UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

FACULDADE DE MEDICINA

Isabela Bertanholi Leme da Silva

Avaliação do pH na amostra isolada e na urina de 24h de pacientes litiásicos em uso de citrato de potássio

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Bases Gerais da Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Kawano

Coorientadora: Dra. Carmen Regina Pentean Ruiz Amaro

Botucatu

2015

Isabela Bertanholi Leme da Silva

Avaliação do pH na amostra isolada e na urina de 24h de pacientes litiásicos em uso de citrato de potássio

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Bases Gerais da Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Kawano

Coorientadora: Profa. Dra. Carmen Regina Pentean Ruiz Amaro

Botucatu

2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Silva, Isabela Bertanholi Leme da.
Avaliação do pH na amostra isolada e na urina de 24h de pacientes litiásicos em uso de citrato de potássio / Isabela Bertanholi Leme da Silva. - Botucatu, 2015

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Paulo Roberto Kawano
Coorientador: Carmen Regina Pentean Ruiz Amaro
Capes: 40102009

1. Aparelho urinário - Cálculos. 2. Infecção urinária. 3. Urina - Análise. 4. Rins - Cálculos.

Palavras-chave: litíase; pH urinário; urina 24 horas.

Isabela Bertanholi Leme da Silva

Avaliação do pH na amostra isolada e na urina de 24h de pacientes litiásicos em uso de citrato de potássio

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Kawano

Comissão examinadora

_____

Prof. Dr. Paulo Roberto Kawano

Universidade Estadual Paulista

_____

Prof. Dr. Hamilto Akihissa Yamamoto

Universidade Estadual Paulista

_____

Prof. Dra. Claudia Rucco Penteado Detregiachi

Universidade de Marília

Botucatu, _____ de _____ de _____.

Dedicatória

Aos meus pais, **Maria Emília e Paulo**, meus exemplos de vida, que me motivaram a seguir. Pessoas que sempre acreditaram e investiram em mim, não medindo esforços para que eu chegasse até aqui.

Aos meus padrinhos, **Sandra e Marcos**, meus segundos pais, que sempre estiveram presentes na minha formação pessoal.

Aos meus tios, **Lita e Rogério**, que estão sempre presentes, exemplos de força e garra.

As minhas primas, **Ana Flávia e Juliana**, por me darem a certeza de que não estou sozinha nessa caminhada.

E a toda minha **família**, que mesmo não tão presentes são meus exemplos de vida.

Obrigada por fazerem parte da minha vida.

Amo todos vocês!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A **Deus**, por estar sempre presente na minha vida, me proteger e iluminar meu caminho. Agradeço-O por me dar forças e me acalmar nos momentos difíceis.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Paulo Roberto Kawano**, pela orientação segura e por ser exemplo de paciência e dedicação ao ensino e pesquisa. E ainda, por me ensinar valores muito maiores do que a ciência poderia explicar.

A minha coorientadora, **Dra. Carmen Regina Pentean Ruiz Amaro**, pela paciência, atenção, dedicação e conhecimento fundamental indispensável para conclusão deste trabalho.

E também, ao **Prof. Dr. João Luiz Amaro**, por me inserir na vida acadêmica, e pela atenção estando sempre pronto a me ajudar.

AGRADECIMENTOS

Aos meus companheiros, alunos da Iniciação Científica, **Rafaela Manoel Florentina** e **Matheus Augusto Callegari**, que me ajudaram com as análises, sem eles este trabalho não teria sido completo.

À enfermeira, **Isabel Cristina Capela** e a secretária da Litrotripsia, **Daniela Capela**, por toda a colaboração e os bons momentos no Ambulatório de Metabolismo em Nefrologia.

À todos os pacientes que aceitaram participar deste trabalho.

Aos funcionários da seção de pós graduação, do Programa de Bases Gerais da Cirurgia e as funcionárias do Departamento de Urologia, por toda a atenção e colaboração.

À minha colega de pós graduação, **Natália Baraldi Cunha**, pela amizade e pelas ajudas nos momentos de angústias.

Às minhas duas grandes famílias de Botucatu, **ToaToa** e **Coxera**, pela amizade e ótimos momentos que compartilharam comigo.

Às minhas irmãs de coração, **Juliana Arruda Ramos**, **Karelin Alvisi Cavallari** e **Mayara Zanote**, por estarem presentes nesta fase da minha vida, sempre me ajudando, me acalmando e me suportando nos meus piores momentos.

E ao meu namorado, **Bruno Itinose Amaral**, por me apoiar, acreditar em mim e me ajudar a manter a calma nos momentos de ansiedade.

Agradeço também a todas as outras pessoas que não foram aqui citadas, que de alguma maneira me ajudaram e torceram por mim.

Muito Obrigada!

Epígrafe

"Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível"

Charles Chaplin

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Coleta de urina em amostra isolada (50ml) **28**

Figura 2 – Imersão da tira indicadora de pH na urina por dois minutos **30**

Figura 3 – Reação colorimétrica após dois minutos **30**

Figura 4 – Comparação com o padrão fornecido pelo fabricante **31**

Figura 5 – Determinação do pH urinário utilizando-se o pHmetro de bancada **32**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características da população estudada **34**

Tabela 2 - Índice de massa corporal em adultos (18 a 59 anos) **36**

Tabela 3 - Índice de massa corporal em idosos (acima de 60 anos) **36**

Tabela 4 - Valores de pH na urina de 24h e amostra isolada, segundo diferentes métodos de análise **39**

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Principais diagnósticos metabólicos encontrados nos pacientes acompanhados no Ambulatório de Metabologia em Litíase da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP **37**

Gráfico 2 - Scatter plot dos valores de pH obtidos a partir da leitura com tiras reagentes em urina de 24 horas (pH Tira 24hs) e amostra isolada (pH Tira isolado) **41**

Gráfico 3 - Scatter plot dos valores de pH obtidos a partir da leitura pHmetro digital na urina de 24 horas (pH Digital 24hs) e amostra isolada (pH Digital isolado) **42**

Gráfico 4 - Scatter plot dos valores de pH na urina de 24 horas (pH 24hs) e na amostra isolada (pH isolado) em pacientes hipercalciúricos, segundo pHmetro digital **43**

Gráfico 5 - Scatter plot dos valores de pH na urina de 24 horas (pH 24hs) e na amostra isolada (pH isolado) em pacientes hiperuricosúricos, segundo pHmetro digital **44**

LISTA DE ABREVIATURAS

LTU	Litíase do trato urinário
HCFMB	Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
PCa	Fosfato de Cálcio
OxCa	Oxalato de Cálcio
AcU	Ácido úrico
24h	Vinte e quatro horas
U24h	Urina de vinte e quatro horas
UNESP	Universidade Estadual Paulista
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
CEP	Comitê de ética em Pesquisa
CONEP	Comissão nacional de ética em pesquisa
g	Grama
ºC	Graus Celsius
kg	Kilograma
m	Metros
cm	Centímetro
IMC	Índice de massa corporal
OMS	Organização mundial da saúde
ITU	Infecção do trato urinário
ECA	Enzima conversora da angiotensina
Cl	Clearance
ml	Mililitro

RESUMO

SILVA, I.B.L. **Ação do pH na amostra isolada e na urina de 24h de pacientes litiásicos em uso de citrato de potássio.** 2015. 62 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2015.

INTRODUÇÃO: A Litíase do Trato Urinário (LTU) é uma afecção altamente prevalente na prática clínica diária, sendo conhecida há vários séculos. Sabe-se que, na maioria dos pacientes, os cálculos recorrentes apresentam composição similar aos previamente formados, sugerindo que este processo seja multifatorial e influenciado também pelas características da urina. Neste sentido, a variação do pH urinário exerceria papel fundamental na composição do cálculo renal. Classicamente, a urina 24h tem se constituído como uma das mais importantes ferramentas auxiliares na investigação e no tratamento dos fatores envolvidos na etiologia da LTU. Entretanto, a coleta desse tipo de exame apresenta grandes dificuldades práticas. Pesquisas recentes sugerem que a determinação do pH urinário obtido em amostra isolada de urina poderia ser tão representativa quanto a dosagem realizada na urina de 24 horas. Diante do exposto, novos estudos são necessários para auxiliar na determinação da metodologia ideal de avaliação e monitoramento do pH urinário em pacientes portadores de litíase renal. **PACIENTES E MÉTODO:** Foram avaliados prospectivamente 114

pacientes, portadores de litíase renal, acompanhados no ambulatório de metabolismo em nefrolitíase do Hospital de Clinicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Após análise das principais características clínicas, todos os pacientes realizaram coleta de urina de 24 horas (U24h) e, uma segunda amostra foi obtida em jejum (Ujj), no dia da entrega do exame. Duas metodologias distintas (tira reagente e a leitura com pHmetro digital) foram empregadas para a determinação dos valores de pH urinário. **RESULTADOS:** Dos 114 indivíduos avaliados, 44 (39%) eram homens e 70 (61%) mulheres, com média de idade de 51,11 ± 12,93 anos. O índice de massa corporal médio (IMC) foi de 28,71 ± 4,56 Kg/m^2. Na U24h, a análise do pH por tira reagente apresentou pH médio de 6,07 ± 0,74; valor muito semelhante aos 6,02 ± 0,82 obtidos na amostra isolada. Da mesma forma, considerando-se a leitura com o pHmetro digital de bancada, pH médio foi de 5,8 ± 0,78 e 5,75 ± 0,83, para U24h e Ujj, respectivamente. A análise estatística mostra uma boa correlação dos valores de pH urinário obtidos tanto a partir da tira reagente quanto pelo pHmetro de bancada, para ambas as formas de coleta**.** **CONCLUSÃO:** A avaliação do pH em amostra isolada de urina mostrou-se tão eficaz quanto o método padrão (U24h) no monitoramento de pacientes portadores de litíase renal em uso de citrato de potássio.

Palavras-chave: pH urinário, litíase, urina de 24 horas.

ABSTRACT

SILVA, I.B.L. **Action of the pH in isolated sample and 24h urine of lithiasis patients in use of potassium citrate.** 2015. 62 f. Thesis (Master) – Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2015.

