanduva-SP⁵⁶, houve predomínio do gênero feminino (0,6:1,0) e em Cascavel-PR⁵⁷ do gênero masculino (1,6:1).

C) Genética

A ocorrência de litíase está significativamente associada à história familiar^{17,18}. Aproximadamente 25% a 40% dos pacientes têm história familiar de litíase urinária¹⁶.

2.6 Considerações sobre os principais cálculos urinários

A análise do cálculo fornece informações úteis que auxiliam a compreensão do processo litogênico²¹. Do ponto de vista clínico, o cálculo é sempre um produto patológico².

2.6.1 Cálculo de oxalato de cálcio

O oxalato de cálcio é o componente mais freqüente dos cálculos urinários em todo o mundo^{21,25,27,36}. É encontrado principalmente em duas formas cristalinas: a monohidratada ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) e a dihidratada ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)⁵⁸. A forma monohidratada é oxalodependente, ou seja, ela cristaliza em urinas com hiperoxalúria e calciúria normal ou baixa. Enquanto

que a forma dihidratada é cálcio dependente, cristaliza em urinas com hiper calciúria e oxalúria normal ou moderadamente aumentada^{5,29}. A superfície externa do cálculo de oxalato de cálcio monohidratado é lisa e a sua estrutura interna é densa e com elevada dureza, enquanto que na forma dihidratada a superfície externa é irregular e a sua estrutura interna é frágil^{59,60}.

2.6.2 Cálculo de fosfato

Cálculos de fosfatos são encontrados principalmente na forma de fosfato de cálcio ou fosfato amônio magnésiano hexahidratado ($\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)¹⁴. A forma mais comum dos cálculos de fosfato de cálcio é a carbapatita, que se precipita em pH alcalino e pode vir associada a cálculos de oxalato de cálcio, formando cálculos mistos⁵⁹. O fosfato amônio magnésiano ou estruvita é formado em decorrência de infecção do trato urinário por bactérias produtoras de urease^{14,17}. Essa enzima degrada a uréia eliminada na urina, formando amônia e ácido carbônico. Em seguida, amônia reage com água, formando hidróxido de amônia, e o carbonato é hidrolisado, formando carbapatita^{21,30,41}. O pH alcalino e a amônia são elementos determinantes na precipitação da estruvita, principal componente dos cálculos de infecção³⁰. Na presença de elevada concentração de fosfato e cálcio poderá haver também precipitação de apatita formando cálculos mistos de estruvita e apatita ou estruvita e carbapatita^{5,59}.

2.6.3 Cálculo de ácido úrico

Pode ser encontrado na forma anidra ou na forma dihidratada, sendo a última a forma mais comumente observada na urina⁵⁹. As duas principais causas bioquímicas que acarretam formação do cálculo de ácido úrico são hiperacidez permanente da urina e hiperuricosúria⁴¹. Os cálculos de ácido úrico são amarelos, com superfície é lisa, porém a sua consistência é dura. Por serem radiotransparentes, não aparecem nos raios-x de abdome, porém, são detectados no ultra-som e são os únicos cálculos que podem ser dissolvidos com medicação⁶⁰.

3 ANEXAÇÃO DOS ARTIGOS PUBLICADOS

3.1 Artigo 1

**Determination of urinary Stone composition based on stone morphology:
a prospective study of 325 consecutive patients in an emerging country**

Periódico: Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

Clin Chem Lab Med. 2009;47(5):561-4

ISSN: 1434-6621 (printed version)

ISSN: 1437- 4331 (online version)

Qualis: Medicina II - B1

Indexada: MEDLINE, EMBASE, LILACS E SciELO

3.2 Artigo 2

**Composition of kidney stone fragments obtained after extracorporeal
shock wave lithotripsy**

Periódico: Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

Clin Chem Lab Med. 2010;48(3):403-4

ISSN: 1434-6621 (printed version)

ISSN: 1437- 4331 (online version)

Qualis: Medicina II - B1

Indexada: MEDLINE, EMBASE, LILACS E SciELO

3.3 Artigo 3

**Chemical and morphological analysis of kidney stones. A double-blind
comparative study**

Periódico: Acta Cirúrgica Brasileira

Acta Cir Bras. [serial on the Internet] 2010 Sept-Oct;25(5).

ISSN: 0102-8650 (printed version)

ISSN: 1678-2674 (online version)

Qualis: Medicina II - B3

Indexada: ISI WEB SCIENCE, MEDLINE E SciELO

Determination of urinary stone composition based on stone morphology: a prospective study of 325 consecutive patients in an emerging country

Silvia F.R. da Silva^{1,2,3,*}, Sônia L. Silva^{1,3,4}, Elizabeth F. Daher⁴, Geraldo B. Silva Junior⁴, Rosa M.S. Mota⁵ and Carlos Antônio Bruno da Silva^{2,3}

¹ Center for Research in Hepatic and Renal Diseases, Federal University of Ceará – UFC. Fortaleza, Ceará, Brazil

² Post-Graduation Program, Federal University of Rio Grande do Norte – UFRN. Natal, Rio Grande do Norte, Brazil

³ University of Fortaleza – UNIFOR. Fortaleza, Ceará, Brazil

⁴ Division of Nephrology, Hospital Universitário Walter Cantídio, Federal University of Ceará – UFC. Fortaleza, Ceará, Brazil

⁵ Department of Statistics, Federal University of Ceará – UFC. Fortaleza, Ceará, Brazil

Abstract

Background: Urolithiasis is a common disease that is increasing throughout the world. This study aimed at determining the composition of urinary stones in patients with renal lithiasis in an emerging country.

Methods: A morphological analysis was performed on 340 urinary stones from 325 consecutive patients from Brazil with lithiasis.

Results and conclusions: Among the 340 stones analyzed, 34.7% were pure. The most frequent stone was calcium oxalate (CaOx) (59.3%), followed by uric acid (23.7%). CaOx was more frequently seen in women ($p=0.024$), while uric acid was more common in men ($p<0.001$). Among the mixed stones, CaOx (67.1%) was the most frequent major component, followed by carapatite (11.2%) and struvite (7.9%). CaOx ($p<0.001$) and uric acid ($p=0.014$) were more frequently the major components in men, while carapatite ($p<0.001$) and struvite ($p=0.011$) were more frequent in women. The major component of both pure and mixed stones was CaOx (65.1%), followed by uric acid (10.9%), carapatite (10%), struvite (6.7%), ammonium urate (5.1%), cystine (1.8%) and protein (0.4%). These findings may be related to regional factors, such as weather and nutritional habits.

Clin Chem Lab Med 2009;47:561-4.

*Corresponding author: Silvia Fernandes Ribeiro da Silva, Rua Reginaldo Rangel, 55 Apt. 801, Fortaleza, Ceará, Brazil, CEP: 60101-250

E-mail: silviafernandes@unifor.br

Received November 1, 2008; accepted February 3, 2009; previously published online March 12, 2009

Keywords: calcium oxalate; composition; risk factors; stone morphology; urinary stone.

Introduction

Urolithiasis is a common disease that is increasing worldwide. Epidemiological studies show that up to 20% of the world's population is affected by urolithiasis (1). In Brazil, it is estimated that approximately 5%–15% of the population have urolithiasis (2). In addition to its high prevalence, urolithiasis recurs in 50% of cases. The risk of recurrence is greater in men and occurs primarily within the first five years following the first episode (1).

In the last 30 years, the composition of urinary stones has altered due to changes in socioeconomic factors and the subsequent changes in dietary habits. The stone composition in developing countries, previously dominated by phosphate and urate, reverts to the pattern observed in developed countries such as the United States, France and Japan, where stones are predominantly composed of calcium oxalate (CaOx) (3).

Until now, no studies have been conducted in Brazil to determine the composition of urinary stones among the different regions, especially the Northeast where 30% of the Brazilian population is located. The purpose of this study was to determine the composition of urinary stones in patients with lithiasis in an emerging country.

Subjects and methods

The present study was conducted between September 1993 and December 2005, at the Walter Cantídio University Hospital, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil. A total of 630 urinary stones were obtained from 325 patients with lithiasis and sent for analysis at the Cristaluria Laboratory of the Center for Research in Hepatic and Renal Diseases of the Federal University of Ceará. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Ceará, Brazil.

The average age of the patients was 38.5 ± 13.6 years (4–74 years), and 164 (50.5%) were women. The ratio of men to women was 0.98:1. Only nine patients were under 18 years of age. Approximately 64% of the patients produced multiple stones. In order to avoid selection bias, more than one stone from the same patient was included when there were morphological differences. Thus, morphological analysis was performed on 340 urinary stones. The stones were obtained intact when passed spontaneously or removed by surgery, but were fragmented when retrieved by shock-wave lithotripsy.

AUTHORS' PERSONAL DOCUMENT

562 da Silva et al.: Urinary stone composition

Each stone was analyzed according to the protocol proposed by Daudon et al. (4). Morphological analysis began with direct observation of its external aspect using a 10 mm magnifying glass (10x; Prolabo, Paris, France). The stones were then sectioned into two parts along a plane as close as possible to its geometric center in order to establish the internal structure. When the stones were obtained in a fragmented form, all the fragments were observed in order to establish their original intact form and, consequently, their internal structure. Stones formed by a single component were classified as pure stones, and those with more than one component, mixed stones. The major and minor components of the mixed stones were determined. The major stone component was classified as any substance comprising more than 40% of the stone. Minor components were used to denote substances comprising <40% of the stone. Mixed stones had different compositions. There were 331 major components of mixed stones and 157 minor components.

The results were presented as mean, SD and percent. Fisher's exact test was used to compare results obtained from different groups. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

Among the 340 analyzed stones, 118 (34.7%) were pure and 222 (65.3%) were mixed. There was no difference in the mean age of patients with pure stones (41.2 ± 13.1 years) vs. those with mixed stones (37.1 ± 13.9 years), $p > 0.05$. The route of elimination for 306 stones is given in Table 1. Pure stones were more frequently eliminated spontaneously ($p = 0.002$), whereas mixed stones were removed most often by surgery ($p < 0.001$).

The ratio between men and women with pure (1:1.03) or mixed (1:1.06) stones was similar. The most frequent constituent of pure stones was CaOx (59.3%), with calcium oxalate monohydrate (COM) present in 34.7%, and calcium oxalate dihydrate (COD) in 24.6%. Uric acid was found in 23.7% of cases, carapatite in 6.8%, struvite in 3.4%, cystine in 6%, and protein in 0.8%. The major component of mixed stones was CaOx also (67.1%). COM was found in 37.8% of stones, COD in 29.3%, followed by carapatite (11.2%), struvite (7.9%), ammonium urate (6.9%), uric acid (6.3%), cystine (0.3%) and protein (0.3%). CaOx was also the most common minor component found in mixed stones (53.3%), followed by COM (19.7%), COD (33.8%), carapatite (29.9%), struvite (6.4%), ammonium urate (5.1%), protein (3.2%), and uric acid (1.9%).

The composition of pure and mixed stones according to gender is shown in Tables 2 and 3.

Calcium oxalate was significantly more common in pure stones in women compared with men ($p = 0.024$), whereas uric acid was significantly more common in men compared with women ($p < 0.001$). Analysis of mixed stones showed that CaOx was the most frequent major component in men ($p < 0.001$), followed by uric acid ($p = 0.014$); carapatite ($p < 0.001$) and struvite ($p = 0.039$) were more frequent in women. COD and struvite were more frequently found in women, compared with men, as minor components ($p = 0.039$ and $p = 0.037$, respectively).

The major component of both pure and mixed stones was CaOx (65.1%; COM=37%, COD=28.1%), followed by uric acid (10.9%), carapatite (10%), stru-

Table 1 Comparison of the form of elimination between pure and mixed stones.

| Mechanism of elimination | Pure stone | | Mixed stone | |
|--------------------------|------------|-------|-------------|--------|
| | n | % | n | % |
| Spontaneous | 58 | 49.1* | 73 | 32.9 |
| Surgery | 33 | 28.0 | 112 | 50.5** |
| Endoscopy | 3 | 2.5 | 2 | 0.9 |
| Lithotripsy | 12 | 10.2 | 13 | 5.8 |
| Not determined | 12 | 10.2 | 22 | 9.9 |
| Total | 118 | 100.0 | 222 | 100.0 |

* $p = 0.002$; ** $p < 0.001$. Data without an asterisk indicate no statistical difference between groups.

Table 2 Comparison of composition of pure stones in men and women.

| Composition of pure stones | Total | | Men | | Women | |
|----------------------------|-------|-------|-----|--------|-------|-------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Total CaOx | 70 | 59.3 | 28 | 48.2 | 42 | 70.0* |
| COM | 41 | 34.7 | 18 | 31.0 | 23 | 38.3 |
| COD | 29 | 24.6 | 10 | 17.2 | 19 | 31.7 |
| Uric acid | 28 | 23.7 | 22 | 38.0** | 6 | 10.0 |
| Carapatite | 8 | 6.8 | 3 | 5.2 | 5 | 8.3 |
| Struvite | 4 | 3.4 | 0 | 0.0 | 4 | 6.7 |
| Cystine | 7 | 6.0 | 4 | 6.9 | 3 | 5.0 |
| Protein | 1 | 0.8 | 1 | 1.7 | 0 | 0.0 |
| Total | 118 | 100.0 | 58 | 100.0 | 60 | 100.0 |

CaOx, calcium oxalate; COM, calcium oxalate monohydrate; COD, calcium oxalate dihydrate; * $p = 0.024$; ** $p < 0.001$. Data without an asterisk indicate no significant difference between groups.

