

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA  
DOUTORADO

**PROSTAGLANDINA E<sub>2</sub> URINÁRIA E CALCIÚRIA EM  
CRIANÇAS AGUDAMENTE IMOBILIZADAS**

Clotilde Druck Garcia

PORTO ALEGRE  
1997

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA  
DOUTORADO

**PROSTAGLANDINA E<sub>2</sub> URINÁRIA E CALCIÚRIA EM  
CRIANÇAS AGUDAMENTE IMOBILIZADAS**

**Clotilde Druck Garcia**

**Orientador:** Prof. Dr. Walter José Koff

**Co-Orientadores:** Prof. Dr. H.W. Seyberth

Prof. Dr. F. Bruder Stapleton

*Tese de Doutorado apresentada ao Curso de  
Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica  
para obtenção do título de Doutor em Medicina.*

PORTO ALEGRE  
1997

## FICHA CATALOGRÁFICA

G216p Garcia, Clotilde Druck

Prostaglandina E<sub>2</sub> urinária e calciúria em crianças agudamente imobilizadas / Clotilde Druck Garcia ; orient. Walter José Koff ; co-orient. H. W. Seyberth e F. Bruder Stapleton. - Porto Alegre : UFRGS, 1997.  
130 p.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica.

1. Calciúria. 2. Dinoprostona : urina. 3. Imobilização : Criança. I. Koff, Walter José. II. Seyberth, H. W. III. Stapleton, F. Bruder. IV. Título.

CDD 618.927 1

CDU 616.71-003.85-053.2

**Ao Valter, Gabriel e Leonardo**

**A Raul, Anita e Yedda Garcia, *in*  
*memoriam***

---



A **Eurico Camargo Neto**, por sua amizade e lição de vida, um agradecimento especial

## AGRADECIMENTOS

---

*Desejo expressar meus agradecimentos:*

- aos Professores Doutores Walter José Koff, H.W. Seyberth e F. Bruder Stapleton, meus orientadores, pela amizade e estímulo que me prestaram;
- à Direção Médica da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, pelo apoio;
- aos grupos de Nefrologia, Pediatria, Nefrologia Pediátrica, Ortopedia, Nutrição, Enfermagem e Análises Clínicas da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, pela colaboração;
- à Comissão Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica, pela oportunidade que me proporcionou;
- aos médicos e integrantes do Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital de Pronto-Socorro Municipal de Porto Alegre, pela receptividade e informações prestadas;
- a Anelise Uhlmann, Luciane Deboni, Fernando Ceretta e Carla Bozard pelo auxílio nesta pesquisa;
- a Antenor Gigoski, pela amizade e eficiência na busca das referências bibliográficas;
- a Lídia Nascimento e Luciana Nucci, pela elaboração da análise estatística;
- a Mônica Borges, pela revisão bibliográfica;
- à Professora Maria do Horto Soares Motta, pelo seu trabalho na correção e estruturação do texto;
- a Clair Azevedo, pela digitação e confecção da arte-final.

*Em especial*

- aos colegas Viviane Rocha de Barros e João Carlos Goldani, pela amizade, orientação e ajuda fundamentais na execução deste trabalho;
- aos pacientes, pela colaboração;
- aos meus familiares e amigos que me acompanharam em mais uma jornada.

**Previsão do tempo:**

*bom, se o ajudarmos a ser bom.  
Céu claro,  
se nossos pensamentos forem claros.  
A luz começa  
na boa vontade da alma- e dos olhos.  
Somos todos responsáveis  
pelo bom tempo:  
Compreensão simpatia impulso de ajudar  
tornam belas as manhãs  
e embalam as noites  
em casa e no mundo.*

Carlos Drummond de Andrade

## SUMÁRIO

---

LISTA DE TABELAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

**1 - INTRODUÇÃO / 22**

1.1 - HISTÓRICO / 22

1.2 - OSSO COMO FONTE DE CÁLCIO URINÁRIO / 26

1.2.1 - *Relação entre Hipercalcúria e Hipercalcemia na Hipercalcúria de Causa Óssea / 29*