INTRODUCTION: Urinary lithiasis (UL) is a highly prevalent condition in clinical practice, and has been known for centuries. In most patients, recurrent calculi composition is similar to the original ones, suggesting that it may be a multifactorial process, also influenced by urine characteristics. Thus, urinary pH variation may have an important role in calculus composition. Classically, 24-h urine collection (U24-h) is considered one of the most useful tools in investigation and treatment of urinary lithiasis etiology. However, this test is cumbersome to perform. Recent research suggests that a fasting urine pH may be as representative as U24-h. Therefore, further studies are necessary to determine the ideal methodology for evaluating and monitoring the urinary pH in patients with nephrolithiasis. **SUBJECTS AND METHODS:** A total of 114 patients with nephrolithiasis that are in use of citrate potassium were prospectively evaluated. All patients collected 24-h urine (U24h); and an aditional fasting sample was obtained (Uf) when delivering the first one at the lab. Two different methods (pH test paper and digital pHmeter) were used for the urinary pH determination. **RESULTS:** Among the 114 individuals

evaluated, 44 (39%) were male and 70 (61%) female; mean age was 51.11 ± 12.93 years old and average body mass index (BMI) was 28.71 ± 4.56 kg / m^2. Mean U24-h pH for test paper was 6.07 ± 0.74 and 6.02 ± 0.82 for Uf. Likewise, considering the digital pHmeter methodology, mean pH was 5.8 ± 0.78 and 5.75 ± 0.83, for U24-h and Uf, respectively. There was a good statistical correlation between urinary pH values obtained from pH test paper and pHmeter, for both types of urine sample (U24-h and Uf). **CONCLUSION:** The pH measurement in fasting urine sample was as effective as the standard method (U24-h) in the evaluation of patients with nephrolithiasis using potassium citrate.

Keywords: urinary pH, lithiasis, 24-hour urine

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 16
2. OBJETIVO 22
3. PACIENTES E MÉTODOS 23
3.1. LOCAL DO ESTUDO 23
3.2. POPULAÇÃO ESTUDADA 23
3.2.1. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA 24
3.2.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO 25
3.2.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO 26
3.3. COLETA DA URINA 27
3.3.1. COLETA DE URINA DE 24 HORAS (U24h) 27
3.3.2. COLETA DA URINA EM AMOSTRA ISOLADA (Ujj) 27
3.4. METODOLOGIA DE ANÁLISE DO pH 28
3.4.1. TIRA REAGENTE 29
3.4.2. PHMETRO DIGITAL 31
3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA 32
4. RESULTADOS 34
4.1. CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES 34
4.1.1. ÍNDICE DE MASSA CORPORAL 35
4.1.2. DIAGNÓSTICO METABÓLICO 37
4.1.3. MEDICAMENTOS UTILIZADOS 37
4.1.4. COMORBIDADES ASSOCIADAS 38
4.2. CORRELAÇÃO ENTRE AS METODOLOGIAS DE ANÁLISE DO PH 39
4.3. RELAÇÃO ENTRE PH NA URINA DE 24 HORAS E NA AMOSTRA ISOLADA 40
4.4. RELAÇÃO ENTRE DIAGNÓSTICO METABÓLICO E PH URINÁRIO 42
5. DISCUSSÃO 45
6. CONCLUSÃO 54
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 55
ANEXO A – Aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética em Pesquisa 60
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 61

1. INTRODUÇÃO

A Litíase do Trato Urinário (LTU) é uma afecção frequente na prática clínica diária, sendo conhecida no mundo todo há vários séculos. Esta patologia tem afligido o homem desde a antiguidade, sendo o seu primeiro registro documentado pela observação de cálculos urinários em múmias egípcias cerca de 4 a 5 mil anos antes de Cristo (TOSTES & CARDOSO, 2001).

Com uma incidência global da ordem de 2 a 3 %, constitui a terceira patologia mais frequente do aparelho gênito urinário, sendo superada apenas pelas infecções urinárias e pelas doenças que acometem a glândula prostática (AMARO et al., 2005). Atinge homens e mulheres em sua fase produtiva entre a terceira e quarta décadas, com média de idade de 45 anos. Classicamente, predomina no sexo masculino em uma proporção que varia de 3:2 a 2:1 conforme a fonte considerada (TOSTES & CARDOSO, 2001; LANCINA MARTIN et al., 2002). Estudos prévios realizados na população abrangida pelo Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (HCFMB) encontraram uma proporção de um homem para 1,16 mulheres (AMARO et al., 2005).

Vários estudos demonstram que a prevalência da LTU vem aumentando gradativamente (SAKHAEE, 2008; MAALOUF et al., 2004) com taxas de recorrência da ordem de 50 % após 10 anos, e de 75%,

passados 20 anos do primeiro episódio (HEILBERG & SCHOR, 2006). Atualmente, os cálculos urinários são responsáveis por 0,4 a 1 de cada 1000 admissões hospitalares nos Estados Unidos (HIATT et al., 1996).

Diversos são os fatores relacionados com a predisposição à LTU, tais como raça, idade, sexo, condição socioeconômica, profissão, sedentarismo, aspectos higienodietéticos, geográficos, climáticos, volume de líquido ingerido e hereditariedade (EKANE et al.,1997; PAK et al., 1997; HEILBERG et al., 2001). No entanto, mesmo com os recentes avanços da ciência, o exato mecanismo de formação dos cálculos renais ainda não foi completamente elucidado. Devido à sua evolução crônica e muitas vezes desfavorável, aliadas à alta recorrência e morbidade, a LTU não deve ser considerada uma doença de bom prognóstico, tornando fundamental a adoção de medidas adequadas para seu correto tratamento e prevenção.

Sabe-se que, na maioria dos pacientes, os cálculos recorrentes apresentam composição similar aos previamente formados, sugerindo que este processo seja regulado, também, por fatores presentes na urina (MURAYAMA et al., 2001). Em condições normais, os solutos contidos na urina são mantidos em equilíbrio por forças que tendem à solubilização ou precipitação; onde a formação do cálculo resultaria do predomínio destas últimas (COE et al., 1992). Quando a concentração de solutos é elevada, a urina supersaturada torna-se instável, resultando na formação dos cristais (COELHO, 1995). Outras variáveis que podem interferir neste

delicado processo envolvem a diminuição do solvente (decorrente da redução da ingesta hídrica), ou mesmo o aumento das substâncias macromoleculares presentes na urina - consideradas promotoras, como o oxalato, cálcio, ácido úrico, potássio, sódio, amônio, fosfato e sulfato. Da mesma forma, a redução dos agentes inibidores da cristalização, como por exemplo, o magnésio, o citrato, os glicosaminoglicanos, o pirofosfato e as nefrocalcinas poderiam exercer papel igualmente deletério neste processo (HEILBERG et al., 2001; TOSTES E CARDOSO, 2001).

Entretanto, na opinião de muitos autores, o desequilíbrio entre os fatores promotores e inibidores da cristalização seria afetado ainda pelas propriedades físico-químicas da urina, como o pH urinário, por exemplo. Neste sentido, a simples variação do pH urinário exerceria papel fundamental na composição do cálculo renal (MURAYAMA & TAGUCHI, 1993).

O pH urinário alterado representa um importante fator de risco isolado para nefrolitíase pois é capaz de alterar o coeficiente de solubilidade dos diversos componentes da urina. Em geral, pacientes formadores de cálculos de estruvita apresentam pH mais alcalino, frequentemente acima de seis. Essa elevação é resultante da produção excessiva de amônia, a qual reduz a solubilidade do fosfato na urina. Os cálculos à base de fosfato de cálcio (PCa) também tendem a se formar nesta mesma faixa de pH. Por outro lado, em uma urina com pH ácido,

existe maior predisposição à precipitação de cristais de ácido úrico (CAPOLONGO et al., 2011).

A formação dos cristais de oxalato de cálcio (OxCa), aparentemente, não está relacionada ao pH urinário, pois a solubilização desse sal é praticamente inalterada em valores de pH urinário fisiológicos. Contudo, os cristais de ácido úrico e de hidroxiapatita podem interagir como núcleo heterogêneo de OxCa. Assim sendo, um pH urinário inferior a 5,5 ou maior que seis pode induzir a formação de cálculos de ácido úrico (AcU) ou fosfato de cálcio (PCa), respectivamente. Estes, por sua vez, em condições favoráveis, atuariam como agentes indutores no desenvolvimento dos cálculos de OxCa (GRASES et al., 2012).

De acordo com alguns estudos, a curva do pH urinário é mais baixa durante todo o dia nos pacientes com cálculo de ácido úrico. Já nos pacientes com cálculos de OxCa e PCa, o pH é mais baixo pela manhã, seguido de uma elevação durante o dia e tendência de diminuição à noite. Os pacientes com cálculo de OxCa-PCa apresentam pH médio significativamente maior durante todo o dia do que aqueles que somente apresentam diagnóstico de cálculo de OxCa (MURAYAMA et al., 2001).

Outra importante correlação do pH urinário foi observada em pacientes litiásicos e obesidade. O pH urinário é considerado um marcador de sensibilidade à insulina no rim, mostrando-se inversamente proporcional ao peso corporal em pacientes obesos. Essa relação sugere que a obesidade pode interferir no processo de formação do cálculo renal

pela indução de resistência à insulina, que por sua vez reduziria o pH urinário e, consequentemente, o coeficiente de solubilidade dos componentes da urina (MAALOUF et al., 2004).

Classicamente, a análise da composição e das propriedades físico-químicas da urina de vinte e quatro horas (U24h) tem se constituído como uma das mais importantes ferramentas auxiliares na investigação e no tratamento dos fatores envolvidos na etiologia da LTU. Entretanto, a coleta desse tipo de exame apresenta grandes dificuldades práticas, especialmente em pacientes pediátricos. Além de predispor a erros, está associada a maior incômodo para o paciente, exigindo alto nível de compromisso. De acordo com Hong e colaboradores, o comprometimento dos pacientes com a coleta da urina de 24h no primeiro pedido é de 97% e cai significativamente nos pedidos subsequentes (79%) (HONG et al., 2010).

Entretanto, de acordo com estudos recentes, a amostra de urina simples e/ou em jejum poderia ser utilizada como uma alternativa viável na substituição da coleta de urina de 24h para estimar excreção de cálcio (CIRILLO et al., 1993; GOKEE et al., 1991; NORDIN, 1959), fósforo (GÖKÇE et al., 1991) e proteína (SOMANATHAN et al., 2003). Embora ainda seja um assunto controverso, alguns investigadores tem utilizado inclusive o pH urinário de jejum, em substituição ao da U24h, na avaliação dos seus pacientes (FABRIS et al., 2010; VEZZOLI et al., 2010; SËRIC et al., 2009).