AUTHORS' PERSONAL DOCUMENT

da Silva et al.: Urinary stone composition 563

Table 3 Analysis of major and minor components in 222 mixed stones according to gender.

| | Major component | | | | Minor component | | | |
|----------------|-----------------|-------|-------|---------|-----------------|-------|-------|----------|
| | Total | | Men, | Women, | Total | | Men, | Women, |
| | n | % | % | % | n | % | % | |
| COM | 125 | 38.2 | 38.2 | 37.4 | 31 | 19.7 | 26.6 | 15.1 |
| COD | 97 | 38.2* | 38.2* | 21.8 | 53 | 33.8 | 25.0 | 39.8**** |
| Uric acid | 21 | 9.9** | 9.9** | 3.4 | 3 | 1.9 | 1.6 | 2.2 |
| Ammonium urate | 23 | 5.3 | 5.3 | 8.4 | 8 | 5.1 | 6.3 | 4.3 |
| Carbapatite | 37 | 4.6 | 4.6 | 16.8* | 47 | 29.9 | 35.9 | 25.8 |
| Struvite | 26 | 3.9 | 3.9 | 11.2*** | 10 | 6.4 | 1.6 | 9.7***** |
| Cystine | 1 | 0.0 | 0.0 | 0.6 | - | - | 0.0 | 0.0 |
| Protein | 1 | 0.0 | 0.0 | 0.6 | 5 | 3.2 | 3.1 | 3.2 |
| Total | 331 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 157 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

CaOx, calcium oxalate; COM, calcium oxalate monohydrate; COD, calcium oxalate dihydrate; * $p < 0.001$; ** $p = 0.014$; *** $p = 0.011$; **** $p = 0.039$; ***** $p = 0.037$. Data without an asterisk indicate no significant difference between groups.

Table 4 Components of mixed stones according to gender.

| Components of mixed stones | Total | | Men | | Women | |
|----------------------------|-------|-------|-----|-------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Total CaOx | 292 | 65.1 | 144 | 68.6 | 148 | 61.9 |
| COM | 166 | 37.0 | 76 | 36.2 | 90 | 37.7 |
| COD | 126 | 28.1 | 68 | 32.4 | 58 | 24.3 |
| Uric acid | 49 | 10.9 | 37 | 17.6* | 12 | 5.0 |
| Ammonium urate | 23 | 5.1 | 8 | 3.8 | 15 | 6.3 |
| Carbapatite | 45 | 10.0 | 10 | 4.8 | 35 | 14.7* |
| Struvite | 30 | 6.7 | 6 | 2.8 | 24 | 10.0** |
| Cystine | 8 | 1.8 | 4 | 1.9 | 4 | 1.7 |
| Protein | 2 | 0.4 | 1 | 0.5 | 1 | 0.4 |
| Total | 449 | 100.0 | 210 | 100.0 | 239 | 100.0 |

CaOx, calcium oxalate; COM, calcium oxalate monohydrate; COD, calcium oxalate dihydrate; * $p < 0.001$; ** $p = 0.002$. Data without an asterisk indicate no significant difference between groups.

vite (6.7%), ammonium urate (5.1%), cystine (1.8%) and protein (0.4%). Uric acid was more common in men ($p = 0.001$), while carbapatite ($p = 0.001$) and struvite ($p = 0.002$) were more frequent in women. There was no difference in the frequency in CaOx stones between men and women ($p = 0.165$) (Table 4).

Discussion

Urolithiasis is a recurring and multifactorial pathology. It has high morbidity and is a public health problem because of the high socioeconomic impact (5, 6). Several factors are related to the lithogenic process, but impacts individuals near the top of the social pyramid more frequently. The prevalence also varies according to geographical location (1, 5-8).

The factors influencing lithogenesis may be significantly influenced by the vast territorial expanse of Brazil, together with its diverse climate, racial mix and nutritional habits. In the present study, stones were analyzed morphologically in an attempt to clarify the factors involved in the formation of urinary stones in patients from the State of Ceará, Northeastern Brazil. The average mean annual temperature is high, varying from 20°C to 30°C, with annual rainfall ranging from 300 to 2000 mm (9). The hot climate, low socioeconomic level and nutritional habits of the popula-

tion significantly affect the development of urolithiasis, resulting in different findings when compared to the other Brazilian regions.

Urolithiasis primarily affects young males; the ratio of young men to young women is reportedly 2.1:1 (1, 3, 10). In our study sample, the patients' mean age was 38.5 ± 13.6 years and no predominance of males over females was found (ratio = 0.98:1).

In this study, 65.1% of the urinary stones we analyzed were composed of CaOx, 37% of COM and 28.1% COD. These findings are similar to those found in studies conducted in other countries where a predominance of CaOx stones (>70%) was found; COM was more common than COD (3, 8, 11). In this study, no statistical difference was found in the incidence of COM and COD with respect to gender, although COD was slightly more frequent in men ($p = 0.059$). Identifying the crystalline forms of CaOx is clinically important since they are associated with distinct etiologies. The COM variety is oxalate dependent, and only crystallizes in a hyperoxaluria environment with normal or low calcium concentrations. The COD form is found in stones produced in a hypercalciuric medium with normal or moderately increased oxalate (12, 13). Thus, the predominance of these forms in both men and women, suggests that hyperoxaluria and hypercalciuria are important lithogenic factors in this region. The importance of these findings in evaluating

AUTHORS' PERSONAL DOCUMENT

564 da Silva et al.: Urinary stone composition

patients with lithiasis in Ceará, Brazil, was also demonstrated by the analysis of 755 crystal structures (14). These authors reported that the most frequent crystals observed were COD (41.3%) and COM (31.9%).

The frequency of uric acid stones observed in the State of Ceará (10.9%) is similar to that reported in the Western literature, with rates ranging from 7.2% to 15.3%. This stone type is found predominantly in males ($p < 0.001$), both for pure ($p < 0.001$) and mixed stones ($p = 0.014$) (3, 8). Studies conducted in France showed that the distribution of uric acid stones varied in both genders according to age. In men, its frequency increases with age and represents the major component in 50% of stones found in patients <80 years. In patients <30 years of age, it represents approximately 1% of stones (1, 15, 16).

In developed countries, the frequency of struvite stones has diminished as a result of early investigation and treatment of urinary infections; its frequency remains high in developing countries (3, 17). In this study, the frequency of struvite stones has been stable over time. The frequency of struvite in pure stones (6.7%), and as the major component of mixed stones (11.2%) was similar to that reported in the literature for women (10%). The present findings are also consistent with previous studies, in which struvite stones were more frequent in women (11.2%) vs. men (3.9%), ($p = 0.039$) (3, 13).

In the present study the frequency of mixed stones (65.3%) was lower than reported in France (90%–95%). Mixed stones were more frequently eliminated by surgery, while pure stones were eliminated by natural means. Although there is no explanation for this difference, it is suggested that the presence of more than one component may favor more rapid growth and larger stones. Studies show that 70%–80% of urinary stones are eliminated naturally, and the remainder requiring removal by surgery or extracorporeal lithotripsy. The latter is more common due to its non-invasive nature (1, 6, 18). Unfortunately, only one public hospital in our region offers lithotripsy, leaving a large number of patients treated by surgery.

Conclusions

This is the first study conducted in the State of Ceará, one of the Brazilian Northeastern States, in which the composition of urinary stones was demonstrated by morphologic analysis. The major components of urinary stones were COM, COD and uric acid. These findings may be related to regional factors such as weather and dietary habits. Further investigations are

required to more fully understand the influence of these factors on urinary stone pathogenesis.

Conflict of interest

None.

References

1. Daudon M. Epidemiology of nephrolithiasis in France. *Ann Urol* 2005;39:209–31.
2. Amaro CR, Goldeberg J, Amaro JL, Padovani CR. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *Int Braz J Urol* 2005;31:29–33.
3. Daudon M, Bounxouei B, Santa Cruz F, Silva SL, Diouf B, Angwafo III FF, et al. Composition des calculs observés aujourd'hui dans les pays non industrialisés. *Prog Urol* 2004;14:1151–61.
4. Daudon M, Bader CA, Jungers P. Uryinary calculi. Review of classification methods and correlations with etiology. *Scann Microsc* 1993;3:1081–106.
5. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC. Urologic diseases in America project: Urolithiasis. *J Urol* 2005;173:848–57.
6. Moe OW. Kidney stones. Pathophysiology and medical management. *Lancet* 2006;365:333–44.
7. Pak CY, Resnick MI, Preminger GM. Ethnic and geographic diversity of stone disease. *Urology* 1997;50:504–7.
8. Oussama A, Kzaiber F, Mernari B, Hilmi A, Semmoud A, Daudon M. Analyse des calculs urinaires de l'adulte dans le Moyen Atlas marocain par spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier. *Prog Urol* 2000;10:404–10.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). <http://www.ibge.gov.br>. Accessed 12 mai 2007.
10. Shekarriz B, Stoller ML. Metabolic evaluation of stone disease. *Clin Urol* 2001;27:10–8.
11. Parent X, Boess G, Brignon P. Lithiase oxalocalcique. Relation entre facteurs de risque biochimiques et phase cristalline du calcul. *Prog Urol* 1999;9:1051–6.
12. Harrache D, Mesri Z, Addou A, Semmoud A, Lacour B, Daudon M. Analyse des calculs urinaires de l'adulte dans l'ouest algérien par spectroscopie infrarouge. *Eurobiology* 1997;31:69–74.
13. Daudon M. Les différents types de calculs. In: Doré B, editor. *Les lithiases rénales*. Paris: Springer, 2004:49–77.
14. Silva SL, Silva SF, Campos WM, Jerônimo AL, Silva ZF, Daudon M, et al. Features of crystalluria in the northeast of Brazil. In: Jungers P, Daudon M, editors. *Renal stone disease*. Paris: Elsevier, 1997:23.
15. Neuzillet Y, Lechevallier E, Ballanger P, Ferriere JM, Saussine C, Dore B, et al. Lithiase urinaire chez le sujet âgé de plus de 60 ans. *Prog Urol* 2004;14:479–84.
16. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005;115:2598–608.
17. Djelloul Z, Djelloul A, Bedjaoui A, Kaid-Omar Z, Attar A, Daudon M, et al. Lithiase urinaire dans l'Ouest algérien: étude de la composition de 1354 calculs urinaires en relation avec leur localisation anatomique, l'âge et le sexe des patients. *Prog Urol* 2006;16:328–35.
18. Durkee CT, Balcom A. Surgical management of urolithiasis. *Pediatr Clin N Am* 2006;53:465–77.

Short Communication

Composition of kidney stone fragments obtained after extracorporeal shock wave lithotripsy

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva¹⁻³, Sônia Leite da Silva^{3,4}, Elizabeth De Francesco Daher⁴, Henry de Holanda Campos^{1,4} and Carlos Antônio Bruno da Silva^{2,3,*}

¹ Center for Research in Hepatic and Renal Diseases, Federal University of Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brazil

² Post-Graduation Program in Health Sciences, Federal University of Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, Rio Grande do Norte, Brazil

³ University of Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, Ceará, Brazil

⁴ Division of Nephrology, Federal University of Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brazil

Abstract

Background: The objective of this study was to determine the composition of kidney stone fragments obtained after extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL).

Methods: Kidney stone fragments from 25 patients with urolithiasis treated with ESWL were submitted for morphological analysis. The composition was determined for all the recovered fragments.

Results: Thirteen patients (52%) had pure stones. The most common type of pure stone was calcium oxalate (61.6%), of which half was the monohydrate type (COM) and half was the dihydrate type (COD). The other pure stones consisted of either uric acid (30.8%) or struvite (7.6%). For mixed stones, the most frequently observed component was COM or COD (50%), followed by a mixture of COD and carapatite (25.1%).

Conclusions: Our findings indicate that the composition of kidney stone fragments recovered after ESWL can be determined. Knowledge of stone composition is fundamental to understand the etiology of lithogenesis.

Clin Chem Lab Med 2010;48:403-4.

Keywords: calcium oxalate; composition; lithotripsy; stone morphology.

*Corresponding author: Carlos Antônio Bruno da Silva, Av. Washington Soares 1321, Edson Queiroz, 60811-905, Fortaleza, Ceara, Brazil
Phone: +55 85 32 81 58 10,
E-mail: silviafermandes@unifor.br

Received July 14, 2009; accepted November 11, 2009; previously published online February 1, 2010

Urolithiasis is a common health condition worldwide. Recurrence is observed in ~50% within 5-10 years, and in 75% within 20 years (1). Epidemiological studies show that up to 20% of the world's population is affected by urolithiasis (2). In Brazil, the prevalence is estimated to be 5%-15% (3).

Since its introduction in the early 1980s, extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) has revolutionized the treatment of urolithiasis (4). It has become the treatment of choice for kidney stones smaller than 2 cm and for easily visualized proximal ureteral calculi (5).

However, following the advent of ESWL, interest in kidney stone analysis has declined because the amount of stone fragments that are recovered is often insufficient for analysis (6). This is unfortunate since information on kidney stone composition can help determine the etiology of the condition and minimize the risk of recurrence. The objective of this study was to determine the composition of kidney stone fragments obtained from 25 patients undergoing ESWL.

Thirteen patients (52%) had pure stones and 12 (48%) had mixed stones. Pure stones consisted either of calcium oxalate monohydrate (COM), calcium oxalate dihydrate (COD), uric acid (30.8% each) or struvite (7.6%). The composition of the mixed stones is shown in Table 1. The present study shows it is possible to determine the composition of stone fragments obtained following treatment with ESWL.

ESWL has become the treatment of choice for urolithiasis. However, when fragmentation is incomplete patients may require additional treatment for residual stone fragments and obstruction (4, 8).