1.2.2 - *Balanço do Cálcio na Imobilização / 29*

1.2.3 - *Causas de Hipercalcúria Secundária à Imobilização / 31*

1.3 - ETIOLOGIA DA OSTEOPENIA DE DESUSO / 32

1.3.1 - *Promotores Circulantes da Reabsorção Óssea / 34*

1.3.2 - *Inibidores Circulantes da Reabsorção Óssea / 35*

1.3.3 - *Promotores Locais da Reabsorção Óssea / 37*

1.4 - PROSTAGLANDINAS E DOENÇAS RENAIS / 39

1.4.1 - *Síntese e Função dos Prostanóides Renais / 40*

1.4.2 - *Papel Fisiopatológico dos Prostanóides nas Doenças Renais / 42*

1.5 - JUSTIFICATIVA DO ESTUDO / 47

1.6 - HIPÓTESE / 47

1.7 - OBJETIVOS / 48

1.7.1 - *Objetivo Geral / 48*

1.7.2 - *Objetivos Específicos / 48*

**2 - CASUÍSTICA E MÉTODO / 50**

2.1 - DELINEAMENTO DO ESTUDO / 50

<b>2.2 - VARIÁVEIS ESTUDADAS</b>	<b>50</b>
2.2.1 - Principais	50
2.2.2 - Outras Variáveis	50
2.2.3 - Exposição	50
2.2.4 - Intervenção	51
2.2.5 - Desfecho	51
<b>2.3 - AMOSTRA</b>	<b>51</b>
2.3.1 - Critérios de Inclusão	51
2.3.2 - Critérios de Exclusão	51
2.3.3 - Características dos Pacientes	52
<b>2.4 - DEFINIÇÕES GERAIS</b>	<b>53</b>
<b>2.5 - LOGÍSTICA</b>	<b>54</b>
<b>2.6 - ANÁLISES LABORATORIAIS E TESTES</b>	<b>55</b>
<b>2.7 - ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>	<b>56</b>
<b>2.8 - ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>57</b>
<b>2.9 - EQUIPE DE TRABALHO</b>	<b>57</b>
<b>3 - RESULTADOS</b>	<b>59</b>
<b>3.1 - PACIENTES</b>	<b>59</b>
3.1.1 - Excreção Urinária de Prostaglandina E <sub>2</sub>	59
3.1.2 - Excreção Urinária de Prostaglandina E-M	61
3.1.3 - Calciúria e sua Correlação com os Níveis de PGE <sub>2</sub> e PGE-M	62
3.1.4 - Excreção Fracionada de Sódio e sua Correlação com os Níveis de PGE <sub>2</sub> Urinária e Calciúria	64
3.1.5 - Capacidade de Concentração Urinária Máxima e sua Correlação com os níveis de PGE <sub>2</sub> , PGE-M e Calciúria	67
3.1.6 - Função Renal	68
3.1.7 - Calcemia, e sua Correlação com os Níveis de PGE <sub>2</sub> , PGE-M Urinárias, Calciúria e Função Renal	69
3.1.8 - Potássio Sérico e sua Correlação com PGE <sub>2</sub> e Capacidade de Concentração Urinária Máxima	71
<b>4 - DISCUSSÃO</b>	<b>73</b>
<b>4.1 - DISCUSSÃO DO MATERIAL E MÉTODO EMPREGADOS</b>	<b>73</b>
4.1.1 - Delineamento do Estudo	73
4.1.2 - Critérios de Inclusão	75
4.1.3 - Variáveis Estudadas	76



4.1.4 - Logística /	77
4.1.5 - Análises Laboratoriais /	78
4.1.6 - Análise Estatística /	79
4.1.7 - Aspectos Éticos /	79
<b>4.2 - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS /</b>	<b>80</b>
4.2.1 - Excreção Urinária de PGE <sub>2</sub> /	80
4.2.2 - Excreção Urinária de PGE-M /	85
4.2.3 - Calciúria e sua Correlação com os Níveis de PGE <sub>1</sub> e E-M Urinária /	87
4.2.4 - Excreção Fracionada de Sódio e sua Correlação com os Níveis de PGE <sub>2</sub> Urinária e Calciúria /	92
4.2.5 - Capacidade de Concentração Urinária Máxima e sua Correlação com os Níveis de PGE <sub>2</sub> e Calciúria /	93
4.2.6 - Função Renal /	95
4.2.7 - Calcemia e sua Correlação com os Níveis de PGE <sub>2</sub> , PGE-M e Calciúria, Capacidade de Concentração Urinária e Função Renal /	96
4.2.8 - Potássio Sérico e sua Correlação com os Níveis de Prostaglandinas e Capacidade de Concentração Urinária Máxima /	98
4.2.9 - Considerações Finais /	99
<b>5 - CONCLUSÕES /</b>	<b>101</b>
<b>6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS /</b>	<b>104</b>
<b>ANEXOS</b>	

## LISTA DE TABELAS

---

- TABELA 1** - Medianas dos valores de PGE<sub>2</sub> urinária, comparadas entre si nos diversos períodos do estudo / 60
- TABELA 2** - Medianas dos valores de PGE-M urinária, comparadas entre si nos diversos períodos do estudo / 61
- TABELA 3** - Medianas dos valores das excreções urinárias de cálcio, comparadas entre si nos diversos períodos do estudo / 63
- TABELA 4** - Medianas dos valores das excreções fracionadas de sódio, comparadas entre si nos diversos períodos do estudo / 65
- TABELA 5** - Medianas das concentrações urinárias máximas, comparadas entre si nos diversos períodos do estudo / 68
- TABELA 6** - Medianas dos níveis de creatinina (mg/dl), cálcio (mg/dl), e potássio (mEq/l), comparadas entre si nos diversos períodos do estudo / 69