Pesquisas recentes sugerem que a determinação do pH urinário obtido em amostra isolada de urina colhida em jejum poderia ser tão representativa quanto a dosagem realizada na urina de 24 horas em uma grande população, com uma correlação significativa (r^2 = 0,49) (CAPOLONGO et al., 2011). De acordo com Grases e colaboradores, a amostra de urina isolada colhida em jejum apresentaria o pH basal mais fidedigno que o obtido na coleta de 24h, pois seria minimamente afetado pelos fatores dietéticos (GRASES et al., 2012).

Considerando-se tais características, a avaliação do pH em amostra isolada poderia simplificar a coleta, representando um claro benefício para o paciente. Este procedimento reduziria o tempo de coleta, minimizando os custos e transtornos com o transporte e armazenamento do volume coletado em 24h. Como fator adicional, devido à sua praticidade e reprodutibilidade, este exame poderia ser utilizado rotineiramente na avaliação da efetividade do tratamento clínico de pacientes formadores de cálculos. Poderia ainda orientar o ajuste da dose de alguns medicamentos utilizados na prevenção da recidiva da LTU, como o citrato de potássio.

A escassez de trabalhos abordando diretamente esta questão, associada à importância do papel do pH urinário no diagnóstico e na orientação do tratamento da LTU, torna evidente a necessidade de novos estudos que auxiliem na determinação da metodologia ideal de avaliação e monitoramento do pH urinário em pacientes portadores de litíase renal.

2. OBJETIVO

O presente estudo visa estabelecer a relação entre o pH urinário obtido em amostra isolada de urina colhida em jejum e o pH da urina de 24h em pacientes acompanhados no Ambulatório de Metabologia e Litíase do nosso serviço. Tal proposta tem por objetivo padronizar a metodologia ideal de monitoramento do pH urinário em pacientes portadores de litíase renal em uso de citrato de potássio, no tratamento das diversas alterações metabólicas presentes na nefrolitíase.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. LOCAL DO ESTUDO

O presente estudo foi realizado no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB) da UNESP.

3.2. POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram avaliados prospectivamente 114 pacientes portadores de litíase renal acompanhados no Ambulatório de Metabolismo em Nefrolitíase do HCFMB da UNESP, no período de abril de 2013 a agosto de 2014.

Todos os pacientes convidados a participar do estudo foram informados do objetivo da pesquisa. Uma vez de acordo com o protocolo, todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A). O contato com os pacientes iniciou-se somente após aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) desta instituição, sob o número de ofício 594/2012 (ANEXO A). Todo o desenvolvimento deste estudo esteve pautado nos preceitos de ética do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu e da Comissão Nacional de Saúde (CONEP) de acordo com a resolução nº 466, de 12 de Dezembro de 2012.

Após consulta inicial, realizada no ambulatório com a médica nefrologista do respectivo setor, os pacientes eram encaminhados aos cuidados na equipe de nutrição para entrevista. Em consultório apropriado, os pacientes foram cuidadosamente inqueridos acerca de sua patologia, tempo de tratamento, dose e medicação utilizadas, patologias associadas, antecedentes pessoais e familiares, gênero, idade, além da coleta dos dados clínicos como peso e altura.

3.2.1. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Para determinação da massa corpórea foi utilizada balança digital da marca Filizola® com capacidade máxima de 150kg e divisão de 100g, previamente aferida, cujos resultados foram expressos em kilogramas (Kg), seguido de uma casa decimal. Para este procedimento, os pacientes foram orientados a ficarem descalços, usando a menor quantidade de roupas possível, de acordo com as normas preconizadas por Jellife e colaboradores (JELLIFE, 1996).

A altura foi aferida com estadiômetro fixo a uma parede plana e lisa, sem rodapé, com extensão de 2,10 metros (m), subdividido em centímetros (cm), com visor de plástico e esquadro acoplado a uma das extremidades. O Índice de massa corporal (IMC) foi calculado com o peso e altura reais, pela fórmula:

$$IMC = peso\ (kg)\ /\ altura^2\ (m)$$

A classificação do estado nutricional foi realizada segundo os pontos de corte preconizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 1998).

3.2.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo todos os pacientes acompanhados no referido ambulatório, que atendessem aos seguintes critérios:

- Idade igual ou superior a 18 anos. Tal critério visou incluir apenas pacientes adultos com o objetivo de homogeneizar a população estudada. Adicionalmente, a exclusão de crianças propiciou maior comprometimento do paciente com a pesquisa, melhorando a qualidade das informações fornecidas, além de facilitar a coleta dos exames de urina de 24 horas.

- Todos os pacientes incluídos neste protocolo foram previamente avaliados pela equipe de urologia do HCFMB tendo o diagnóstico de litíase do trato urinário necessariamente confirmado por exames de imagem (ultrassom, raio X ou tomografia computadorizada). Uma vez diagnosticada a LTU e tratado o

evento agudo, o paciente era encaminhado para acompanhamento ambulatorial com a nefrologista do serviço. Após a investigação laboratorial e conclusão do diagnóstico metabólico, o tratamento medicamentoso foi instituído, sendo incluídos no presente estudo apenas pacientes em uso de citrato de potássio.

3.2.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram considerados fatores de exclusão para a presente análise:

- Pacientes portadores de infecção urinária (ITU) recorrente, definida como mais que três episódios por ano e confirmados por urocultura;
- Pacientes em uso crônico de antibióticoterapia por diferentes indicações, como profilaxia de cateteres, profilaxia de ITU recorrente, etc.
- Pacientes com alteração da função renal, avaliada pelo c*learance* (Cl) de creatinina, sendo considerado como ponto de corte Cl< 60 ml/min.

3.3. COLETA DA URINA

3.3.1. COLETA DE URINA DE 24 HORAS (U24h)

A padronização da coleta da urina de 24 horas foi feita orientando-se individualmente cada paciente a armazenar todo o volume da diurese presente em um período de vinte e quatro horas. Para tal, os pacientes deveriam eleger o dia de sua preferência para a coleta, procurando manter a ingesta diária de líquidos o mais próxima possível de sua rotina habitual. A coleta deveria ter início sempre pela manhã, desprezando-se a primeira urina e coletando as próximas micções até o mesmo horário do dia seguinte. Os pacientes foram instruídos a acondicionar todo o volume coletado em recipientes apropriados, previamente fornecidos pelo serviço, mantendo-as estocadas sob refrigeração a 4°C até o momento da entrega no laboratório.

3.3.2. COLETA DA URINA EM AMOSTRA ISOLADA (Ujj)

Para obtenção da amostra em questão, os pacientes foram orientados a comparecer ao hospital, em jejum, no dia da entrega da urina de 24 horas. Para efeito de padronização, foi considerada para esta análise a amostra obtida cerca de duas horas após o término da coleta de 24 horas (STRASINGER & DI LORENZO, 2009; FISCHBACH, 2005).

No dia da coleta, os pacientes foram recepcionados nas dependências do ambulatório, em sala apropriada e com banheiro privativo, onde eram orientados a coletar cerca de 50 ml de urina em frasco plástico específico para este fim, previamente fornecido pelo pesquisador. A obtenção da amostra de urina isolada só foi realizada após o pesquisador certificar-se de que os pacientes haviam seguido rigorosamente as orientações previamente estabelecidas. As amostras que não obedeciam a metodologia proposta foram descartadas.

Figura 1 – Coleta de urina em amostra isolada (50ml)

3.4. METODOLOGIA DE ANÁLISE DO pH

Os exames de pH urinário foram realizados no laboratório de análises clínicas do HCFMB da UNESP, conforme rotina já estabelecida no Ambulatório de Metabolismo em Nefrolitíase.

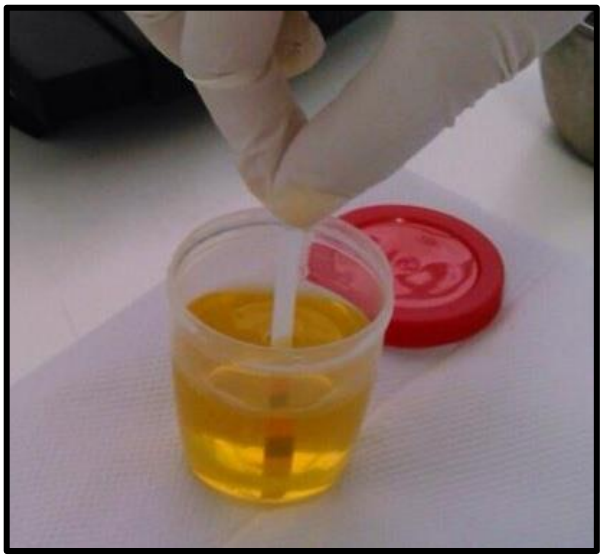
Objetivando uma maior acurácia na leitura das amostras coletadas foram empregadas duas metodologias distintas para determinação do pH urinário: análise clássica por tira reagente e a leitura com pHmetro digital.

3.4.1. TIRA REAGENTE

Para determinação do pH urinário foram utilizadas tiras de papel indicador de pH da marca Merck®. Estas utilizam um sistema indicador duplo de vermelho de metila e azul de bromotimol para identificar faixas de pH entre cinco e nove; produzindo alteração no espectro de coloração de acordo com a alcalinidade ou acidez da urina.

A tira reagente foi imersa na amostra de urina, aguardando-se dois minutos para posterior análise, de acordo com as orientações do fabricante (Figura 2).

Figura 2 – Imersão da tira indicadora de pH na urina por dois minutos



A seguir, a coloração obtida foi comparada com o padrão existente no quadro de cores padronizado no frasco, correlacionando-se o resultado com o valor do pH (Figura 3 e 4) (STRASINGER & DI LORENZO, 2009; FISCHBACH, 2005).