In a study by Strem and colleagues, 43% of patients with residual calculi ≤ 4 mm experienced episodes or required intervention or both during a mean follow-up time of 26 months following treatment with ESWL (9). Likewise, Graff and coworkers reported recurrence in 6.2% of stone-free patients, and in 17.2% of patients with residual stones during a mean follow-up time of 19.1 months (10). These studies show that knowledge of stone fragment composition can provide information on the etiology of lithogenesis and thereby help prevent recurrence (11, 12).

The composition analysis of the stone fragments obtained from 25 patients treated with ESWL revealed that 61.6% were pure stone composed of calcium oxalate (COM = 30.8%; COD = 30.8%). The identification of crystalline forms of CaOx is clinically important since different forms have been associated with different etiologies. The monohydrate form is oxalate-dependent and crystallizes in hyperoxaluric environments at normal or low calcium concentrations. The dihydrate form is found in stones produced in hypercalciuric

AUTHORS' PERSONAL DOCUMENT

404 da Silva et al.: Composition of kidney stone fragments obtained after extracorporeal shock wave lithotripsy

Table 1 Composition of mixed stones.

| Composition | n | % |
|----------------------|----|-------|
| COM+COD | 6 | 50.0 |
| COM+COD+struvite | 1 | 8.3 |
| COM+uric acid | 1 | 8.3 |
| COD+carbapapite | 3 | 25.1 |
| Carbapapite+struvite | 1 | 8.3 |
| Total | 12 | 100.0 |

COM, calcium oxalate monohydrate; COD, calcium oxalate dihydrate. Investigation protocol: the study was performed between September and December 2008 at the Crystalluria Research Laboratory, Center for Hepatic and Renal Diseases – a division of the Federal University of Ceará (Fortaleza, Brazil). The research protocol was approved by the UNIFOR Research Ethics Committee. The 25 patients (12 women; 48%) undergoing ESWL were 27–73 years of age (42.3 ± 12.9). Male and female patients did not differ significantly with respect to average age (42.7 ± 11.5 vs. 40.7 ± 14.7 years). The kidney stone fragments of the 25 patients were recovered from the urine over 24 h following ESWL, dried at room temperature and analyzed following the procedures recommended by Daudon and coworkers (7). Morphological analysis of each stone fragment was performed by direct observation of the external aspect using a 10-mm magnifying glass (10 \times ; Prolabo, Paris, France). All fragments were used, but not pooled. Single-component stones were classified as pure and multiple-component stones as mixed. Results were expressed as mean values \pm standard deviation and percentages.

media at normal or moderately increased oxalate concentrations (13). In addition to clarifying the etiology of oxalocalcic urolithiasis, the identification of the crystalline form may be useful in the planning of lithotripsy since stones of the COD type are more easily fragmented (14, 15).

In conclusion, morphological analysis can help in the understanding of kidney stone pathogenesis in patients undergoing ESWL. In the treatment of individual patients, information on the composition of kidney stone fragments is helpful in the planning of proper prophylaxis.

Conflict of interest statement

Authors' conflict of interest disclosure: The authors stated that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Research funding: None declared.

Employment or leadership: None declared.

Honorarium: None declared.

References

- Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet* 2006;367:333–44.
- Daudon M. Épidémiologie actuelle de la lithiase rénale en France. *Ann Urol* 2005;39:209–31.
- Amaro CR, Goldeberg J, Amaro JL, Padovani CR. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *Int Braz J Urol* 2005;31:29–33.
- Skolarikos A, Alivizatos G, Rosette J. Extracorporeal shock wave lithotripsy 25 years later: complications and their prevention. *Eur Urol* 2006;50:981–90.
- Shokeir AA, Sheir KZ, El-Nahas AR, El-Assmy, Eassa W, El-Kappany HA. Treatment of renal stones in children: a comparison between percutaneous nephrolithotomy and shock wave lithotripsy. *J Urol* 2006;176:706–10.
- Daudon M, Nguyen HV, Reveillaud RJ, Teillac P, Lombard M, Joerg A, et al. Faut-il toujours analyser les fragments de calculs expulsés après lithotritie extracorporelle? *Presse Méd* 1990;19:251–4.
- Daudon M, Bader CA, Jungers P. Urinary calculi. Review of classification methods and correlations with etiology. *Scann Microsc* 1993;7:1081–106.
- Chacko J, Moore M, Sankey N, Chandhoke PS. Does a shower treatment rate impact the efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for solitary kidney or ureteral stones? *J Urol* 2006;175:1370–4.
- Streem SB, Yost A, Masha E. Clinical implications of clinically insignificant stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 1996;155:1186–90.
- Graff J, Diederichs W, Schulze H. Long-term follow-up in 1003 extracorporeal shock wave lithotripsy patients. *J Urol* 1988;140:479–83.
- Thomas B, Hall J. Urolithiasis. *Surgery* 2005;23:129–33.
- Daudon M, Bounxouei B, Santa Cruz F, Silva SL, Diouf B, Angwafo III FF, et al. Composition des calculs observés aujourd'hui dans le pays non industrialisés. *Prog Urol* 2004;14:1151–61.
- Daudon M. Les différents types de calculs. In: Doré B, editor. *Les lithiases rénales*. Paris: Springer, 2004:49–77.
- Kaid-Omar Z, Daudon M, Attar A, Semmoud A, Lacour B, Addou A, et al. Corrélation entre cristallineries et composition des calculs. *Prog Urol* 1999;9:633–41.
- Bon D, Dore B, Irani J, Duverger P, Aubert J. Radiographic prognostic criteria for extracorporeal shock-wave lithotripsy: a study of 485 patients. *Urology* 1996;48:556–60.

Chemical and morphological analysis of kidney stones. A double-blind comparative study¹

Análise química e morfológica de cálculos renais. Estudo comparativo duplo-cego

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva^I, Djamile Cordeiro de Matos^{II}, Sônia Leite da Silva^{III}, Elizabeth De Francesco Daher^{IV}, Henry de Holanda Campos^{IV}, Carlos Antonio Bruno da Silva^V

^I Fellow PhD degree, Post-graduate Program in Health Sciences, Federal University of Rio Grande do Norte (UFRN), Natal. Assistant Professor, University of Fortaleza and Pharmacist, Federal University of Ceara (UFC), Brazil.

^{II} Master, Pharmacist, University of Fortaleza, Ceara, Brazil.

^{III} PhD, Assistant Professor, University of Fortaleza. Doctor, UFC, Ceara, Brazil.

^{IV} PhD, Full Professor, UFC, Ceara, Brazil.

^V PhD, Full Professor, University of Fortaleza. Associate Professor, Post-graduate Program in Health Sciences, UFRN, Natal, Brazil.

ABSTRACT

Purpose: To compare chemical to morphological kidney stone composition analysis based on a sample of 50 stones retrieved from patients at a nephrology service. **Methods:** The chemical analysis was performed with a Bioclin[®] kit, while a 10-mm magnifying glass (10x; Prolabo, Paris, France) was employed in the morphological analysis. Findings obtained with the two methods were compared and classified as concordant (100% agreement), partly concordant (concordant for major components, discordant for minor components) or discordant (discordant for major components). **Results:** In the chemical analysis, the most commonly observed major component was calcium (70%), followed by oxalate (66%), ammonium (56%), urate (28%) and carbonate (24%). In the morphological analysis, the most commonly observed major components were calcium phosphate and magnesium (32% each), followed by calcium oxalate monohydrate (24%), uric acid and urates (20% each), calcium oxalate dihydrate (18%) and cystine (6%). Infectious kidney stones were identified in 34% and 24% of cases by morphological and chemical analysis, respectively. Thirty-eight percent of the samples were classified as concordant, 52% were partly concordant and 10% were discordant. **Conclusion:** We suggest kidney stones be routinely submitted to both types of analysis for a better understanding of the mechanisms involved in lithogenesis.

Key words: Morphology. Urinary Calculi. Urinary Bladder Calculi.

RESUMO

Objetivo: Comparar a análise química com a análise morfológica de 50 cálculos urinários provenientes de pacientes em um serviço de nefrologia. **Métodos:** A análise química foi realizada utilizando o *kit* da Bioclin[®], enquanto que a morfológica foi realizada com auxílio de uma lupa de 10mm (Prolabo, Paris, France). A comparação entre as técnicas foi classificada em concordante (100% de concordância), parcialmente concordante (componentes majoritários concordantes e minoritários discordantes) e discordante (discordância nos componentes majoritários). **Resultados:** Na análise química os principais componentes majoritários foram cálcio (70%), oxalato (66%), amônio (56%), urato (28%) e carbonato (24%). Na análise morfológica os principais componentes majoritários foram fosfato cálcico (PCa) e magnésio-

PCa (32%), oxalato de cálcio monohidratado (24%), ácido úrico e uratos (20%), oxalato de cálcio dihidratado (18%) e cistina (6%). Cálculos de infecção foram identificados em 34% e 24% casos pela análise morfológica e química, respectivamente. Concordância total foi observada em 38%, concordância parcial em 52% e discordância em 10%. **Conclusão:** Sugere-se a utilização simultânea das duas técnicas para melhor compreensão dos mecanismos litogênicos.

Descritores: Morfologia. Cálculos Urinários. Cálculos da Bexiga Urinária.

¹ Research performed at Center for Research in Hepatic and Renal Diseases, Fortaleza-CE, Brazil.

Introduction

Urinary lithiasis is a common condition currently affecting 4–20% of the world population^{1,2}. The risk of a normal adult developing lithiasis ranges from low to high: 1–5% in Asia, 5–9% in Europe, 13% in the US and 20.1% in Saudi Arabia³.

In Brazil, 5–10% of the population suffers from urinary lithiasis. The main related metabolic changes observed are hypercalciuria, hyperoxaluria, hyperuricosuria, hypocitraturia and hypomagnesiuria⁴⁻⁶. These metabolic disorders are risk factors for lithiasis, but may occur in patients who never develop kidney stones. The best indicator—and only gross evidence—of lithiasis is kidney stones formed in the urinary system^{7,8}.

In Northeastern Brazil few studies have attempted to characterize urinary lithiasis based on kidney stone composition analysis, partly because the services of most local laboratories are limited to chemical analysis, which yields insufficient data. Thus, the objective of the present study was to compare chemical to morphological kidney stone composition analysis based on a sample of 50 stones retrieved from patients at a nephrology service.

Methods

This was a cross-sectional, double-blind study comparing chemical to morphological kidney stone composition analysis based on a sample of 50 stones retrieved from patients referred to the Crystalluria Research Laboratory, Center for Hepatic and Renal Diseases - a division of the Federal University of Ceara (Fortaleza, Brazil).

The chemical analysis and the morphological analysis were carried out by two different professionals blinded to each other's findings.

Chemical analysis

The chemical analysis was performed with a Bioclin[®] kit. Initially the stones were fragmented and pulverized in a porcelain crucible. The powder was homogenized, placed in a test tube and immersed in a water bath at 56°C for 5 minutes, followed by centrifugation at 3,000 rpm for 3 minutes. The precipitate was left in the original tube while the supernatant was removed to a second test tube. The precipitate was analyzed for the presence of carbonate, oxalate, calcium and magnesium, while the supernatant was tested for urate, cystine, ammonium and phosphate. Once the analyses were completed, the results were interpreted according to the instructions of the manufacturer of the kit (checking positive or negative for each stone component).

Morphological analysis

The morphological analysis was conducted in accordance with the protocol published by Daudon *et al.*⁷. Initially the surface was analyzed with a 10-mm magnifying glass (Prolabo, Paris, France), then the stones were sectioned and the components of the core, middle layer and outer layer were identified. In the case of stones obtained by means of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL), all fragments were analyzed to determine form and structure. Stones containing two or more components were classified as “mixed stones” and their major and minor components were identified. The cut-off between minor and major components was specified as $\geq 40\%$.

Definitions

The findings of the chemical analysis were semi-quantified in scores for greater comparability between the two methods of analysis. Very turbid samples and large amounts of precipitate were scored 3⁺ or 4⁺ and the component was classified as “major”. Moderately or slightly turbid samples and small amounts of precipitate were scored as 1⁺ or 2⁺ and the component was classified as “minor”. Stones containing phosphate, ammonium and magnesium were classified as infectious.

Chemical versus morphological analysis

Findings obtained with the two methods of composition analysis were compared and classified as concordant (100% agreement), partly concordant (concordant for major components, discordant for minor components) or discordant (discordant for major components).

Statistical analysis

The data were entered into a Microsoft Excel spreadsheet and the qualitative and quantitative variables were analyzed using descriptive statistics (average, standard deviation, minimum and maximum values, and gross and percentage frequency).

Ethics

The protocol of the present study was previously approved by the Research Ethics Committee of the University of Fortaleza (UNIFOR, Fortaleza-CE, Brazil).

Results

Subject profile

The average age of the 50 patients in the sample was 36.9 ± 16.5 years (4–74). Half the patients were female.

Chemical analysis

The chemical analysis revealed the following composition: calcium oxalate (CaOx) 32%; oxalate+phosphate+ammonium+magnesium: 22%; oxalate, oxalate+urate and oxalate+phosphate+calcium: 10% each; calcium phosphate (CaP), calcium+urate, cystine+urate: 4% each; calcium, oxalate+urate+phosphate+cystine: 2% each.

Since the results of the chemical analysis were qualitative and the stones were pulverized prior to analysis, the composition of each stone layer could not be specifically determined.

In the chemical analysis the most frequently observed major components were calcium (70%), oxalate (66%), ammonium (56%), urate (28%) and carbonate (24%). The most frequently observed minor components were ammonium (30%), urate and magnesium (18% each) and calcium (10%). Cystine was the major chemical component in 2 stones (but the major morphological component in 3 stones). In the overall chemical analysis, ammonium was the major component in 86% of samples, followed by calcium (80%), oxalate (72%), uric acid (46%), phosphate (34%), carbonate (28%), magnesium (26%) and cystine (6%) (Table 1).

TABLE 1 - Comparison of chemical and morphological findings of 50 kidney stones with regard to major and minor components

| Kidney stones | Components | | |
|---------------------------------|-------------------|----------|----------|
| | Chemical analysis | Major | Minor |
| Calcium | 35 (70%) | 5 (10%) | 40 (80%) |
| Oxalate | 33 (66%) | 3 (6%) | 36 (72%) |
| Phosphate | 13 (26%) | 4 (8%) | 17 (34%) |
| Carbonate | 12 (24%) | 2 (4%) | 14 (28%) |
| Urate | 14 (28%) | 9 (18%) | 23 (46%) |
| Magnesium | 4 (8%) | 9 (18%) | 13 (26%) |
| Cystine | 2 (4%) | 1 (2%) | 3 (6%) |
| Ammonium | 28 (56%) | 15 (30%) | 43 (86%) |
| Morphological analysis | Major | Minor | Total |
| COM | 12 (24%) | 4 (8%) | 16 (32%) |
| COD | 9 (18%) | 7 (14%) | 16 (32%) |
| Uric acid and urate | 10 (20%) | 2 (4%) | 12 (24%) |
| Calcium and magnesium phosphate | 16 (32%) | 9 (18%) | 25 (50%) |
| Cystine | 3 (6%) | 0% | 3 (6%) |
| Protein | 0% | 1 (2%) | 1 (2%) |

COM = calcium oxalate monohydrate; COD = calcium oxalate dihydrate

Morphological analysis

Table 2 shows the results of the morphological analysis. The components of the core, middle layer and outer layer were identified for 90%, 92% and 92% of the stones, respectively.

In the morphological analysis, the most frequently observed major components were magnesium and CaP (32%), followed by COM (24%), uric acid and urates (20%), COD (18%) and cystine (6%). Among the minor components, COM and COD were in inverse order and protein was observed: CaP (18%), COD (14%), COM (8%), uric acid (4%) and protein (2%). Overall, CaP was found in 50% of the stones, followed by COM and COD (32% each), uric acid (24%), cystine (6%) and protein (2%) (Table 3).

TABLE 2 - Findings from the morphological analysis of 50 kidney stones analyzed according to the protocol of Daudon *et al.*⁷

| Kidney stones | | | |
|---------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Components | Core | Middle layer | Outer layer |
| COM | 13 (26%) | 12 (24%) | 9 (18%) |
| COD | 8 (16%) | 8 (16%) | 11 (22%) |
| Uric acid and urates | 9 (18%) | 8 (16%) | 9 (18%) |
| Calcium and magnesium phosphate | 12 (24%) | 15 (30%) | 13 (26%) |
| Cystine | 3 (6%) | 3 (6%) | 3 (6%) |
| Protein | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2%) |
| ND | 5 (10%) | 4 (8%) | 4 (8%) |
| TOTAL | 50 (100%) | 50 (100%) | 50 (100%) |

COM = calcium oxalate monohydrate; COD = calcium oxalate dihydrate; ND: not determined

TABLE 3 - Agreement between chemical and morphological findings for 50 kidney stones

| Components | Totally concordant | Partly concordant |
|--------------|--------------------|-------------------|
| CaOx | 10 (52.5%) | 10 (38.5%) |
| CaP | 1 (5.3%) | 10 (38.5%) |
| CaOx + CaP | 2 (10.6%) | 0 |
| Urate | 5 (26.3%) | 4 (15.3%) |
| Cystine | 1 (5.3%) | 2 (7.7%) |
| Total | 19 (38%) | 26 (52%) |

CaOx = calcium oxalate; CaP= calcium phosphate

Chemical and morphological analysis

Infectious stones were identified by morphological analysis in 17 cases (34%) and by chemical analysis in 12 (24%) cases.

Chemical versus morphological analysis

The two methods of analysis were in total agreement in 19 cases (38%), in partial agreement in 26 (52%) cases and in disagreement in 5 (10%) cases. Totally concordant stones consisted mainly of CaOx (52.5%) and urates (26.3%) and more rarely of phosphates (CaP: 5.3%; CaP+CaOx: 10.6%) and cystine (5.2%). Partly concordant stones consisted mainly of CaOx and CaP (38.5% each), followed by urate (15.4%) and cystine (7.6%). Urate was a minor component in 18% and 4% of the stones in the chemical and morphological analysis, respectively (partial agreement).

The two methods were in disagreement with regard to five stones (10%): Three of these were identified chemically as CaP and morphologically as uric acid (n=1) or CaP (n=2), one was identified as calcium versus CaP, and one was classified as CaP+struvite versus acid ammonium urate, respectively (Table 3).

Discussion

The formation of kidney stones involves three associated processes: nucleation, crystal aggregation and growth. Nucleation starts with the retention of an insoluble (not necessarily crystalline) substance in the kidney. Crystals then aggregate around this substance and the stone begins to grow, forming the layers observed in sectioned stones: core, middle layer and outer layer⁹. The study of these layers, as conducted in the present morphological analysis, provides a better understanding of the genesis of individual stones. Knowledge of the origin of the stone and the factors involved in the lithogenic process is helpful when prescribing a diet or therapy intended to reduce the risk of recurrence^{10,11}. Without treatment, the risk of recurrence of CaOx stones is 10% in one year, 33% in 5 years and 50% in 10 years¹².

The determination of the major components of the stone is also important in the study of urinary lithiasis because the distribution of components provides data on the urinary environment and the pathology or abnormalities responsible for the lithogenic process⁸. In France the most frequently observed major component in kidney stones in adults is CaOx (70.2%), followed by CaP (13.4%) and uric acid (9.7%)¹⁰. A similar distribution has been observed in a sample of 340 kidney stones from patients in Ceara (Brazil)¹³. It should be pointed out, however, that the objective of the present study was not to determine stone component distribution in a given sample but to compare two methods of composition analysis.

The major components of kidney stones are most often identified by morphological analysis. To accomplish the same by chemical analysis, we established the scores 3+ and 4+ for major components and the scores 1+ and 2+ for minor components. By using a similar system, laboratories providing chemical kidney stone analysis might with advantage include information on major and minor components in their reports.

The two main crystalline forms of CaOx are COM and COD³. Identifying the crystalline form is useful when planning therapy. Thus, COD is associated with hypercalciuria, but COM is more closely tied up with hyperoxaluria, making such stones more difficult to fragment by ESWL. In addition, COD is associated with higher recurrence rates than COM^{3,10,13}. Unlike morphological analysis, chemical analysis detects calcium and oxalate separately and therefore cannot differentiate crystalline types of CaOx. In this study, COM and COD were evenly distributed (32% each).

In cystine-containing stones identified by chemical analysis, urate was a major component while cystine was a minor component; however, in the morphological analysis, cystine was a major component. This suggests cystine stones may easily be confused with urate stones if submitted to chemical analysis only. Cystinuria is an autosomal recessive disorder affecting 1% of adults and 10% of children with kidney stones. In Brazil, screening for this disorder is usually done with sodium nitroprusside^{5,6}. The test is considered positive when the concentration of cystine in the urine is above 100mg/L¹⁴. In other words, kidney stone composition analysis can help diagnose cystinuria, especially in adults for whom the incidence is relatively low.

In five of the infectious stones in our sample the chemical analysis could not identify all the components (phosphate, ammonium and magnesium), making it difficult to interpret the results. To avoid recurrence, infectious stones should be identified and eliminated for improved control of urinary infection caused by urease-producing bacteria¹⁵. On the other hand, chemical analysis makes it possible to detect CaOx in stones composed of CaP, especially struvite, thereby indicating the nature of the metabolic disorder responsible for lithiasis.

Conclusion

We suggest kidney stones be routinely submitted to chemical and morphological analysis for a better understanding of the mechanisms involved in lithogenesis.

References

1. Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet*. 2006;367(9507):333-44.
2. Yasui T, Iguchi M, Suzuki S, Kohri K. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: National trends between 1965 and 2005. *Urology*. 2008;71(2):209-13.
3. Bauruzá AC, Ramis M, Montesinos V, Conte A, Pizá P, Pieras E, Grases F. Type of renal calculi: variation with age and sex. *World J Urol*. 2007;25(4):415-21.
4. Sakuno MLD, Aakimoto LS, Mereles EAL, Modenuti MI, Vieira AGM, Dalcol SMD. Contribuição do laboratório de análises clínicas no diagnóstico metabólico da litíase renal. *Rev Bras Anal Clin*. 1994;26(3):77-80.
5. Peres LAB, Molina AS, Galles MHL. Metabolic investigation of patients with urolithiasis in a specific region. *Int Braz J Urol*. 2003;29(3):217-20.
6. Amaro CR, Goldberg J, Amaro JL, Padobani CR. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *Int Braz J Urol*. 2005;31(1):29-33.
7. Daudon M, Bader CA, Junger P. Urinary calculi: review of classification methods and correlation with etiology. *Scan Microsc*. 1993;7(3):1081-106.
8. Djelloul Z, Djelloul A, Bedjaoui A, Kaid-Omar Z, Attar A, Daudon M, Addou A. Lithiase urinaire dans l'Ouest algérien: étude de la composition de 1354 calculs urinaires en relation avec leur localisation anatomique, l'âge et le sexe des patients. *Progrès Urol*. 2006;16:328-35.
9. Daudon M. Lithogenèse. In: Doré B. *Les lithiases rénales*. França: Springer-Verlag; 2004. p.31-47.
10. Daudon M. Épidémiologie actuelle de la lithiase rénale en France. *Ann Urol*. 2005;39(6):209-31.
11. Heilberg IP, Schor N. Renal stone disease: causes, evaluation and medical treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(4):823-31.
12. Sellaturay S, Fry C. The metabolic basis for urolithiasis. *Surgery*. 2008;26(4):136-40.
13. Silva SFR, Silva SL, Daher EF, Silva Junior GB, Mota RMS, Silva CAB. Determination of urinary stone composition based on stone morphology: a prospective study of 235 consecutive patients in an emerging country. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(5):561-4.

14. Jungers P, Joly D, Gagnadoux MF, Daudon M. Lithiase cystinique: physiopathologie et traitement medical. Prog Urol. 2001;11(1):122-6.
15. Rieu P. Lithiases d'infection. Ann Urol. 2005;39(1):16-29.

Conflict of interest: none
Financial source: none

Correspondence:

Carlos Antônio Bruno da Silva
Universidade de Fortaleza
Av. Washington Soares, 1321/Bloco C, sala C07
60811-905 Fortaleza - CE Brazil
carlosbruno@unifor.br

Received: February 23, 2010
Review: April 20, 2010
Accepted: May 19, 2010

How to cite this article

Silva SFR, Matos DC, Silva SL, Daher EF, Campos HH, Silva CAB. Chemical and morphological analysis of kidney stones. A double-blind comparative study. Acta Cir Bras. [serial on the Internet] 2010 Sept-Oct;25(5). Available from URL: <http://www.scielo.br/acb>

4 ANEXAÇÃO DO ARTIGO SUBMETIDO

4.1 Artigo

Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com litíase urinária em Fortaleza-Ceará

Periódico: Jornal Brasileiro de Nefrologia

ISSN: 0101-2800 (printed version)

Qualis: Medicina II – B5

Indexada: LILACS e SciELO

Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com litíase urinária em Fortaleza, Ceará

Epidemiological and Clinical characteristics of patients with urinary lithiasis in Fortaleza, Ceará

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva¹, Sônia Leite da Silva², Henry de Holanda Campos³, Elizabeth De Francesco Daher³, Carlos Antônio Bruno da Silva⁴

¹Centro de Pesquisas em Doenças Hepato-Renais, Universidade de Fortaleza, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

²Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará, Universidade de Fortaleza.

³Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

⁴Universidade de Fortaleza, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Correspondência para:
Carlos Antonio Bruno da Silva
Núcleo de Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde
Avenida Washington Soares, 1321 - Edson Queiroz - 60811-905
Fortaleza-Ceará.
carlosbruno@unifor.br

Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

RESUMO

Objetivo: Determinar as características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com litíase urinária em Fortaleza, Ceará, Brasil. **Pacientes e Métodos:** Foi realizado um estudo documental baseado em dados secundários de 197 pacientes litíasicos de Fortaleza, entre 1996-2006. Foram realizadas avaliação clínica e metabólica na urina de 24 horas, para medida de volume urinário e dosagens de creatinina, cálcio, fósforo, ácido úrico, sódio, potássio e magnésio. O pH e a densidade foram determinados na primeira urina da manhã. A hiperoxalúria e cistinúria foram definidas através da análise de cristais e/ou cálculos. **Resultados:** A relação homem:mulher foi de 1:1,7, média de idade na primeira sintomatologia foi de $35,8 \pm 13,3$ anos, não havendo diferença entre os gêneros. A faixa etária mais acometida foi entre 20 e 39 anos (56,3%), 72,4% apresentaram cólica nefrética e 69,5% procuraram a emergência médica, 46,7% foram primários e 53,3% recorrentes. O rim direito foi o mais afetado (44,4%) nas mulheres, enquanto que nos homens foi bilateral (39,7%). As principais alterações metabólicas encontradas foram hipernatriúria (80,7%), seguida de hipercalcúria (48,7%), volume urinário baixo (43,7%), hiperoxalúria (30,5%), hiperuricosúria (17,3%) e cistinúria em 5 (2,5%). A média do pH urinário foi $5,74 \pm 0,59$ e da densidade urinária de $1015,6 \pm 7,1$. **Conclusão:** No nosso meio a litíase acomete adultos jovens entre 20-39 anos, com predominância do gênero feminino e os distúrbios mais freqüentes, em ordem decrescente, foram hipernatriúria, hipercalcúria, hiperoxalúria e hiperuricosúria, associadas à baixa ingestão de líquidos.