Figura 3 – Reação colorimétrica após dois minutos

Figura 4 – Comparação com o padrão fornecido pelo fabricante

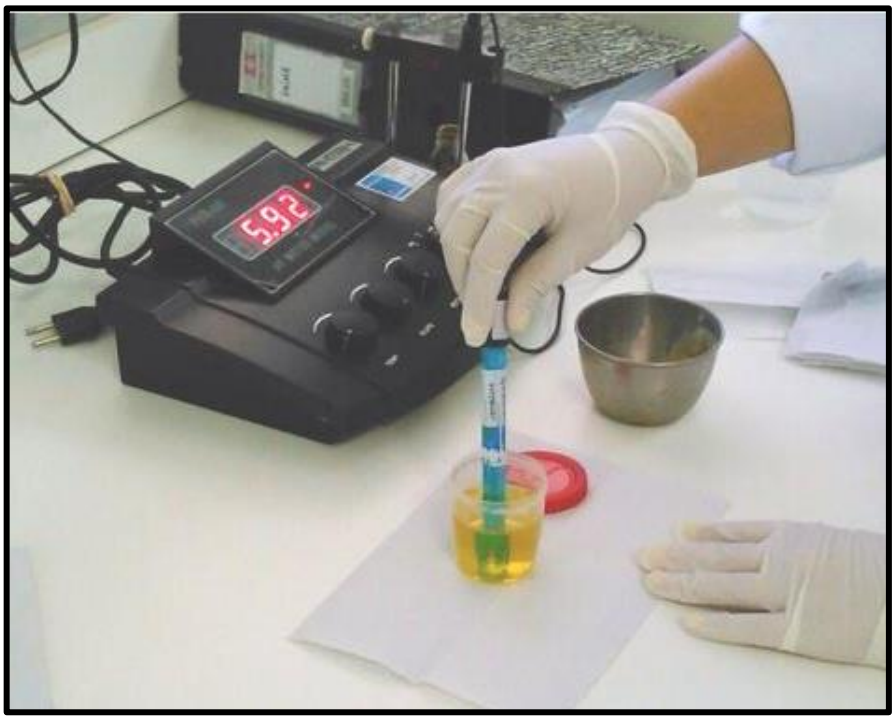
3.4.2. PHMETRO DIGITAL

A segunda aferição do pH urinário foi obtida utilizando-se o pHmetro de bancada digital phs-3b da marca Phtek®(Figura 5).

Diariamente, antes de cada leitura, o pHmetro foi calibrado com as soluções tampões padrão fornecidas pelo fabricante, dentro da faixa desejada (4-7 ou 7-10); sempre começando com o pH 7. Para tal, o eletrodo era imerso na solução padrão 7, tomando-se o cuidado de recobrir completamente sua extremidade, até a completa leitura e confirmação de armazenamento do resultado padrão. Após limpeza do eletrodo com água deionizada e remoção do excesso de umidade com papel absorvível, procedia-se a leitura do segundo tampão, repetindo-se o mesmo procedimento anterior. Finalmente, após a segunda limpeza com água deionizada, o aparelho estava pronto para as leituras do pH urinário.

Para cada leitura, o eletrodo foi imerso diretamente na amostra de urina aguardando-se o tempo de estabilização do aparelho e o registro final dos valores, cujos resultados foram expressos em números absolutos com duas casas decimais.

Figura 5 – Determinação do pH urinário utilizando-se o pHmetro de bancada



3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo amostral foi estimado considerando-se os estudos prévios disponíveis na literatura (CAPOLONGO et al., 2011), bem como a análise do comportamento das variáveis de estudo propostas, obtidas a partir da coleta de dados preliminares da população de estudo (projeto piloto).

Para contrastes entre as diferentes tipos de coleta e as metodologias empregadas para análise de pH foi utilizado o teste *t* pareado. As variáveis referentes à idade e volume urinário utilizaram o teste *t*, e para as variáveis referentes ao IMC utilizou-se o teste ANOVA, seguido pelo método de Tukey. Todas essas variáveis foram expressas em média em desvio-padrão. Utilizou-se *software* SAS para as análises anteriormente descritas.

O *software* SPSS versão 20 foi utilizado para cálculo das análises de correlação objetivando-se avaliar a presença de associação entre os diferentes parâmetros estudados. Para as variáveis paramétricas foi utilizado o Teste de correlação de Pearson, enquanto que a correlação de Spearman foi reservada ao estudo das variáveis não paramétricas.

Para indicação de significância entre as comparações nas tabelas foram utilizadas letras minúsculas nos contrastes entre os grupos. Proporções de uma mesma letra minúscula numa categoria de resposta referenciada não diferem na comparação dos grupos ($p>0,05$).

Todas as conclusões foram realizadas no nível de 5% de significância.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Os principais dados coletados a partir do perfil da população estudada estão sumarizados na Tabela 01.

Dos 114 indivíduos avaliados, 44 (39%) eram homens e 70 (61%) mulheres, com média de idade de 51,11 ± 12,93 anos; sendo 52,91 ± 12,77 anos para os homens e 49,96 ± 13 anos entre as mulheres (p=0,2391).

O índice de massa corporal médio (IMC) foi de 28,71 ± 4,56 Kg/m^2. Entretanto, quando subdivididos segundo o gênero, observou-se que as mulheres eram ligeiramente mais obesas com 29,87 ± 5,14 Kg/m^2, contra 27 ± 2,82 Kg/m^2 para os homens ($p < 0,0003$).

Tabela 1 - Características da população estudada

	Homens (44)	**Mulheres (70)**	**P**
Idade (anos)*	52,91 ± 12,77	49,96 ± 13	p = 0,2391
IMC (kg/mm^2)*	27 ± 2,82	29,87 ± 5,14	p < 0,0003
Volume de diurese (ml)*	1920 ± 681,49	1773 ± 680,25	p = 0,2659

*Valores expressos em média e desvio padrão

O volume total de diurese obtido a partir da coleta de urina de 24 horas foi muito semelhante entre homens e mulheres, totalizando 1920 ± 681,49 ml e 1773 ± 680,25 ml, respectivamente (p = 0,2659).

4.1.1. ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

Considerando-se a idade no momento da coleta, a população do estudo foi subdividida em adultos (idade entre 18 e 59 anos) e idosos (idade maior ou igual a 60 anos), de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS,1985). A tabela dois mostra a distribuição do peso nos adultos, em um total de 85 indivíduos. Dentre eles, apenas 16 foram são classificados como eutróficos (19%). A maioria dos pacientes avaliados encontrava-se na faixa de sobrepeso, somando 42 indivíduos (49%). Os 27 adultos restantes eram obesos, sendo 16 (19%) classificados como obesidade grau I, 10 (12%) em grau II e apenas um indivíduo classificado como obesidade grau III.

Tabela 2 - Índice de massa corporal em adultos (18 a 59 anos)

Classificação	Adultos
Baixo peso	0
Eutrofia	16 (19%)
Sobrepeso	42 (49%)
Obesidade grau I	16 (19%)
Obesidade grau II	10 (12%)
Obesidade grau III	1 (1%)
TOTAL	85 (100%)

Os 29 pacientes restantes foram considerados idosos. A tabela três mostra a distribuição do índice de massa corporal em indivíduos com mais de 60 anos. Apenas um paciente (3%) encontrava-se com baixo peso; 12 idosos foram considerados eutróficos (41%) e a maioria, 16 pacientes (56%), encontravam-se na faixa de sobrepeso.

Tabela 3 - Índice de massa corporal em idosos (acima de 60 anos)

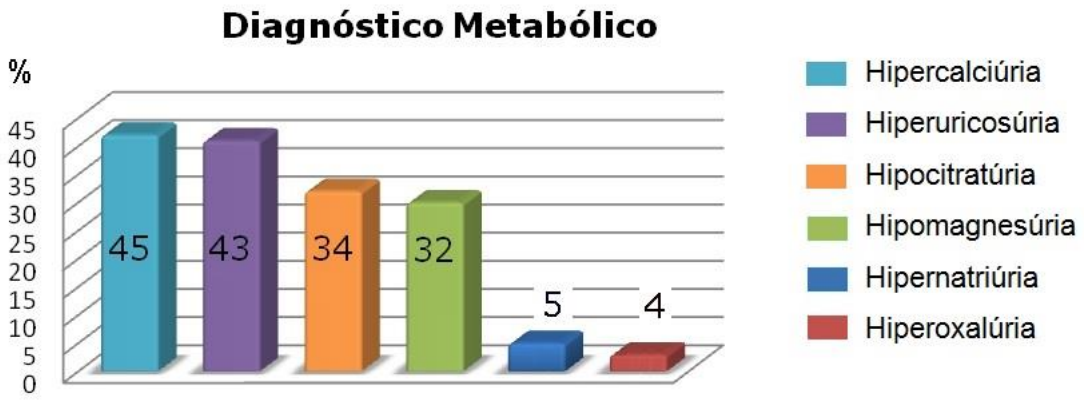
Classificação	Idosos
Baixo peso	1 (3%)
Eutrofia	12 (41%)
Sobrepeso	16 (56%)
TOTAL	29 (100%)

4.1.2. DIAGNÓSTICO METABÓLICO

As alterações metabólicas mais frequentemente diagnosticadas nesta população foram a hipercalciúria, presente em 45 pacientes (41%), seguida pela hiperuricosúria, diagnosticada em 43 indivíduos (39%).

A hipocitratúria foi o terceiro diagnóstico mais prevalente, totalizando 34 casos (31%); seguida de hipomagnesúria em 32 (29%) pacientes. A hipernatriúria foi diagnosticada em 5 casos (5%) e a hiperoxalúria em 4 indivíduos (4%). É importante ressaltar que um mesmo paciente pode ter apresentado mais que um diagnóstico metabólico. (Gráfico 01).

Gráfico 1 - Principais diagnósticos metabólicos encontrados nos pacientes acompanhados no Ambulatório de Metabologia em Litíase da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP



4.1.3. MEDICAMENTOS UTILIZADOS

Dentre os medicamentos relatados pelos pacientes no momento da avaliação, a hidroclorotiazida era utilizada por 40% dos entrevistados (45 indivíduos), seguida pelo alopurinol em 39 pacientes (34%) e pelos

inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA - captopril e maleato de enalapril) em 13 indivíduos. Cerca de 11 pacientes (9%) relataram fazer uso continuo de losartana para controle da pressão arterial.

Os beta-bloqueadores como atenolol e propanolol eram utilizados rotineiramente por cerca de 10% dos pacientes (12 dos casos), enquanto que as estatinas (sinvastatina) foram relatadas por 8% deles (10 casos).