Palavras-chave: litíase, nefrolitíase, epidemiologia.

ABSTRACT

Objective: To determine the epidemiological and clinical characteristics of urinary lithiasis in Fortaleza, Ceará (Brazil). **Patients and Methods:** Data were collected from the medical records of 197 patients with urinary lithiasis during the period 1996–2006. Clinical and metabolic evaluations of creatinine, calcium, phosphorous, uric acid, sodium, potassium and magnesium in 24-hour urine were realized.. Density and pH value were determined from first morning urine. Hyperoxaluria and cystinuria were detected by stone or crystal analysis. **Results:** The male/female ratio was 1:1.7. The average age of first symptoms was 35.8 ± 13.3 years, with no significant difference between the genders. The most affected age range was 20–39 years (56.3%). Patients reported renal colic (72.4%), emergency room attendance (69.5%), primary occurrence (46.7%) and recurrence (53.3%). The right kidney was most often affected in women (44.4%), while men suffered predominantly from bilateral lithiasis (39.7%). The main metabolic changes observed were hypernatruria (80.7%), hypercalciuria (48.7%), low urine volume (43.7%), hyperoxaluria (30.5%), hyperuricosuria (17.3%) and cystinuria (2.5%). The average pH value and density was 5.74 ± 0.59 and 1015.6 ± 7.1 , respectively. **Conclusion:** Lithiasis was most prevalent in adults aged 20–39 years and affected primarily women in our region. The most frequent metabolic changes were hypernatruria, followed by hypercalciuria, hyperoxaluria and hyperuricosuria, associated with low fluid intake.

Keywords: lithiasis, nephrolithiasis, epidemiology.

INTRODUÇÃO

A litíase urinária é uma doença cosmopolita, freqüente, recidivante, que afeta principalmente os adultos, com ocorrência 2 a 3 vezes mais elevada no gênero masculino¹. Além disso, ela acarreta elevada morbidade e representa um alto custo social, pois acomete indivíduos na sua fase mais produtiva, entre a segunda e sexta décadas de vida².

A probabilidade de formar cálculo urinário varia consideravelmente nas diferentes partes do mundo³⁻⁵. A litíase afeta 1 a 5% da população na Ásia, 5 a 10% na Europa e 13% na América do Norte⁶. No Brasil estima-se que haja 5% de pacientes litiásicos⁷.

A patogênese da litíase, assim como a sua epidemiologia, é multifatorial, variando em função da região geográfica, variação climática, hábitos alimentares, hereditariedade e da qualidade vida da população^{2,3}.

O Brasil, com 8,51 milhões de quilômetros quadrados de área e cerca de 190 milhões de habitantes com culturas e hábitos alimentares distintos, deve apresentar padrões epidemiológicos inerentes a cada região. Apesar disso, poucos estudos têm sido realizados para se determinar os fatores de risco envolvidos na litogênese das diferentes regiões brasileiras. Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi determinar as características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com litíase urinária de Fortaleza, Ceará.

PACIENTES E MÉTODOS

Estudo documental baseado em dados secundários, realizado a partir da busca ativa em 197 prontuários de pacientes litíasicos de Fortaleza, Ceará, que foram atendidos no Ambulatório de Nefrolitíase do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, no período de 1996 a 2006.

Todos os pacientes incluídos neste estudo apresentavam diagnóstico comprovado de litíase urinária, através da história de eliminação de cálculo e/ou exame de imagem que indicasse a sua presença, e que realizaram pelo menos uma avaliação metabólica urinária completa. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Fortaleza com o número de processo: 319/2009.

Os dados demográficos e clínicos avaliados foram: gênero, idade, faixa etária, recorrência na formação de cálculos, localização do cálculo no trato urinário, forma de eliminação dos cálculos urinários e antecedentes familiares de litíase. Os pacientes foram distribuídos segundo as faixas etárias com intervalo de dez anos.

Os pacientes foram classificados como primário (formação de um cálculo urinário), recorrente (mais de um cálculo urinário) ou nefrocalcinose.

A investigação metabólica consistiu de pelo menos uma amostra de urina de 24 horas para medida do volume urinário e dosagens de creatinina, cálcio, fósforo, ácido úrico, sódio, potássio e magnésio. O pH e a densidade urinária foram determinados em uma amostra de urina coletada pela manhã.

Os parâmetros utilizados para avaliar as alterações metabólicas na urina de 24 horas foram: creatinina (homem: 20-25 mg/kg, mulher: 15-20 mg/kg), hipercalciúria (>4 mg/kg ou homem \geq 300 mg, mulher \geq 250 mg), hiperfosfatúria

(>1200 mg), hipernatriúria (>150 mEq), hiperuricosúria (homem \geq 800 mg, mulher \geq 750 mg), hiperuricosúria marginal (homem: 600-799 mg, mulher: 600-749 mg), hipopotassiúria (<25 mEq) e hipomagnesiúria (<50 mg). O volume urinário foi considerado baixo quando inferior a 20 mL/Kg.

Hiperoxalúria e cistinúria foram definidas como a presença de cristais e/ou eliminação de cálculos de oxalato de cálcio monohidratado e cistina, respectivamente. O pH urinário foi classificado em abaixo de 5,5, de 5,5-5,9, de 6,0-6,5 e acima de 6,5. Da mesma forma, a densidade urinária foi distribuída em valores abaixo de 1010, de 1010 a 1019, de 1020 a 1029 e acima de 1029.

Os resultados foram comparados por meio do teste quiquadrado e os resultados quantitativos foram expressos em porcentagens, média e desvio padrão. As significâncias estatísticas foram definidas como $p < 0,05$.

RESULTADOS

A amostra foi composta de 124 (62,9%) mulheres e 73 homens (37,1%). A relação homem:mulher observada foi de 1:1,7. Cento e quarenta e dois pacientes (72,4%) apresentaram história de cólica nefrética, 137 (69,5%) procuraram a emergência médica e 66 (33,5%) tinham antecedente familiar de litíase. Na tabela 1 encontram-se os dados demográficos e clínicos avaliados dos 197 pacientes.

A média de idade dos pacientes no momento da consulta foi de $39,0 \pm 12,7$ anos e no momento da primeira sintomatologia foi de $35,8 \pm 13,3$ anos, não havendo diferença entre os gêneros (homem: $34,7 \pm 17,0$ anos; mulher: $35,4 \pm 12,7$ anos; $p > 0,05$). As faixas etárias mais acometidas foram 20 a 29 (27,9%) anos e 30 e 39 (38,4%) anos. Nenhum paciente tinha idade inferior a 14 anos.

A localização do cálculo foi identificada em 194 pacientes, sendo o rim esquerdo o mais afetado em 79 (40,1%) pacientes. Quando essa análise foi realizada em função do gênero, a mulher apresentou mais cálculos no rim direito 55 (44,4%) seguido do esquerdo 43 (34,7%), enquanto que no homem foi bilateral 29 (39,7%) e rim direito 24 (32,9%).

A eliminação de cálculo foi relatada por 188 (95,4%) pacientes, sendo a espontânea (54,8%) a principal forma de eliminação, seguida da cirúrgica (27,9%) e após litotripsia extracorpórea (9,6%).

Noventa e dois (46,7%) pacientes foram primários, 105 (53,3%) pacientes recorrentes, com média de eliminação de $2,97 \pm 10,7$ cálculos/paciente, e em um paciente foi diagnosticado nefrocalcinose. A tabela 2 mostra o número de cálculos eliminados por paciente.

Foi detectada pelo menos uma alteração metabólica em 195 (99%) pacientes estudados. A análise da urina de 24 horas foi normal na primeira dosagem em 20 (10,2%) pacientes e em 2 (1%) após duas dosagens. As principais alterações metabólicas encontradas na urina de 24 horas estão distribuídas na tabela 3. Hipernatriúria foi o distúrbio mais freqüente, sendo observado em 159 (80,7%) pacientes, seguido de hipercalcúria em 96 (48,7%) e volume urinário baixo em 86 (43,7%). Hiperocalcúria foi detectada em 60 (30,5%) pacientes e cistinúria em 5 (2,5%).

A média do pH urinário foi de $5,74 \pm 0,59$, com valores inferiores a 5,5 em 75 (40,8%) pacientes, 5,5-5,9 em 38 (20,7%), 6,0-6,5 em 56 (30,4%) e acima de 6,5 em 15 (8,1%). A média da densidade urinária determinada foi de $1015,6 \pm 7,1$ com valores inferiores a 1010 observados em 27 (15,3%) pacientes, 1010-1019 em 99 (56,3%), 1020-1029 em 34 (19,3%) e acima de 1029 em 16 (9,1%).

DISCUSSÃO

A média de idade dos pacientes litíasicos avaliados no presente estudo, no momento da sintomatologia, foi em torno de 35 anos não havendo diferença entre homens e mulheres, sendo as faixas etárias de 20 a 29 e 30 a 39 anos as mais acometidas. Estes achados se assemelham aos dados da literatura que mostram um pico de incidência em indivíduos jovens, por volta de 33 anos, sendo 30,2 anos para a mulher e 35,4 anos para o homem⁵.

A litíase urinária acomete preferencialmente o gênero masculino, mas a clássica relação homem:mulher (H:M) de 3:1 vem sofrendo uma diminuição considerável^{3,10}. Na França², ela se situa atualmente em torno de 2,1:1, enquanto que no Japão¹¹ e Estados Unidos¹⁰ em 1,8:1 e 1,3:1, respectivamente. A relação H:M encontrada no presente estudo (1:1,7), assim como em outros estudos brasileiros (Minas Gerais-MG⁸ = 0,8:1, Catanduva¹² e Botucatu¹³, interior de São Paulo, de 0,6:1 e 0,7:1, respectivamente), mostram uma ligeira predominância no gênero feminino. Nos Estados Unidos a inversão na relação H:M tem sido atribuída a mudança no hábito alimentar e estilo de vida das mulheres, que ocorreram entre 1960 e 2002, o que acarretou um marcante aumento do índice de massa corpórea e da obesidade nas mulheres, quando comparado com os homens¹⁴.

A maioria dos pacientes avaliados desenvolveu cálculo no rim (98%), sendo que o homem (39,7%) apresentou mais cálculos bilaterais do que a mulher (19,4%), o que indicaria maior gravidade para esse grupo de paciente. Na mulher houve uma ligeira predominância de cálculo no rim direito (44,4%). Esses mesmos achados também foram observados em pacientes litíasicos de Belo Horizonte-MG⁸. Apesar de não existir na literatura um consenso sobre a

lateralidade do cálculo, há relatos de que o lado mais acometido no homem é o esquerdo e na mulher o direito². Shekarriz e colaboradores.⁹ postularam que existe uma ligação entre a lateralidade do cálculo e o lado sobre o qual o paciente tem o hábito de dormir.

A litíase é considerada um problema de saúde pública devido a sua alta morbidade e taxas de recorrência¹⁴. Dos 197 pacientes estudados, 72,4% apresentaram cólica nefrética, 69,5% procuraram a emergência médica para tratar a sua dor, 53,3% eram recorrentes, 33,5% tinham história familiar de litíase e 51,8% tinham eliminado dois ou mais cálculos urinários. Além disso, em 99% dos pacientes avaliados foram observadas anormalidades na urina de 24 horas. Não há estudos brasileiros que estimem o que esses dados representam para a nossa sociedade, mas estudos realizados em outros países apontam um gasto com despesas médicas de cerca de 2,1 bilhões de dólares por ano¹⁴. Esses achados reforçam a urgência em se conhecer os fatores litogênicos das diferentes regiões brasileiras, para que se possam implantar medidas preventivas que minimizem o impacto sócio-econômico que a litíase representa para os cofres públicos e para o Sistema Único de Saúde do Brasil.

Na nossa região (Fortaleza-CE), a temperatura pode chegar a 28°C nos meses de outubro e novembro e 31°C nos meses mais quentes, dezembro e janeiro. Vários estudos têm mostrado uma alta incidência de cálculo urinário nos meses de verão, uma vez que as altas temperaturas causam aumento da transpiração e redução do volume urinário, com conseqüente concentração da urina, o que facilitaria a cristalização de substâncias excretadas na urina e a formação de cálculo¹⁶⁻¹⁸. Em nosso estudo, 43,7% dos pacientes apresentaram volume urinário baixo, semelhante ao encontrado em Campo

Grande-MS¹⁵, onde 49% dos pacientes apresentavam essa alteração. Entretanto, esses valores foram inferiores ao encontrado em Catanduva-SP¹² (77%), região de clima quente no verão e frio no inverno, e superior ao observado no Oeste do Paraná¹⁹, região de clima temperado e úmido, onde somente 16,1% dos pacientes apresentavam um volume urinário baixo.

A hipernatriúria (80,7%) foi a principal alteração metabólica encontrada na urina dos pacientes do presente estudo, seguida da hipercalcúria (48,7%). Além disso, em 38,6% dos pacientes foi observada hipernatriúria associada com hipercalcúria. Sabe-se que o consumo elevado de sal pode acarretar diminuição na reabsorção tubular de cálcio, com conseqüente hipercalcúria²⁰. Além disso, a ingestão elevada de sal pode diminuir a secreção de citrato e induzir a polimerização da proteína de Tamm Horsfall, o que favorece a litogênese²¹. A hipercalcúria observada em nossos pacientes pode ser explicada, pelo menos em parte, pela hipernatriúria. Porém, hiperabsorção intestinal de cálcio ou hipercalcúria renal também são mecanismos que podem estar presentes.