Outros medicamentos menos utilizados, presentes em apenas 5% das avaliações realizadas, foram a metformina, indapamida, levotiroxina, omeprazol, nifedipina, moduretic, clonazepan (Rivotril®), furosemida e dinitrato de isossorbida (Isordil®).

4.1.4. COMORBIDADES ASSOCIADAS

A hipertensão arterial foi a comorbidade mais prevalente na população estudada, sendo observada em 33 (29%) dos 144 pacientes avaliados. Cerca de 12% pacientes (14 indivíduos) eram diabéticos e 4 (3%) tinham hipotireoidismo em tratamento. A osteoporose e a dislipidemia foram relatadas por três pacientes, representando apenas 2% da população.

4.2. CORRELAÇÃO ENTRE AS METODOLOGIAS DE ANÁLISE DO PH

As leituras dos valores de pH urinário apresentaram diferença estatisticamente significativa quando considerados os diferentes métodos de análise empregados, ou seja, tira reagente ou pHmetro digital de bancada (Tabela 04).

A média do pH na urina de 24 horas, obtida a partir do uso de tira reagente, foi de 6,07 ± 0,74, enquanto que, na leitura do pHmetro, o valor médio foi de 5,8 ± 0,78 ($p < 0,0001$).

Comportamento semelhante foi observado na leitura do pH das amostras de urina isoladas, onde o valor médio observado com a tira reagente foi de 6,02 ± 0,82 , contra 5,75 ± 0,83 obtido pelo método digital ($p < 0,0001$).

Tabela 4 - Valores de pH na urina de 24h e amostra isolada, segundo diferentes métodos de análise

Variável	Urina de 24 h		Amostra isolada	
	Tira Reagente	pHametro	Tira Reagente	pHametro
pH	6,07 ± 0,74 Aa**	5,8 ± 0,78 Bb	6,02 ± 0,82 Aa	5,75 ± 0,83 Bb

* Valores expressos em média e desvio-padrão.
**As letras maiúsculas indicam diferença estatisticamente significativa na comparação entre os diferentes grupos, e as minúsculas a diferença entre as diferentes metodologias dentro de um mesmo grupos ($p < 0,02$).

4.3. RELAÇÃO ENTRE PH NA URINA DE 24 HORAS E NA AMOSTRA ISOLADA

A análise comparativa do pH entre as diferentes formas de coleta, seja pelo período de 24 horas seja na amostra de urina isolada, não apresentou diferença estatisticamente significativa, uma vez considerado o mesmo método de avaliação do pH (Tabela 04).

Sendo assim, na urina colhida em 24 horas, a análise clássica do pH por tira reagente apresentou pH médio de 6,07 ± 0,74, valor muito semelhante aos 6,02 ± 0,82 ($p>0,05$) obtidos na amostra isolada.

Da mesma forma, considerando-se a leitura com o pHmetro digital de bancada, pH médio na urina de 24 horas foi de 5,8 ± 0,78, valor muito próximo dos 5,75 ± 0,83 aferidos na amostra isolada.

Conforme demonstrado a seguir, observou-se uma boa correlação dos valores de pH urinário obtidos tanto a partir da tira reagente quanto pelo pHmetro de bancada, para ambas as formas de coleta ($r^2 = 0,245$, $p < 0,000$; $r^2 = 0,366$, $p < 0,000$, respectivamente) (Gráficos 02 e 03).

Gráfico 2 - Scatter plot dos valores de pH obtidos a partir da leitura com tiras reagentes em urina de 24 horas (pH Tira 24hs) e amostra isolada (pH Tira isolado)

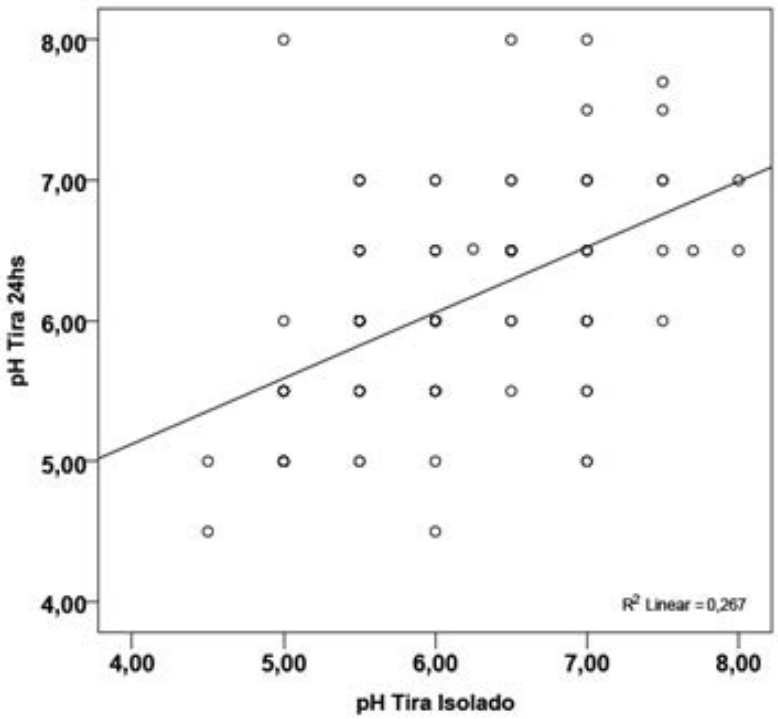
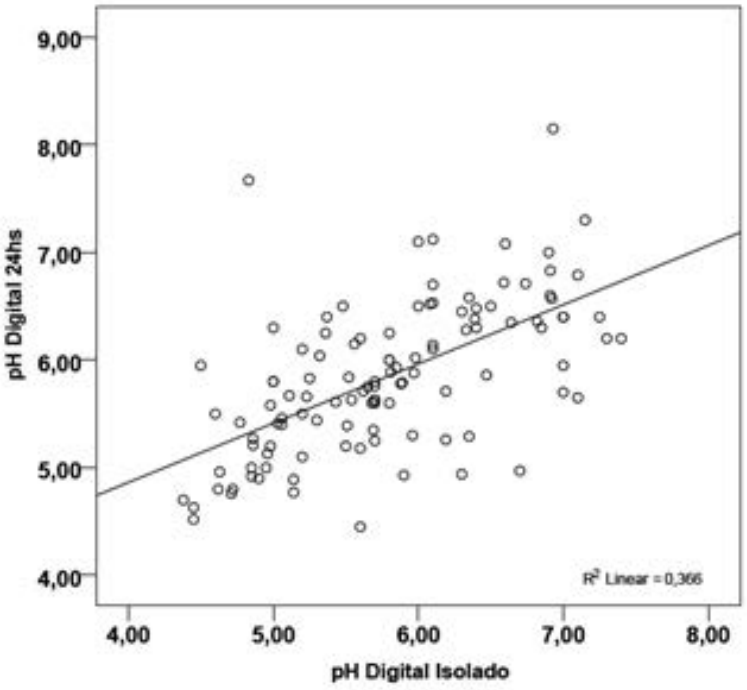


Gráfico 3 - Scatter plot dos valores de pH obtidos a partir da leitura pHmetro digital na urina de 24 horas (pH Digital 24hs) e amostra isolada (pH Digital isolado)



4.4. RELAÇÃO ENTRE DIAGNÓSTICO METABÓLICO E PH URINÁRIO

Os pacientes portadores de hipercalciúria apresentaram uma boa correlação entre o pH urinário obtido a partir da urina de 24 horas e da amostra isolada (r^2 = 0,370, p < 0,000) (Gráfico 04). Comportamento semelhante foi observado entre os portadores de hiperuricosúria (r^2 = 0,305, p < 0,000) (Gráfico 05). Devido á sua maior especificidade, foram consideradas as leituras obtidas a partir do pHmetro digital para esta correlação.

Gráfico 4 - Scatter plot dos valores de pH na urina de 24 horas (pH 24hs) e na amostra isolada (pH isolado) em pacientes hipercalciúricos, segundo pHmetro digital

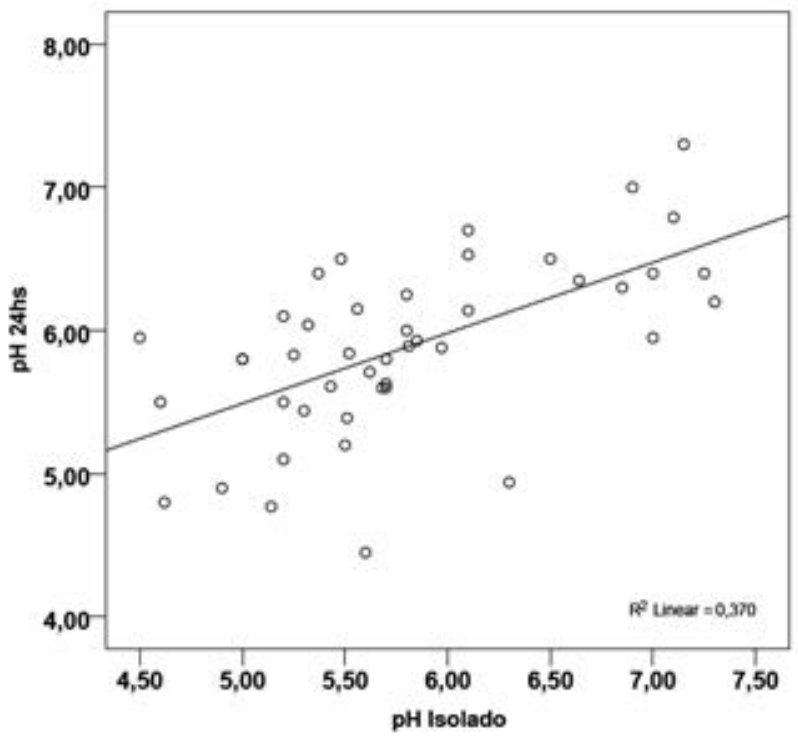
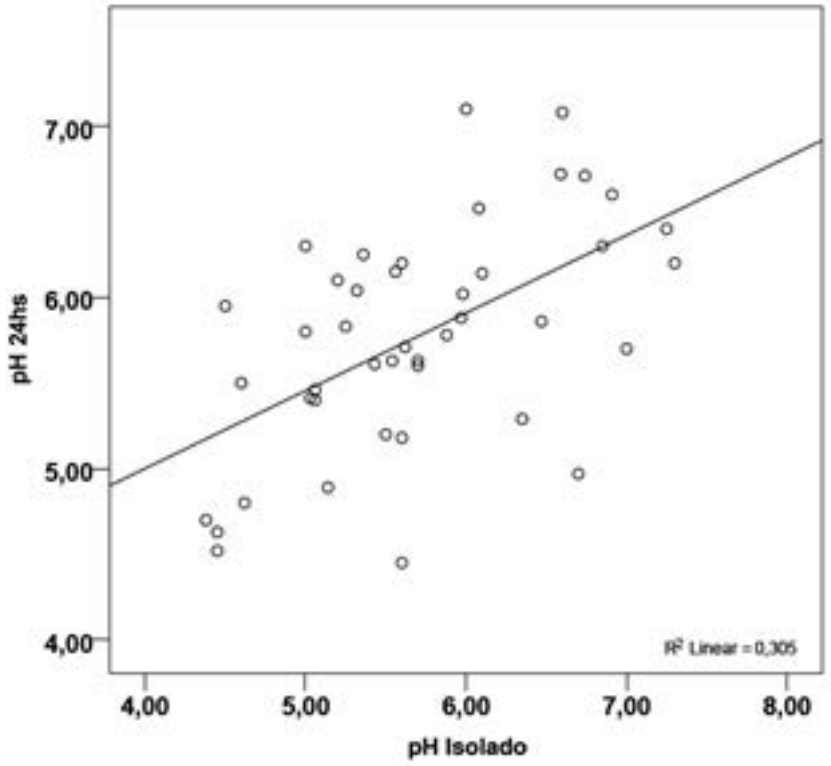


Gráfico 5 - Scatter plot dos valores de pH na urina de 24 horas (pH 24hs) e na amostra isolada (pH isolado) em pacientes hiperuricosúricos, segundo pHmetro digital



5. DISCUSSÃO

A litíase do trato urinário (LTU) é uma doença altamente prevalente em todo o mundo, acometendo principalmente indivíduos jovens. Embora os dados epidemiológicos sobre a litíase urinária sejam escassos no Brasil, acredita-se que cerca de 11% da população possa apresentar algum problema relacionado à esta patologia ao longo de sua vida (WORCESTER & COE, 2011). Estima-se que as internações relacionadas à LTU sejam responsáveis por um gasto anual de aproximadamente R$ 29,2 milhões, apresentando um elevado impacto na saúde pública brasileira (KORKES et al., 2011).

Embora, no passado, a LTU tenha sido bem mais comum entre indivíduos do sexo masculino, atingindo proporções de 3:1 (TOSTES & CARDOSO, 2001), estudos recentes demonstram um gradativo aumento de sua prevalência entre a população feminina (ROUDAKOVA & MONGA, 2014) atingindo, em 2010, uma relação de aproximadamente 1,3 homens para cada mulher (STROPE et al., 2010). Em nosso estudo, observamos um predomínio no sexo feminino com uma relação de 1,56 mulheres para cada homem. Estes dados estão em conformidade com os resultados observados em um estudo prévio realizado na população abrangida pelo Hospital de Clinicas da FMB - UNESP (AMARO et al., 2005). Dentre os inúmeros fatores relacionados (ocupacionais, ambientais, dietéticos, etc), uma das hipóteses para justificar o aumento desproporcional da LTU entre as mulheres, está a obesidade, visto que mulheres obesas são mais

propensas a desenvolver cálculos do que homens obesos (NOWFAR et al., 2011).

Grande parte do ônus sócio econômico causado pela litíase decorre do fato de que esta patologia acomete indivíduos em sua fase mais produtiva, entre a terceira e a quarta décadas de vida (TOSTES & CARDOSO, 2001), com média de idade entre 39,0 e 52,9 anos (CROPPI et al., 2012; SILVA et al., 2011; PERES et al., 2011). Esta faixa etária foi muito semelhantes à por nós observada no presente estudo, onde a média de idade entre os indivíduos avaliados foi de 51,11 anos.

Sabe-se que o volume urinário (VU) é um importante fator envolvido na etiopatogenia da litíase renal, onde a baixa diurese poderia resultar em uma maior concentração de solutos litogênicos e, consequentemente, desencadear o processo de formação dos cálculos renais (HONG et al., 2012). Por esta razão, pacientes litiásicos são aconselhados a aumentar a ingesta de líquidos para atingir um volume urinário em torno de dois litros por dia, na tentativa de diminuir o risco de formação de novos cálculos (PAK et al., 1980; BORGHI et al, 1996). Em nosso estudo, observamos que somente 7,01% dos pacientes apresentaram diurese inferior a 1000 mL em 24h, sendo a média do volume de diurese em torno de 1675 mL ao dia. Esse achado pode ser explicado pelo fato de que nossos pacientes, provavelmente, já haviam sido orientados a aumentar a ingesta de líquidos em algum momento

antes do estudo, uma vez que os mesmos nos foram previamente referenciados pelos serviços médicos das cidades de origem.

Figurando entre os principais diagnósticos metabólicos, a hipercalciúria apresenta etiologia multifatorial, sendo responsável por mais de 50% dos distúrbios observados em adultos, e em cerca de 53 a 75% das crianças (LEVY et al., 1995). Em nosso estudo, o aumento do cálcio urinário foi a alteração metabólica mais frequentemente observada, estando presente em 41% dos pacientes, seguida pela hiperuricosúria, diagnosticada em 39% dos casos. Esta proporção foi similar aos resultados obtidos por Del Valle e Ortiz, onde a hipercalciúria também foi a alteração metabólica predominante, seguida pela hiperuricosúria (DEL VALLE et al., 1999; MIJÁN ORTIZ et al., 1991). O aumento da excreção urinária de ácido úrico pode resultar do consumo excessivo das purinas ou de sua elevada produção endógena. Da mesma forma, uma baixa ingesta hídrica, associada à redução do pH urinário a valores abaixo de 5,5, podem favorecer a precipitação do ácido úrico (LOW & STOLLER, 1997).

Outros diagnósticos com a acidose sistêmica, acidose tubular renal distal, hipocalciúria e hipomagnesemia são distúrbios ácido básico que podem levar a urolitíase de oxalato de cálcio (OxCa). Como é sabido, a elevação do pH urinário gera aumento da saturação de fosfato predispondo a formação de cálculo renal (PAK, 1969). Ao contrário, um baixo pH urinário predispõe a urolitíase de ácido úrico (PAK, 2001).

A hipocitratúria é encontrada em cerca de 30% dos pacientes litiásicos (PAK, 1991) e, embora muitos estudos sugiram uma prevalência altamente variável, pode atingir 62% quando associada à outras patologias (AYUSSO & SCHOR, 2001). Os efeitos do citrato na prevenção da litíase ocorrem devido à dissolução e inibição da cristalização de sais de cálcio e ácido úrico (HALLSON et al., 1983). A citratúria não é diretamente influenciada pela ingestão de citrato alimentar, mas por alterações sistêmicas do equilíbrio ácido-básico produzidas pela dieta. Dietas ricas em proteínas e exercício físico intenso podem resultar na diminuição do citrato urinário (REBELO, 1995). Em nosso estudo a hipocitratúria aparece como terceiro diagnóstico metabólico mais frequente (31%), diferentemente do observado por outros autores, onde este foi o principal distúrbio encontrado (SPIVACOW et al, 2006). Em um estudo previamente realizado por nosso grupo envolvendo 182 pacientes formadores de cálculos, a hipocitratúria foi o segundo distúrbio metabólico mais prevalente, sendo diagnosticado em 37,3% dos casos (AMARO et al, 2005).

Altos níveis de sódio urinário diminuem a reabsorção de cálcio nos túbulos proximais, gerando uma acidose sistêmica leve que aumenta o risco de litogênese de cálcio. Esta mesma associação pode também explicar a ocorrência de hipernatriúria (STOLLER et al., 2009). Em nossa avaliação, o aumento da excreção urinária de sódio esteve presente em apenas 5% dos casos. Tal prevalência difere da observada em um estudo realizado na população de Fortaleza, na qual esta alteração esteve

presente em 80,7% dos casos (SILVA et al., 2011). Esse achado pode ser explicado pelo fato de que nossos pacientes, já haviam sido orientados a diminuir a ingesta de sal em consultas nutricionais feitas anteriormente. Adicionalmente, a ingesta diária de sal na dieta é fortemente influenciada pelos hábitos alimentares de uma determinada população, estando sujeita às interferências sócio-culturais e dos costumes locais daquela comunidade.

A hiperoxalúria primária é um distúrbio relativamente raro decorrente de mutações no gene AGXT29 (hiperoxalúria primária tipo 1) e mutações no gene GRHPR30 (hiperoxalúria primária tipo 2) (JOHNSON et al., 2002), sendo encontrada em aproximadamente 1% dos indivíduos submetidos a investigação metabólica (DEL VALLE et al, 1999). A hiperoxalúria secundária pode resultar do aumento da síntese endógena de oxalato, que depende da ingesta de ascorbato e/ou do aumento na absorção intestinal de oxalato (CHAI et al., 2004). A oxalúria secundária do tipo entérica pode ocorrer em caso de elevado consumo de substancias ricas em oxalato, como a erva mate no chimarrão, muito comum nas regiões sul do pais. Em nosso estudo, a hiperoxalúria foi diagnosticada em apenas 5% dos casos. Entretanto, particularmente neste caso, a baixa prevalência por nós observada se deveu ao fato de que a dosagem rotineira do oxalato urinário foi descontinuada em nosso serviço, ainda durante a execução do estudo, devido à dificuldade de obtenção do "*kit*. Essa realidade passou a ser enfrentada também por outros serviços que abandonaram a dosagem rotineira do oxalato em seus pacientes devido à

dificuldade de importação do produto. Tal fato comprometeu o estudo da associação entre a hiperoxaluria e hipercalciúria por nós pretendida para esta população. De acordo com alguns autores, pequenas elevações do oxalato urinário seriam mais deletérias do que aumentos semelhantes do cálcio, no processo da supersaturação urinária e formação do cálculo urinário por oxalato de cálcio (ROBERTSON & HUGHES, 1993).