No presente estudo, a hiperoxalúria foi observada em 30,5% dos pacientes e em outros dois estudos realizados em Fortaleza, Ceará. No primeiro estudo, cristais de oxalato de cálcio dihidratado foram observados na urina de 41,3% dos pacientes e o oxalato de cálcio monohidratado em 31,9%²². No segundo estudo, análise morfológica de 340 cálculos urinários mostrou que 34,7% eram de oxalato de cálcio monohidratado e 24,6% da forma dihidratada²³. Estes achados reforçam o papel do oxalato na litogênese dos pacientes de Fortaleza, Ceará. Sabe-se que a hiperoxalúria ocorre em decorrência do aumento da absorção intestinal de oxalato, através da ingestão de alimentos ricos em oxalato e/ou pobre em cálcio, ou aumento do

metabolismo endógeno, através da alta ingestão de proteínas de origem animal²⁴. Desta forma, se a ingestão de dieta pobre em cálcio acarretaria a hiperoxalúria, a hipercalcúria observada seria de origem renal. Considerando que a litíase afetou preferencialmente mulheres na faixa de 20-39 anos, estes dados sugerem um risco ainda maior de osteoporose em nossa população.

A prevalência da hipercalcúria nos pacientes litíasicos de Fortaleza, Ceará (48,7%) foi semelhante àquela observada em Botucatu-SP¹³ (53%), porém maior do que a prevalência de outras regiões do Brasil, como Cascavel-PR¹⁹ (36,3%), Catanduva-SP¹² (27%) e Campo Grande-MS¹⁵ (14%). Não encontramos subsídios em nossa casuística para explicar essas diferenças. Como a hipercalcúria pode ocorrer em função da dieta, do aumento da absorção digestiva ou da ressorção óssea, da diminuição da reabsorção tubular de cálcio e de causas idiopáticas, então, estudos são necessários para se determinar os fatores de risco envolvidos na hipercalcúria encontrada nas diferentes regiões brasileiras²⁰.

Estudos brasileiros relatam hiperuricosúria de 16 a 32%^{12,13,19}. No nosso estudo a prevalência foi de 17,3%. Ela é decorrente da elevada produção endógena e/ou excessiva ingestão de alimentos ricos em purinas, tais como carne vermelha e vísceras (fígado, coração, língua e rim), frutos do mar (camarão, caranguejo e peixe), e certos grãos, como feijão, grão de bico e ervilha. Todos esses alimentos compõem a culinária do Ceará e pode estar associada à hiperuricosúria encontrada em nossa casuística. Além disso, o pH urinário abaixo de 5,5 (40,8%) e a densidade da urina acima de 1020 (28,4%), encontradas, favorecem a precipitação do ácido úrico, com conseqüente formação de cálculo¹⁹.

CONCLUSÃO

Em nosso meio, a litíase urinária acometeu indivíduos entre 20-39 anos, com predominância do gênero feminino e os distúrbios metabólicos mais freqüentes, em ordem decrescente, foram hipernatriúria, hipercalcúria, hiperoxalúria e hiperuricosúria. .

REFERÊNCIAS

1. Daudon M, Doré JC, Jungers P, Lacours B. Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urol Res.* 2004;32:241-7.
2. Daudon M, Traxer O, Lechevallier E, Saussine. Épidemiologie des lithiases urinaires. *Prog Urol.* 2008;18:802-14.
3. Ferrari P, Piazza R, Ghidini N, Bisi M, Galizia G, Ferrari G. Lithiasis and risk factors. *Urol Int.* 2007;79:8-15.
4. Hesse A, Brandle E, Wilbert D, Kohrmann KU, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol.* 2003;44:709-13.
5. Daudon M. Épidemiologie actuelle de la lithiase rénale em France. *Ann Urol.* 2005;39:209-31.
6. Bauzá AC, Ramis M, Montesinos V, Conte A, Pizá P, Pieras E, Grases F. Type of renal calculi: variation with age and sex. *World J Urol.* 2007;25:415-21.
7. Sakuno MLD; Akimoto LS, Mereles EAL, Modenuti MI, Vieira AGM, Dal Col SMD, Gomes MS, Yoshida CS. Contribuição do laboratório de análises clínicas no diagnóstico metabólico da litíase renal. *Rev Bras Anal Clin.* 1994;26:77-80.
8. Petroianu A, Oliveira Neto JE, Alberti LR. Dados epidemiológicos da litíase renal, em hospital de referência, em Belo Horizonte, Minas Gerais. *Medicina, Ribeirão Preto.* 2001;34:85-8.
9. Shekarriz B, Lu HF, Stoller ML. Correlation of unilateral urolithiasis with sleep posture. *J Urol.* 2001;165:1085-7.

10. Scales CD, Curtis LH, Norris RD, Springhart WP, Sur RL, Schulman KA, Preminger GM. Changing gender prevalence of stone disease. *J Urol.* 2007;177:979-82.
11. Yasui T, Iguchi M, Suzuki S, Kohri K. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: National trends between 1965 and 2005. *Urology.* 2008;71:209-13.
12. Ayusso LL, Schor N. Avaliação de pacientes com litíase renal em região de clima quente. *J Bras Nefrol.* 2001;23:205-12.
13. Amaro CR, Goldberg J, Amaro JL, Padovani CR. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *Int Braz J Urol.* 2005;31:29-33.
14. Lotan Y. Economics and cost of care of stone disease. *Adv Chr Kid Dis.* 2009;16:5-10.
15. Almeida WS, Schor N. Epidemiological and metabolic evaluation in renal stone patients living in a specific region of Brazil. *Braz J Urol.* 2001;27:432-9.
16. Chauhan V, Eskin B, Allegra JR, Cochrane DG. Effect of season, age, and gender on renal colic incidence. *Am J Emerg Med.* 2004;22:560-3.
17. López M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:49-59.
18. Safarinejad MR. Adult urolithiasis in a population-based study in Iran: prevalence, incidence, and associated risk factors. *Urol Res.* 2007;35:73-82.
19. Peres LAB. Investigação metabólica de 578 pacientes com litíase urinária no Oeste do Paraná. *J Bras Nefrol.* 2005;27:196-200.
20. Périmenis P, Wémeau JL, Vantghem MC. Les hipercalciuries. *Ann Endocrinol.* 2005;66:532-9.
21. Oliveira ECM, Freitas CLC, Teodósio MRT. Nutrientes, líquidos e fibras na formação de cálculos renais. *Rev Bras Nutr Clin.* 2003;18:142-8

22. Silva SL, Silva SFR, Nogueira RB, Campos WMAD, Fernandes AG, Campos HH. Cristalúria como um método auxiliar de investigação de pacientes litiásicos: uma experiência na região metropolitana de Fortaleza. Rev Bras Anal Clin. 2004;36:233-5.
23. Silva SFR, Silva SL, Daher EF, Silva Jr GB, Mota RMS, Silva CAB. Determination of urinary Stone composition based on Stone morphology: a prospective study of 325 consecutive patients in an emerging country. Clin Chem Lab Med. 2009;47:561-4.
24. Siener R, Schade N, Nicolay C, Unruh GE, Hesse A. The efficacy of dietary intervention on urinary risk factors for Stone formation in recurrent calcium oxalate Stone patients. J Urol. 2005;173:1601-5.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas de 197 pacientes litíasicos atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio, no período de 1996 a 2006.

| Dados Clínicos | Nº de Pacientes | % |
|--------------------------------------|-----------------|------|
| Gênero | | |
| Masculino | 73 | 37,1 |
| Feminino | 124 | 62,9 |
| Faixa Etária (anos) | | |
| < 20 | 17 | 8,6 |
| 20-29 | 55 | 27,9 |
| 30-39 | 56 | 28,4 |
| 40-49 | 36 | 18,3 |
| 50-59 | 23 | 11,7 |
| > 60 | 10 | 5,1 |
| Localização do cálculo | | |
| Bexiga | 1 | 0,5 |
| Rim (bilateral) | 53 | 26,9 |
| Rim (esquerdo) | 79 | 40,1 |
| Rim (direito) | 61 | 31 |
| ND | 3 | 1,5 |
| Modo de eliminação do cálculo | | |
| Espontânea | 108 | 54,8 |
| Cirúrgica | 55 | 27,9 |
| Litotripsia | 19 | 9,6 |
| Endoscópica | 6 | 3 |
| ND | 9 | 4,6 |
| Antecedente familiar | | |
| SIM | 66 | 33,5 |
| NÃO | 127 | 64,5 |
| ND | 4 | 2 |
| Recidiva | | |
| SIM | 105 | 53,3 |
| NÃO | 92 | 46,7 |

ND= Não determinado

Tabela 2. Distribuição do número de cálculos urinários eliminados pelos 197 pacientes atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio, no período de 1996 a 2006

| Nº de cálculos | Nº de pacientes | % |
|----------------|-----------------|------|
| 1 | 92 | 46,7 |
| 2 | 41 | 20,8 |
| 3 | 21 | 10,7 |
| 4 | 10 | 5,1 |
| > 5 | 30 | 15,2 |
| ND | 3 | 1,5 |

ND= Não determinado

Tabela 3. Alterações metabólicas encontradas na urina de 24 horas dos 197 pacientes litíasicos atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio, no período de 1996 a 2006

| Alteração metabólica | Nº de pacientes | % |
|------------------------------------|-----------------|------|
| Hipernatriúria | 159 | 80,7 |
| Hipercaleiúria | 96 | 48,7 |
| Volume urinário baixo | 86 | 43,7 |
| Hipernatriúria + Hipercaleiúria | 74 | 38,6 |
| Hiperoxalúria | 60 | 30,5 |
| Hipopotassiúria | 48 | 24,4 |
| Hiperuricosúria marginal | 45 | 22,8 |
| Hiperuricosúria | 34 | 17,3 |
| Hipomagnesiúria | 31 | 15,7 |
| Hiperfosfatúria | 21 | 10,7 |
| Cistinúria | 5 | 2,5% |

5 COMENTÁRIOS FINAIS, CRÍTICAS E CONCLUSÕES

Por que você escolheu a litíase como tema do doutorado? Esse foi o primeiro questionamento que me foi feito na ocasião da qualificação para conclusão do curso de doutorado na UFRN, em novembro de 2009. Apesar da minha área de atuação profissional ser a imunologia, com ênfase na imunobiologia dos transplantes de órgãos e tecidos, em 1993 fui convidada a participar da implantação do Laboratório de Cristalúria no Centro de Pesquisas em Doenças Hepato-Renais. Nessa ocasião, foi também implantado o Ambulatório de Litíase Renal do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará e o protocolo de investigação de rotina dos pacientes incluía a cristalúria e a análise morfológica de cálculos urinários. Na literatura nacional não havia relato de serviços utilizando esses métodos, assim como também não existiam dados que nos permitissem compreender melhor o perfil dos pacientes litiásicos do Ceará.

Ao longo dos anos, presenciei as dificuldades na investigação e no tratamento da litíase em nossa instituição e no Estado como um todo, uma vez que o HUWC não dispunha de dosagens de citratúria, oxalúria, e o único aparelho de litotripsia extracorpórea por ondas de choque, para tratamento de pacientes do SUS, foi adquirido alguns anos mais tarde pelo Hospital Geral de Fortaleza.

Para tentar amenizar esses problemas locais e preencher o hiato em que se encontrava a litíase em nosso Estado, em 1997 submetemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) o projeto intitulado “Investigação Diagnóstica e Implicações Terapêuticas nas Doenças Renais”. Esse projeto foi aprovado e entre os seus objetivos constava: a determinação da prevalência de litíase, hipertensão arterial e cristalúria em indivíduos que habitavam pequenas comunidades do interior do Ceará; a análise de cristais e de cálculos urinários e a avaliação dos distúrbios metabólicos mais freqüentes numa amostra de indivíduos litiásicos de Fortaleza. Para tanto, uma equipe formada por médicos, farmacêuticos, nutricionistas, estudantes de medicina, farmácia e nutrição foram envolvidos direta ou indiretamente para o desenvolvimento dessa pesquisa.

A idéia do projeto surgiu porque o Governo do Estado do Ceará estava em vias de implantar dessalinizadores nas regiões visitadas por nós, que eram abastecidas por água salobra.

Pretendíamos desenvolver o projeto em duas etapas, antes e após o funcionamento dos dessalinizadores. Assim, teríamos como avaliar a influência da água salobra na formação de cálculos urinários nessa população e comparar esses resultados com aqueles obtidos após a dessalinização da água. Na literatura existe uma grande controvérsia a respeito da influência da água na litogênese. Entretanto, tem sido uma constante a observação de que águas minerais com alto teor em cálcio e magnésio aumentam a excreção urinária de citrato e magnésio, com conseqüente redução da oxalúria, tendo, portanto, um potencial benéfico no controle da nefrolitíase. Segundo Rebelo e colaboradores⁶¹, o teor mineral das fontes brasileiras é baixo, com cerca de 70% delas apresentando teores em cálcio e magnésio abaixo de 10 mg/L e 1 mg/L, respectivamente, semelhantes ao da água tratada da torneira.

É regra estimular ingestão hídrica para promover diluição urinária e conseqüente queda na concentração dos elementos formadores de cálculos¹⁴. Como não foi possível se determinar a influência da água salobra na formação de cálculos, como poderíamos, então, estimular ingestão hídrica na prevenção da recorrência litiásica dos indivíduos avaliados no estudo, que continuavam com água salobra, uma vez que acreditávamos que essa água poderia ser um fator de risco dessas regiões? Em estudo realizado no México, os autores mostraram que a prevalência de litíase em algumas regiões do Estado de Yucatan era alta (5,5%) e os fatores de risco apontados para a litogênese nessas regiões foram história familiar e ingestão de água pesada (> 800 ppm)²⁶. Infelizmente, o projeto foi interrompido, porque somente alguns dessalinizadores foram implantados e os mesmos não foram ativados a tempo de concluir os nossos objetivos.

Outro aspecto estudado no projeto do CNPq foi à realização do recordatório alimentar. Foram avaliados 50 pacientes atendidos no HUWC e os resultados mostraram que os carboidratos representaram $52,7 \pm 8,8\%$ da ingestão calórica total, as proteínas $18,5 \pm 6,7\%$ e os lipídios $28,4 \pm 10,5\%$. Do total, somente 4% dos pacientes ingeriram dieta normal ou rica em cálcio (880 e 1302 mg, respectivamente) e 72% dieta pobre em cálcio (< 400 mg/dia). A

ingestão média diária de outros elementos também foi avaliada: magnésio (237 ± 95 mg), ácido úrico ($333,2 \pm 239,2$ mg), oxalato ($54 \pm 57,9$ mcg), sódio intrínseco (2751 ± 1335 mg), potássio (1829 ± 1207 mg) e fibras ($13,9 \pm 8,5$ g). Após o término do projeto do CNPq não foi possível continuar a avaliação nutricional.

A contribuição da análise da cristalúria foi tema de dissertação de mestrado e foi publicado o artigo “Cristalúria como um método auxiliar de investigação de pacientes litiásicos: uma experiência na região metropolitana de Fortaleza”⁶². Além disso, tanto a cristalúria como a análise morfológica de cálculos urinários foram temas abordados em 1998 e 2006 como capítulos do livro *Atualidade em Nefrologia* 5 e 9, respectivamente^{63,64}.

O resultado obtido com o projeto do CNPq permitiu uma compreensão parcial do processo litogênico observado em nosso Estado, porém tínhamos consciência de que os conhecimentos oriundos desse estudo piloto eram insuficientes e que muito trabalho ainda estava por vir.

Assim, quando me inscrevi para o Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFRN, vislumbrei a possibilidade de darmos continuidade ao projeto inicial, uma vez que esse Programa norteia, entre os seus pilares educacionais, a multiprofissionalidade necessária para a concretização desse projeto.

O projeto de doutorado apresentado a UFRN, intitulado “Fatores litogênicos em pacientes com litíase urinária de Fortaleza, Ceará”, foi idealizado para preencher a deficiência do projeto anterior. Para tanto, o presente estudo foi realizado em três etapas: na primeira, realizou-se estudo documental de prontuários de 197 pacientes com litíase urinária atendidos entre 1996 e 2006. Em uma segunda etapa foi realizada a avaliação morfológica de 340 cálculos urinários, oriundos de 325 pacientes. Neste estudo foram incluídos somente pacientes que tinham encaminhado cálculo urinário para o Laboratório de Cristalúria entre 1993 e 2005. Na terceira fase utilizou-se uma amostra de 50 cálculos obtidos dos 340 cálculos analisados para um estudo duplo-cego com intuito de comparar os resultados da análise morfológica com a análise química. Além disso, analisamos os fragmentos de cálculos tratados com litotripsia obtidos de 25 dos 325 pacientes que realizaram a litotripsia extracorpórea.

Ao avaliar os resultados observados em nosso estudo, mais uma vez nos sentimos frustrados, pois não foi possível realizar o recordatório alimentar dos pacientes. Acreditamos fielmente que a realização desse estudo é cercada de grande relevância, não só com intuito de se avaliar os fatores litogênicos envolvidos na litíase em nossa região, mas também para que se possa estabelecer uma dieta individual adequada a cada paciente, em função da sua alteração metabólica, e somente assim, contribuir para minimizar as taxas de recorrência da litíase em nosso Estado.

A litíase apesar de ser considerada na literatura mundial como um problema de saúde coletiva, pela sua alta prevalência e repercussões sociais, com conseqüentes gastos advindos do seu diagnóstico e tratamento, é mais privilegiada para as publicações estrangeiras do que dentro do nosso país. O primeiro artigo foi escrito a partir de dados oriundos da análise morfológica de 340 cálculos urinários e encaminhado a revista *Urologia Internationalis*. O principal ponto questionado pelos editores foi sobre o grande número de cirurgias realizadas, uma vez que existiam novas tecnologias de tratamento. Apesar de termos explicado que em Fortaleza só existia um aparelho de litotripsia e que os pacientes encaminhados ao Hospital Geral de Fortaleza tinham que amargar uma espera de vários meses para a sua realização e que, nesse período, ou o paciente eliminava o cálculo espontaneamente ou, por causa da dor ou risco de lesão renal, o mesmo era encaminhado para a cirurgia. Infelizmente, o artigo foi recusado. A elevada prevalência de cirurgia observada em nossa amostra vem reforçar que os pacientes do SUS do nosso Estado e, da maioria dos Estados brasileiros, tem dificuldade de acesso ao serviço especializado e, por isto, apresentam cálculos maiores e mais complicados.

O mesmo questionamento foi colocado pelos editores da revista *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* e a mesma explicação foi dada. Entretanto, os editores sugeriram que se colocasse ao final da discussão o porquê da alta ocorrência de cirurgias abertas em nossa casuística. Assim, atendendo a solicitação escrevemos:

Studies show that 70%-80% of urinary stones are eliminated naturally, and the remainder requiring removal by surgery or extracorporeal lithotripsy. The latter is more common due to its

non-invasive. Unfortunately, only one public hospital in our region offers lithotripsy, leaving a large number of patients treated by surgery.

Este foi, portanto, o primeiro artigo publicado e encaminhamos para a mesma revista o segundo artigo publicado este ano como *short communication*, que abordou a possibilidade de se identificar os componentes dos fragmentos dos cálculos urinários obtidos após litotripsia.

Alguns frutos foram colhidos na realização do doutorado e outros com certeza amadurecerão em breve. Além da publicação de dois artigos em revista estrangeira e um em revista brasileira, publicamos e apresentamos trabalhos em anais de eventos regionais, nacionais e internacionais. Estamos atualmente aguardando o retorno de um artigo submetido ao Jornal Brasileiro de Nefrologia. Além disso, a análise de cálculo urinário foi tema da monografia de conclusão do Curso de Farmácia da UNIFOR, de uma aluna sob minha orientação.

Ao me reportar ao primeiro parágrafo dos comentários finais, gostaria de reforçar que a imunobiologia dos transplantes continua sendo a minha principal linha de pesquisa, mas desde 1993 a litíase urinária passou a fazer parte da minha rotina e foi incorporada também a minha linha de pesquisa.

O projeto do doutorado foi a nossa segunda tentativa para se compreender melhor os fatores litogênicos envolvidos na formação do cálculo urinário na nossa população. Sabemos que o caminho é longo e que demos apenas os primeiros passos, mas temos a certeza de que os resultados dos estudos realizados até agora servirão de base para futuras investigações e que, talvez, com isso consigamos realizar um verdadeiro tratamento da doença renal, que é a prevenção.

Finalmente, deixamos aqui registrada a nossa satisfação em compor um grupo seleto de doutorandos que tiveram a oportunidade ímpar de fazer parte de um Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde de renome onde se encontram professores com formação nos mais conceituados serviços de excelência nacionais e mundiais.

6 REFERÊNCIAS

1. Shah J & Whitfield HN. Urolithiasis through the ages. *BJU International*; 2002; 89:801-10.
2. Daudon M. Épidémiologie de la lithiase urinaire. In: *Les lithiases rénales*. Doré B (Ed.). Springer-Verlag France, 1er ed., p. 7-32, 2004.
3. Domingos F & Serra A. História da litíase urinária – os primórdios da nefrologia. *Rev Port Nefrol Hipert*. 2004;18:143-53.
4. Yasui T, Iguchi M, Suzuki S, Kohri K. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: National trends between 1965 and 2005. *Urology*. 2008; 71:209-13.
5. Daudon M, Traxer O, Lechevallier E, Saussine. Épidémiologie des lithiases urinaires. *Progrès en Urol*. 2008; 18:802-14.
6. Hesse A, Brande E, Wilbert D, Kohrmann KU, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol*. 2003; 44:709-13.
7. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int*. 2003; 63: 1817-23.
8. Trinchieri A, Coppi F, Montanari E, Del Nero A, Zanetti G, Pisani E. Increase in the prevalence of symptomatic upper urinary tract stones during the last ten years. *Eur Urol*. 2000;37:23-5.
9. Lotan Y. Economics and cost of care of stone disease. *ACKD*. 2009; 16(1):5-10.
10. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC. Urologic diseases in America Project: Urolithiasis. *J Urol*. 2005; 173:848-57.
11. Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol*. 2000; 13(suppl. 3):S45-50.
12. Bauzá AC, Ramis M, Montesinos V, Conte A, Pedro P, Pieras E, Grases F. Type of renal calculi: variation with age and sex. *World J Urol*. 2007; 25:415-21.
13. Sakuno MLD, Akimoto LS, Meireles EAL, Modenuti MI, Vieira AGM, Dal Col SMD, Gomes MS, Yoshida CS. Contribuição do laboratório de análises clínicas no diagnóstico metabólico da litíase renal. *Rev Bras Anal Clin*. 1994;26:77-80.

14. Moe OW. Kidney Stones: pathophysiology and medical management. *Lancet*. 2006; 367:333-44.
15. Saigal CS, Joice G, Timilsina AR. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: opportunity for disease management? *Kidney Int*. 2005; 68:1808-14.
16. Ferrari P, Piazza R, Ghidini N, Bisi M, Galizia G, Ferrari. Lithiasis and risk factors. *Urol Int*. 2007; 79:8-15.
17. Daudon M, Doré JC, Jungers P, Lacour B. Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urol Res*. 2004; 32:241-7.
18. Siener R, Schade N, Nicolay C, Von Unruh GE, Hesse A. The efficacy of dietary intervention on urinary risk factors for stone formation in recurrent calcium oxalate stone patients. *J Urol*. 2005; 173:1601-5.
19. Goldman IL, Resnik MI, Buck AC. The history of urinary and its treatment. In: *Renal tract stone: metabolic basis and clinical practice*. Wickham JEA & Buck AC. (Ed.). Churchill Livingstone New York, 1er ed., p. 3-18,1990.
20. Eknayan G. Michelangelo: Art, anatomy, and the kidney. *Kidney Int*. 2000; 57:1190-201.
21. Daudon M, Bounxouei B, Santa Cruz F, Leite da Silva S, Diouf B, Angwafo III FF, Talati J, Desrez G. Composition des calculs observés aujourd'hui dans les pays non industrialisés. *Prog Urol*. 2004; 14:1151-61.
22. Pak CY. Kidney stones. *Lancet*. 1998; 351:1797-801.
23. Kim HH, Jo MK, Kwak C, Park SK, Yoo KY, Kang D, Lee C. Prevalence and epidemiologic characteristics of urolithiasis in Seoul, Korea. *Urology*. 2002:517-21.
24. Daudon M. Épidémiologie actuelle de la lithiase rénale en France. *Annales Urol*. 2005; 39:209-31.
25. Safarinejad MR. Adult urolithiasis in a population-based study in Iran: prevalence, incidence, and associated risk factors. *Urol Res*. 2007; 35:73-82.
26. Escobedo MM, Zaidi M, León ER, Rivadeneyra SO. Prevalence and risk factors of urinary lithiasis in Yucatan, Mexico. *Salud Publica Med*. 2002; 44:541-5.

27. Miller NL, Evan AP, Lingeman JE. Pathogenesis of renal calculi. *Urol Clin N Am.* 2007; 34:295-313.
28. Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease- advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet.* 2001; 358:651-6.
29. Daudon M. Lithogénèse. In: *Les lithiases rénales.* Doré B (Ed.). Springer-Verlag France, 1er ed., p. 33-47, 2004.
30. Balaji KC, Menon M. Mechanism of stone formation. *Urolithiasis.* 1997; 24:1-11.
31. Basavaraj DR, Biyani CS, Browning AJ, Cartledge JJ. The role of urinary kidney stone inhibitors and promoters in the pathogenesis of calcium containing renal stones. *Eur Assoc Urol.* 2007; 5:126-36.
32. Glashan RQ, Schor N. Mecanismo de formação de cálculos renais. *Acta Paul Enf.* 1992; 5:36-9.
33. Hagler L, Herman RH. Oxalate metabolism. *Am J Clin Nut.* 1973;26:758-65.
34. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2009; 75:585-95.
35. Zerwekh JE. Nutrition and renal stone disease in space. *Nutrition.* 2002; 18:857-63.
36. Menon M & Koul H. Calcium oxalate nephrolithiasis. *J Clin End Met.* 1992; 74(4):703-7.
37. Park S & Pearle MS. Pathophysiology and management of calcium stones. *Urol Clin N Am.* 2007; 34: 323-34.
38. Périmeni P, Wémeau JL, Vantghem MC. Les hipercalciuries. *Ann Endocrinol.* 2005;66:532-9.
39. Massey LK, Whiting SJ. Dietary salt, urinary calcium, and kidney stone risk. *Nutr Rev.* 1995; 53:131-9.
40. Chula DC, Campos RP, Nascimento DE, Carvalho M. Caracterização clínica dos pacientes com hipercalciúria na nefrolitíase. *J Bras Nefrol.* 2006;28:72-6.
41. Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease. *BJU Int.* 2003; 91:758-67.
42. Balda CA, Plavnik FL, Tavares A. Revisão: Ácido úrico e hipertensão arterial sistêmica – evidências e controvérsias. *J Bras Nefrol.* 2002;24:147-52.