A hipomagnesúria foi diagnosticada em 29% dos pacientes incluídos no nosso estudo. Classicamente, a baixa excreção urinária de magnésio tem sido considerada como um importante fator de risco para a formação de cálculos a base de cálcio. A suplementação do magnésio tem se mostrado efetiva na redução ou prevenção da recorrência de litíase urinária de cálcio (ASPLIN et al., 2000). Em um estudo conduzido anteriormente na mesma população a hipomagnesúria foi observada em 21% dos casos (AMARO et al., 2005).

Devido ao seu importante papel na regulação das propriedades físico-químicas da urina, o pH urinário (MURAYAMA & TAGUCHI, 1993) passou a ser considerado um parâmetro fundamental na avaliação do paciente com nefrolitíase (GRASES et al., 2014). A dupla aferição do pH urinário utilizando-se o pHmetro digital teve por intuito averiguar a acurácia da leitura realizada coma tira reagente, um método bastante difundido em nosso meio devido à sua fácil disponibilidade e baixo custo. Nossos resultados confirmaram os achados de Kwong e colaboradores, os quais demonstraram que a análise do pH urinário com pHmetro e tira

reagente diferem significativamente entre si, sendo algumas das diferenças observadas, clinicamente relevantes (KWONG et al., 2013). Tal fato sugere que, embora possa ser utilizada com relativa segurança na determinação rotineira do pH urinário, a análise clássica por tira reagente não é suficientemente sensível para avaliação do pH da urina em pacientes portadores de litíase renal (GRASES et al., 2014).

Estudos preliminares sugerem que o pH urinário diminui significativamente com o aumento do peso corporal, sendo essa relação independente do gênero, mas particularmente influenciada pela idade e pela creatinina urinária (MAALOUF et al., 2004). Em pacientes obesos, a resistência à insulina alteraria a produção e/ou excreção de amônia, afetando assim o pH urinário final (ABATE et al., 2004). Entretanto, em nosso estudo, a correlação entre o pH urinário e as diferentes classificações do IMC (baixo peso, eutrofia e sobrepeso/obesidade) não apresentou diferença estatisticamente significativa. Tal fato pode ser facilmente explicado pelo tratamento medicamentoso com citrato de potássio utilizado por todos os nossos pacientes, visto que esse medicamento aumenta significativamente o pH urinário (PREMINGER et al., 1985).

Embora a urina de 24 horas ainda seja considerada o padrão ouro na avaliação dos pacientes portadores de LTU, de acordo com Sëric e colaboradores, a urina colhida em jejum poderia ser utilizada como parâmetro confiável na avaliação do risco e na orientação de medidas

preventivas contra a formação do cálculo urinário (SËRIC et al., 2009). Em nosso estudo, não observamos uma diferença significativa entre o pH urinário obtido a partir da urina de 24h e o da amostra de urina isolada, segundo o mesmo método de análise (p = 0,4968 para a o pHmetro e p = 0,5214 para a tira reagente), com uma boa correlação entre as diferentes modalidades de coleta urinária (p <0,0001). Nossos resultados diferem dos observados por Capolongo e colaboradores que sugerem não ser adequado se basear no pH urinário de amostra isolada para substituir o de 24h devido a uma significativa variação observada pelo autor entre as duas amostras por ele analisadas (CAPOLONGO et al., 2011).

Outro dado interessante por nós observado foi o fato de que não encontramos diferença estatisticamente relevante quando correlacionamos o pH urinário obtido a partir da amostra isolada com o da urina de 24h entre os pacientes diagnosticados com hipercalciúria e hiperuricosúria, sendo encontrada uma boa correlação (p < 0,000) entre os resultados, também nestes subgrupos de pacientes. Estes dados também diferem dos previamente apresentados na literatura onde, embora o pH da urina colhida em jejum e o da urina de 24h (p = 0,18) tenha sido igual em pacientes hiperuriscosúricos, o mesmo não ocorreu entre os hipercalciúricos em pacientes hiperuricosúricos (p = 0,031) (CAPOLONGO et al., 2011).

Capolongo e colaboradores sugerem que a variação diurna do pH urinário deva estar, em parte, relacionada a excreção de bicarbonato pós prandial pelas células parietais gástricas para prevenir a alcalinização

celular concomitante com a secreção ácida (CAPOLONGO et al., 2011). Além disso, de acordo com esta teoria, a urina seria mais alcalina de manhã do que a noite, fenômeno este relacionado à variação dos padrões respiratórios durante o sono, chamado de "maré alcalina matinal" (LEATHES et AL, 1919). Este comportamento sugerido pelo autor não foi observado em nossos pacientes, onde o pH da urina de jejum mostrou-se concordante com o da urina de 24h, tanto na análise clássica por tira reagente (6,02 vs. 6,07) quanto com pHmetro digital (5,8 vs. 5,75).

Portanto, considerando os dados por nós obtidos, a aferição do pH urinário em amostra isolada de urina colhida em jejum foi tão precisa quanto o pH da urina de 24h, considerado ainda por muitos como método de eleição neste tipo de avaliação. Nossos resultados sugerem que a análise do pH em amostra isolada de urina deva ser melhor valorizada e encarada como um método confiável no acompanhamento de pacientes portadores de litíase urinária, capaz de reduzir custos e simplificar a rotina tanto para médico quanto para paciente.

6. CONCLUSÃO

Concluímos que a avaliação do pH em amostra isolada de urina mostrou-se tão eficaz quanto o método padrão (urina de 24h) no monitoramento de pacientes portadores de litíase do trato urinário em uso de citrato de potássio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abate N, Chandala M, Cabo-Chan AV, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: Novel features of renal manifestation of insulin resistance. Kidney Int 65:386-392, 2004.

Amaro CR, Goldberg J, Amaro JL, Padovani CR. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. Int Braz J Urol. 2005 Jan; 31(1):29-33.

Asplin JR, Murray JF, Coe FL: Nephrolithiasis. In: Brenner BM (ed.), The kidne, Brenner & Rector's. Philadelphia, WB Saunders. 2000; pp. 1774-819.

Ayusso LL, Schor N. Avaliação de pacientes com litíase renal em região de clima quente. J Bras Nefrol. 2001; 23: 205-12.

Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. J Urol. 1996 Mar; 155(3): 839-43.

Capolongo G, Sakhaee K, Pak CY, Maalouf NM. Fasting versus 24-h urine in the evaluation of nephrolithiasis. Urol Res. 2011 Oct; 39(5):367-72.

Chai W, Liebman M, Kynast-Gales S, Massey L. Oxalate absorption and endogenous oxalate synthesis from ascorbate in calcium oxalate stone formers and non-stone formers. Am J Kidney Dis 2004; 44(6): 1060-9.

Cirillo M, Mellone M, De Santo NG. Can overnight urine replace 24-hour urine collection to measure urinary calcium in epidemiologic studies? Miner Electrolyte Metab. 1993;19(6):385-8.

Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. N Engl J Med. 1992 Oct 15;327(16):1141-52.

Coelho STNS. Físico-química da litogênese. In: Schor N, Heilberg IP. Calculose Renal - Fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. São Paulo: Sarvier, 1995. P.6-12.

Croppi E, Ferraro PM, Taddei L, Gambaro G; GEA Firenze Study Group. Prevalence of renal stones in an Italian urban population: a general practice-based study. Urol Res. 2012 Oct; 40(5): 517-22.

del Valle E, Spivacow R, Zanchetta JR. Metabolic changes in 2612 patients with nephrolithiasis. Medicina (B Aires). 1999;59(5 Pt 1):417-22.

Ekane S, Wildschutz T, Simon J, Schulman CC. Urinary lithiasis: epidemiology and physiopathology. Acta Urol Belg. 1997 Oct; 65(3):1-8.

Fabris A, Lupo A, Bernich P, Abaterusso C, Marchionna N, Nouvenne A, Gambaro G. Long-term treatment with potassium citrate and renal stones in medullary sponge kidney. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5:1663-1668.

Fischbach F. Manual de Enfermagem: Exames laboratoriais e Diagnósticos. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.

Gökçe C, Gökçe O, Baydinç C, Ilhan N, Alaşehirli E, Ozküçük F, Taşçi M, Atilkeler MK, Celebi H, Arslan N. Use of random urine samples to estimate total urinary calcium and phosphate excretion. Arch Intern Med. 1991 Aug;151(8):1587-8.

Grases F, Costa-Bauzá A, Gomila I, Ramis M, García-Raja A, Prieto RM. Urinary pH and renal lithiasis. Urol Res. 2012 Feb;40(1):41-6.

Grases F, Rodriguez A, Berga F, Costa-Bauza A, Prieto RM, Burdallo I, Cadarso A, Jimenez-Jorquera C, Baldi A, Garganta R. A new device for simple and accurate urinary pH testing by the Stone-former patient. Springerplus. 2014 Apr 28;3:209.

Hallson PC, Rose GA, Sulaiman S. Raising urinary citrate lowers calcium oxalate and calcium phosphate crystal formation in whole urine. Urol Int. 1983; 38:179-81.

Heilberg IP, Schor N, Agreste SA. Nefrologia Clínica: Papel da constituição físico-química da água potável na litogênese renal. J Bras Nefrol. 2001; 23(1): 45-48.

Heilberg IP, Schor N. Renal Stone Disease: Causes, evaluation and medical treatment. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006 Aug; 50(4): 823-31.

Hiatt RA, Ettinger B, Caan B, Quesenberry CPJr, Ducann D, Citron JT. Randomized controlled trial of a low animal protein, high fiber diet in the prevention of recurrent calcium oxalate kidney stones. American J Epidemiol. 1996 Jul; 144(1):25-33.

Hong YH, Dublin N, Razack AH, Mohd MA, Husain R. Twenty-four hour and spot urine metabolic evaluations: correlations versus agreements. Urology. 2010 Jun; 75(6):1294-8.

Hong YH, Dublin N, Razack AH, Mohd MA, Husain R. Urinary Metabolic Evaluation of Stone Formers - A Malaysian Perspective. Urol J. 2012; 80: 529-34.

Jelliffe DB. The assessment of the nutritional status of community. Geneva: WHO; 1966.

Johnson AS, Rumsky G, Creegen D, Hulton AS. Primary hyperoxaluria tyoe 2 in children Pediatr Nephrol 2002; 17:597-601.