43. Pak CYC, Resnick MI, Preminger GM. Ethnic and geographic diversity of stone disease. *Urology*. 1997; 50:504-7.
44. Rosa TT, Parry DC, Veiga JPR. Alterações laboratoriais em pacientes portadores de urolitíase, segundo variações sazonais do Distrito Federal. *J Bras Nefrol*. 1996;18:28-32.
45. Chauhan V, Eskin B, Sillegra JR, Cochrane DG. Effect of season, age, and gender on renal colic incidence. *Am J Emerg Med*. 2004;22:560-3.
46. Sellaturay S & Fry C. The metabolic basis for urolithiasis. *Surgery*. 2008; 26(4):136-40.
47. Robertson WG, Peacock M, Hodgkinson A. The effect of dietary changes on the incidence of urinary tract stones in the UK between 1958 and 1976. *J Chron Dis*. 1979; 32: 469-76.
48. Andrade AS, Silva AMA, Jalles LMC, Lopes MF, Brito TNS, Pedrosa LFC. Relação entre proteína dietética e calciúria em crianças e adolescentes com nefrolitíase. *Acta Cir Bras*. 2005; 20(1): 242-6.
49. Silva SFR, Silva SL, Daher EF, Silva Júnior GB, Mota RMS, Silva CAB. Determination of urinary Stone composition based on Stone morphology: a prospective study of 325 consecutive patients in an emerging country. *Clin Chem Lab Med*. 2009; 47(5):561-4.
50. Petroianu A, Oliveira Neto JE, Alberti LR. Dados epidemiológicos da litíase, em Hospital de referência, em Belo Horizonte, Minas Gerais. *Medicina, Ribeirão Preto*. 2001; 34:85-8.
51. Carvalho M, Ferrari ACH, Renner LO, Vieira MA, Riella MC. Quantificação do Stone clinic effect em pacientes com nefrolitíase. *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50(1):79-82.
52. Amaro CR, Goldberg J, Amaro JL, Padovani CR. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *Int Braz J Urol*. 2005; 31(1):29-33.
53. López M & Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25:49-59.
54. Scales CD, Curtis LH, Norris RD, Springhart WP, Sur RL, Sculman KA, Preminger GM. Changing gender prevalence of stone disease. *J Urol*. 2007;177:979-82.
55. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA*. 2005;293:455-62.

56. Ayusso LL & Schor N. Avaliação de pacientes com litíase renal em região de clima quente. *J Bras Nefrol.* 2001; 23(4):205-12.
57. Peres LAB, Molina AS, Galles MHL. Metabolic investigation of patients with urolithiasis in a specific region. *Int Braz J Urol.* 2003; 29(3):217-20.
58. Bouropoulos C, Vagenas N, Klepetsanis P, Stavropoulos N, Bouropoulos N. Growth of calcium oxalate monohidrate on uric acid crystals at sustained supersaturation. *Cryst Res Technol.* 2004; 39:699-704.
59. Daudon M. Les different types de calculs. In: *Les lithiases rénales.* Doré B (Ed.). Springer-Verlag France, 1er ed., p. 33-47, 2004.
60. Saita A, Bonaccorsi A, Mota A. Stone composition: Where do we stand? *Urol Int.* 2007;79:16-19.
61. Rebelo MAP, Araújo NC. Águas minerais de algumas fontes naturais brasileiras. *Rev Ass Med Bras.* 1999;45:255-60.
62. Silva SL, Silva SFRS, Nogueira RB, Campos WMAD, Fernandes AG, Campos HHC. Cistalúria como método auxiliar de investigação de pacientes litíasicos: uma experiência na Região Metropolitana de Fortaleza. *Rev Bras Anal Clin.* 2004; 36:233-5.
63. Silva SL, Silva SFR, Silva AMM, Campos WMAD, Daudon M, Campos HH. O papel da cristalúria na prática clínica. In: *Atualidades em Nefrologia 5.* Cruz J, Barros RT, Cruz HMM (Ed.). Sarvier, 1ª ed., p. 401-9, 1998.
64. Silva SFR, Silva SL, Campos HH. Contribuição da análise do cálculo na investigação da litíase renal. In: *Atualidades em Nefrologia 9.* Cruz J, Cruz HMM, Barros RT (Ed.). Sarvier, 1ª ed., p. 13-21, 2006.

7 APÊNDICE

7.1 Participação em eventos nacionais

7.1.1 Sessão de Pôster

- A) XXIII Congresso Brasileiro de Nefrologia
Gramado – Rio Grande do Sul – 11 de outubro de 2006.
Título do trabalho: **Composição dos cálculos urinários – relação entre gênero e tipos morfológicos**

- B) 33º Congresso Brasileiro de Análises Clínicas
Curitiba – Paraná – 04 a 08 de junho de 2006.
Título do trabalho: **Análise de fragmentos de cálculos renais expelidos após litotripsia extracorpórea.**

- C) XI Encontro Paulista de Nefrologia
Campos do Jordão – São Paulo – 12 a 15 de setembro de 2007
Título do trabalho: **Investigação de síndrome metabólica em pacientes litiásicos.**

- D) XIII Encontro de Iniciação a Pesquisa da Universidade de Fortaleza
Fortaleza – Ceará – outubro de 2007.
Título do trabalho: **Perfil bioquímico sérico de pacientes litiásicos.**

- E) Encontro de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade de Fortaleza – Ceará – outubro de 2010.
Título do trabalho: **Aspectos epidemiológicos da litíase urinária da região de Fortaleza, Ceará.**

7.2 Participação em eventos internacionais

7.2.1 Sessão de Pôster

- A) Bone, Stone and the Kidney – WCN Satellite Symposium
Angra dos Reis – Rio de Janeiro – 26 a 28 de abril de 2007
Título do trabalho: **Evaluation of lithiasic patients living in northeast of Brazil**

- B) Bone, Stone and the Kidney – WCN Satellite Symposium
Angra dos Reis – Rio de Janeiro – 26 a 28 de abril de 2007
Título do trabalho: **Metabolic profile related to gender in patients with nephrolithiasis.**

- C) Bone, Stone and the Kidney – WCN Satellite Symposium
Angra dos Reis – Rio de Janeiro – 26 a 28 de abril de 2007
Título do trabalho: **Comparison between recurrent urinary stone formers and primary formers.**

- D) 35th Brazilian Congress of Clinical Analysis
Fortaleza – Ceará - 28 de setembro a 02 de outubro de 2008
Título do trabalho: **Kidney stone analysis in patients lithiasic.**

7.3 Artigos completos publicados em periódicos

Silvia F. R. da Silva, Sônia L. Silva, Elizabeth F. Daher, Geraldo B. Silva Júnior, Rosa M. S. Mota and Carlos Antônio Bruno da Silva. **Determination of urinary Stone composition based on Stone morphology: a prospective study of 325 consecutive patients in an emerging country.** Clin Chem Lab Med 2009;47(5):561-564.

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva, Sônia Leite da Silva, Elizabeth De Francesco Daher, Henry de Holanda Campos and Carlos Antônio Bruno da Silva. **Composition of kidney Stone fragments obtained after extracorporeal shock wave lithotripsy.** Clin Chem Lab Med 2010;48(3):403-404.

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva, Djamile Cordeiro de Matos, Sônia Leite da Silva, Elizabeth De Francesco Daher, Henry de Holanda Campos, Carlos Antonio Bruno da Silva. **Chemical and morphological analysis of kidney stones. A double-blind comparative study.** Acta Cir Bras. [serial on the Internet] 2010 Sept-Oct;25(5).

7.4 Resumo completo publicado em anais de eventos

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva, Sônia Leite da Silva, Gilmara Silva de Melo Santana, Márcio Roberto Pinho Pereira, Carlos Antônio Bruno da Silva. **Aspectos epidemiológicos da litíase da região de Fortaleza, Ceará.** In: Anais do X Encontro de Pós-Graduação e Pesquisas da Universidade de Fortaleza, 2010, Fortaleza, Ceará.

7.5 Resumos simples publicados em anais de eventos

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva, Sônia Leite da Silva, Elizabeth F Daher, Ailson G Fernandes, Henry de Holanda Campos, Carlos Antônio Bruno da Silva. **Análise de fragmentos de cálculos renais expelidos após litotripsia**

extracorpórea. In: Anais do 33º Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, 2006, Curitiba, Paraná. Rev Bras Anal Clin. 2006; 38:20B-20B.

Silva, SFR; Silva, SL; Silva Júnior, GB; Daher, EF; Campos, HH; Silva, CAB.
Comparison between recurrent urinary Stone formers and primary formers.
In: Anais do BONE, STONE and the KIDNEY, 2007, Angra dos Reis- Rio de Janeiro. PO10, p15.

Silva, SFR; Silva, SL; Silva Júnior, GB; Daher, EF; Campos, HH; Silva, CAB.
Evaluation of lithiasic patients living in northeast of Brazil. In: Anais do BONE, STONE and the KIDNEY, 2007, Angra dos Reis- Rio de Janeiro. PO11, p15.

Silva, SFR; Silva, SL; Silva Júnior, GB; Daher, EF; Campos, HH; Silva, CAB.
Metabolic profile related to gender in patients with nephrolithiasis. In: Anais do BONE, STONE and the KIDNEY, 2007, Angra dos Reis- Rio de Janeiro. PO12, p15.

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva, Targino TSS, Nascimento AL, Silva SL, Campos HH, Daher EF, Silva CAB. **Investigação metabólica em pacientes litíasicos.** In: Anais do XI Encontro Paulista de Nefrologia, 2007, Campos do Jordão- São Paulo. Jornal Brasileiro de Nefrologia 2007; 29(supl.2):83-83.

Silva S.F.R., Silva S.L., Daher E.F., Silva Júnior G.B., Mota R.M.S., Silva C.A.B. **Kidney stone analysis in patients lithiasic.** In: Anais do 35th Brazilian Congresso of Clinical Analysis, 2008, Fortaleza-Ceará. Clin Chem Lab Med, 2008; 46(special suppl):S479-S479.

8 ABSTRACT

Introduction: Lithiasis is considered a public health issue due to its high prevalence and rates of recurrence.

Objective: To identify risk factors for lithiasis in kidney stone patients from Fortaleza, Brazil.

Materials and methods: In the first stage of the study, the medical records of 197 patients with urinary lithiasis covering the period 1996–2006 were analyzed with regard to clinical and metabolic data. In the second stage, 340 kidney stones were submitted to morphological examination under 10x magnification. According to the external morphology and the cut surface, the stones were classified as pure or mixed, and major and minor components were identified. In addition, the stone fragments of 25 patients treated with lithotripsy were submitted to morphological analysis. In the third stage, a subsample of 50 stones was used in a double-blind comparison of morphological and chemical findings. Results were expressed as concordant, partly concordant (discordant for minor components) or discordant (discordant for major components).

Results: The average age of first symptoms was 35.8 ± 13.3 years, with no significant difference between the genders. The male/female ratio was 1:1.7. Recurrence was reported in 53.3% of cases. The main metabolic changes observed were hypernatruria (80.7%), hypercalciuria (48.7%), low urine volume (43.7%), hyperoxaluria (30.5%) and hyperuricosuria (17.3%). Pure stones represented 34.7% of the total sample of 340 stones. The most common route of elimination was spontaneous for pure stones (49.1%) and surgical for mixed stones (50.5%). Pure stones consisted most frequently of calcium oxalate (OxCa) (59.3%) and uric acid (UA) (23.7%), the former prevalent in women, the latter prevalent in men. The most frequently observed component in mixed stones was OxCa (67.1%), followed by carbapatite (11.2%) and struvite (7.9%). The main components were OxCa and UA for men, and carbapatite and struvite for women. Nearly half (48%) the 25 analyzed fragments were pure, consisting of calcium oxalate dihydrate (COD) (56%), calcium oxalate monohydrate (COM) (48%), phosphate (32%) and UA (20%). Four patients (16%) had infectious stones. In the chemical analysis of the subsample of 50 stones, the most

frequently observed major components were calcium (70%), oxalate (66%), ammonium (56%), urate (28%) and carbonate (24%). In the morphological analysis, the main components were calcium and magnesium phosphate (32%), COM (24%), UA (20%), COD (18%) and cystine (6%). Morphological and chemical findings were totally concordant for 38% of the stones, partly concordant in 52% and discordant in 10%.

Conclusion: The risk factors for lithiasis in kidney stone patients from Fortaleza (Brazil) were hyperoxaluria, hypercalciuria with or without hypernatriuria, hyperuricosuria and low urine volume.

Key words: Lithiasis, Urinary stone, Risk factors, Calcium oxalate.

9 ANEXO



FUNDAÇÃO EDSON QUEIROZ
UNIVERSIDADE DE FORTALEZA
ENSINANDO E APRENDENDO

UNIVERSIDADE DE FORTALEZA
VICE-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Comitê de Ética em Pesquisa – COÉTICA

PARECER N°. 319/2009

Projeto de Pesquisa: Fatores litogênicos em pacientes com litíase urinária de Fortaleza- Ceará.

Pesquisador Responsável: Sílvia Fernandes Ribeiro da Silva

Data de apresentação ao COÉTICA: 06/08/09

Registro no COÉTICA: 09-330

CAAE: 3092.0.000.037-09

Parecer: APROVADO na data de 29/09/09

Marília Joffily Pereira da Costa Parahyba

Prof. Marília Joffily Pereira da Costa Parahyba
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFOR – COÉTICA

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)