Korkes F, Silva II JL, Heilberg IP. Custo do tratamento hospitalar da litíase urinária para o Sistema Único de Saúde Brasileiro / Costs for in hospital treatment of urinary lithiasis in the Brazilian public health system. Eisten (São Paulo); 9(4), 2011.

Kwong T, Robinson C, Spencer D, Wiseman OJ, Karet-Frankl FE. Accuracy of urine pH testing in a regional metabolic renal clinic: is the dipstick accurate enough? Urolithiasis 2013 41(2):129−132.

Lancina Martin JA, Rodriguez-Rivera GJ, Novas Castro S, Rodriguez Gomez I, Fernandez Rosado E, Alvarez Castelo L, et al. Metabolic risk factors in calcium urolithiasis according to gender and age of the patients. Actas Urol Esp. 2002 Feb; 26(2):111-20.

Levy FL, Adams-Huet B, Pak CYC. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. Am J Med 1995; 98:50-8.

Low RK, Stoller ML. Uric acid related nephrolithiasis. Urol Clin North Am 1997; 24:135-49.

Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CYC. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. Kidney Int. 2004 Apr; 65(4):1422-5.

Miján Ortiz JL, Muñoz Torres M, Puebla Ceverino M, García Victor F, Céspedes Mas S, Zuluaga Gómez A, Escobar Jiménez F. Metabolic changes in the patient with recurring lithiasis. Our cases. Arch Esp Urol. 1991 Jan-Feb;44(1):55-7.

Murayama T, Sakai N, Yamada T, Takano T. Role of the diurnal variation of urinary pH and urinary calcium in urolithiasis: a study in outpatients. Int J of Urol. 2001 Oct; 8(10):525-32.

Murayama T, Taguchi H. The role of the diurnal variation of urinary pH in determining stone compositions. J Urol. 1993 Nov; 150(5 Pt 1):1437-9.

Nordin BE. Assessment of calcium excretion from the urinary calcium/creatinine ratio. Lancet. 1959; 2:368-371.

Nowfar S, Palazzi-Churas K, Chang DC, Sur RL. The relationship of obesity and gender prevalence changes in United States inpatient nephrolithiasis. Urology 2011;78:1029-33.

Pak CY, Sakhaee K, Crowther C, Brinkley L. Evidence justifying a high fluid intake in treatment of nephrolithiasis. Ann Intern Med. 1980 Jul; 93(1): 36-9.

Pak CY, Sakhaee K, Peterson RD, Poindexter JR, Frawley WH. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. Kidney Int. 2001;60:757–761.

Pak CY. Physicochemical basis for formation of renal stones of calcium phosphate origin: calculation of the degree of saturation of urine with respect to brushite. J Clin Invest. 1969;48:1914–1922.

Pak CYC. Etiology and treatment of urolithiasis. Am J Kidney Dis 1991; 18:624-37.

Pak CY, Resnick MI, Preminger GM. Ethnic and geographic diversity of stone disease. Urology. 1997 Oct; 50(4):504-7.

Peres LA, de Almeida LP, Bolson LB, Brites Mde F, David JM, Tazima L. Investigation of nephrolithiasis in the West of Paraná. J Bras Nefrol. 2011 Apr-Jun;33(2):160-5.

Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C, Pak CY. Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. J Urol 1985 Jul 134(1): 20-3.

Rebelo MAP. Hipocitraturia. In: Schor N, Heilberg IP (eds.). Calculose Renal, Fisiopatologia, Diagnóstico, Tratamento. São Paulo, Sarvier. 1995; p. 105.

Robertson WG, Hughes H. Importance of mild hyperoxaluria in the pathogenesis of urolithiasis- new evidence from studies in the Arabian peninsula. Scanning Microsc. 1993; 7: 391-402.

Roudakova K, Monga M. The envolving epidemiology of stone disease. Indian J Urol. 2014 Jan-Mar; 30 (1): 44-48.

Sakhaee K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2008 May; 17(3):304–9.

Sërić V, Dutour-Sikirić M, Mihaljević I, Tucak-Zorić S, Bilić-Curcić I, Babić-Ivancić V. Metabolic and physico-chemical urolithiasis parameters in the first morning urine. Coll Antropol. 2009 Dec;33 Suppl 2:85-92.

Silva SF, Silva SL, Campos Hde H, Daher Ede F, Silva CA. Demographic, clinical and laboratory data of patients with urinary lithiasis in Fortaleza, Ceará. J Bras Nefrol. 2011 Jul-Sep; 33(3):295-9.

Somanathan N, Farell T, Galimbert A. A comparison between 24-hour and 2-hour urine collection for the determination of proteinuria. J Obstet Gynaecol. 2003; 23:378-380.

Spivacow FR, del Valle EE, Zancheta JR. Renal lithiasis. Biochemical changes in the follow-up. Medicina (B Aires). 2006; 66(3): 201-5.

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

Strasinger SK, Di Lorenzo MS. Urinálise e Fluídos Corporais. 5.ed. São Paulo: Editora LMP; 2009.

Strope SA, Wolf JS Jr, Hollenbeck BK. Changes in gender distribution of urinary stone disease. Urology 2010;75:543-6, 546.e1.

Tostes V, Cardoso LR. Recentes avanços em litíase urinária. J Bras Nefrol. 2001 Set; 23(3):166-73.

Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T, Gambaro G, Milanesi L, Mosca E, Soldati I. Calcium kidney stones are associated with a haplotype of the calcium-sensing receptor gene regulatory region. Nephrol Dial Transplant 2010; 25:2245-2252.

Worcester EM, Coe FL. Clinical practice. Calcium kidney stones. N Engl J Med.2011;363(10):954-63.

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consulation. Geneva: WHO; 1998. Technical Report Series, 894.

ANEXO A – Aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética em Pesquisa

unesp **Universidade Estadual Paulista**
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br

Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997

Botucatu, 03 de Dezembro de 2012 Of. 594/2012

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Hamilto Akihissa Yamamoto
Departamento de Urologia da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Dr. Hamilto,

De ordem do Senhor Coordenador, informo que o Projeto de Pesquisa **(Protocolo CEP 4348-2012) "Estudo Comparativo da Avaliação do pH Urinário de 24h e de Jejum em Pacientes Portadores de Litíase Urinária em Uso de Citrato de Potássio"**, a ser conduzido por Isabela Bertanholi Leme da Silva, orientada por Vossa Senhoria, Co-orientada pelo Prof. Dr. Paulo Roberto Kawano, com a colaboração de Eloá Siqueira de Magalhães, Natália Baraldi Cunha, Patricia Capuzzo Garcia Damasio e Thaysse Motebello Tapias, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de **03/12/2012**.

Situação do Projeto: APROVADO. Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário, de uma pesquisa clínica. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, caso aceite fazer parte do estudo, assine este documento em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Garantimos o total sigilo das informações que serão utilizadas apenas para fins científicos. Nenhum dado pessoal ou que possa envolvê-lo será divulgado e, em caso de recusa, garantimos que você não será penalizado(a) ou terá seu tratamento prejudicado(a). Em caso de dúvidas, você poderá entrar em contato diretamente com o pesquisador através de e-mail, telefone ou pessoalmente, nos locais descritos no final deste termo de consentimento. Caso prefira, você também pode contatar diretamente o Comitê de Ética e Pesquisa desta Instituição (CEP) pelo fone (14) 3880-1608.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título do Projeto: Estudo Comparativo da Avaliação do pH Urinário de 24h e de jejum em Pacientes Portadores de Litíase Urinária em Uso de Citrato de Potássio.
Pesquisador Responsável: Isabela Bertanholi Leme da Silva

Trata-se de um estudo que acompanhará os pacientes com litíase renal (estudo prospectivo) em uso de um medicamento chamado Citrato de Potássio - Lithodil®. O objetivo desta pesquisa é comparar o pH (acidez) da urina colhida durante um período de 24h com a dosagem em uma única amostra de urina colhida em jejum. Serão incluídos no estudo aproximadamente 150 pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, em acompanhamento no Ambulatório de Metabologia da Faculdade de Medicina da UNESP de Botucatu. Sua participação constará de duas coletas de urina. A coleta de urina de 24h, constitui o método de avaliação habitualmente realizado na sua rotina de tratamento do cálculo renal, que, como é do seu conhecimento, consiste em desprezar a primeira urina matinal e coletar as próximas micções até o mesmo horário do dia seguinte, deixando a urina acondicionada em frasco apropriado e mantida estocada sob refrigeração a 4ºC até o momento da entrega. O segundo exame, a coleta de urina de jejum, será realizada no dia da consulta para poupá-lo de novas vindas ao serviço, e consiste em desprezar a primeira amostra de urina do dia, porém somente será coletada a segunda amostra colhida nas duas horas subsequentes. Trata-se, portanto, de um exame bem mais fácil de ser realizado, simples, prático e rápido.

Após seu consentimento, a coleta dos dados será realizada a partir dos registros do prontuário médico, onde serão analisadas variáveis demográficas, como idade, sexo, peso, altura; e também dados referentes a outras doenças crônicas, sistêmicas e metabólicas como diabetes, pressão alta, etc. É importante ressaltar que não haverá custo para a instituição nem incomodo adicional para o paciente, uma vez que os dados laboratoriais serão obtidos a partir de exames solicitados rotineiramente nas consultas para acompanhamento e avaliação do tratamento clínico. Da mesma forma, não há risco, prejuízo ou lesões que possam ser provocados pela pesquisa, com garantia de sigilo e do direito de retirar o seu consentimento a qualquer momento.

Isabela Bertanholi Leme da Silva
Pesquisadora responsável

- **CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO**

Eu, _____, RG_____, abaixo assinado, concordo em participar da referida pesquisa, como sujeito. Fui devidamente informado e esclarecido pela pesquisadora Isabela Bertanholi Leme da Silva sobre os objetivos da pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido o sigilo das informações e que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento.

Local e data _____/_____/_____/_____/

Assinatura do sujeito ou responsável: _____

Em caso de dúvidas, entre em contato com Isabela Bertanholi Leme da Silva.
Endereço: Rua Jorgeu Mauricio de Oliveira, 614,
Jd. Paraíso Botucatu – SP.
Telefone para contato (inclusive ligações a cobrar): (14) 3024-1201.
Contato eletrônico: isabela.b.leme@hotmail.com