## LISTA DE QUADROS

---

- QUADRO 1** - Causas de hipercalcúria óssea de acordo com o estado de absorção intestinal de cálcio determinado pelo balanço de cálcio / 27
- QUADRO 2** - Fatores que influenciam a liberação mineral óssea / 33
- QUADRO 3** - Principais locais da síntese prostanóide e sua ação / 42
- QUADRO 4** - Doenças renais em cujas etiologias os prostanóides estão implicados / 43
- QUADRO 5** - Presença de hipercalcúria, hipercalcemia e déficit de concentração urinária durante imobilização / 88
- QUADRO 6** - Estudos clínicos sobre a relação entre hipercalcúria e prostaglandinas / 90

## LISTA DE FIGURAS

---

- FIGURA 1** - Esquema do metabolismo do ácido aracdônico no rim / 40
- FIGURA 2** - Variação dos níveis individuais da excreção urinária de  $PGE_2$  em crianças agudamente imobilizadas, nos 3 períodos do estudo / 60
- FIGURA 3** - Variação dos níveis individuais de PGE-M urinárias em crianças agudamente imobilizadas, nos 3 períodos do estudo / 62
- FIGURA 4** - Variação dos níveis individuais de calciúria em crianças agudamente imobilizadas, nos 3 períodos do estudo / 63
- FIGURA 5** - Variação das medianas de excreção urinária de  $PGE_2$  e calciúria, nos 3 períodos do estudo / 64
- FIGURA 6** - Variações individuais da excreção fracionada de sódio, nos 3 períodos do estudo / 65
- FIGURA 7** - Variação das medianas da excreção fracionada de sódio e de  $PGE_2$  urinária, nos 3 períodos do estudo / 66
- FIGURA 8** - Correlação entre  $PGE_2$  e excreção fracionada de sódio / 67
- FIGURA 9** - Variação individual da calcemia em crianças agudamente imobilizadas, durante os 3 períodos do estudo / 70
- FIGURA 10** - Correlação entre creatinina e calcemia no período C / 71

---

## RESUMO

---

## RESUMO

---

A imobilização pode resultar em hipercalciúria, hipercalcemia e desmineralização óssea. A magnitude de perda óssea varia de acordo com a idade, a extensão e o tempo de imobilização. Crianças imobilizadas por longos períodos apresentam hipercalciúria, hiperfosfatúria, déficit na capacidade de concentração urinária, nefrocalcinose e/ou urolitíase. A patogênese desses achados ainda persiste controversa.

A prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) tem sido apontada como um dos fatores responsáveis pela perda do conteúdo mineral ósseo induzida pela imobilização. No rim, as prostaglandinas têm influência na reabsorção de água, sódio e cálcio. O aumento de atividade da PGE<sub>2</sub> e sua associação com hipercalciúria relacionada à imobilização em crianças nunca foram estudados.

Avaliamos 15 crianças previamente híidas, que foram imobilizadas agudamente após procedimento ortopédico, durante 3 períodos seqüenciais: (A) nos primeiros 3 dias de imobilização; (B) após o 4º dia de imobilização, na presença de hipercalciúria; (C) durante 3 dias de uso de indometacina (3 mg/kg/dia), na presença de hipercalciúria.

As variáveis estudadas foram: PGE<sub>2</sub> urinária como índice de síntese renal; PGE-M, metabólito da PGE<sub>2</sub>, como índice de produção sistêmica; calciúria; excreção fracionada de sódio; osmolalidade urinária máxima; creatinina sérica; calcemia e potássio sérico. Os valores de PGE<sub>2</sub>, PGE-M e calciúria representam a excreção urinária em relação a creatinina, em amostra urinária de jejum.



A mediana da concentração sérica de creatinina foi normal em todos os períodos e não se modificou durante o estudo. Hipercalcemia (cálcio sérico > 10,5 mg/dl) ocorreu em um paciente no período A e em 4 outros durante o estudo. Houve um aumento significativo da excreção fracionada de sódio durante a imobilização, que não diminuiu significativamente durante o uso de indometacina, embora nesse momento tenha havido uma correlação significativa com os níveis de PGE<sub>2</sub>. Desde o momento basal, a mediana dos níveis de osmolalidade urinária de jejum foi inferior a 800 mOsm/l e não variou significativamente durante o estudo mesmo com uso de desmopressina nasal. Todos os pacientes desenvolveram hipercalciúria (cálcio/creatinina urinárias > 0,2) durante o período B (mediana de 0,29; amplitude de 0,21 a 1,00); 6 das 15 crianças tornaram-se normocalciúricas no período C. Entretanto esta diminuição não foi estatisticamente significativa. A excreção urinária de PGE<sub>2</sub> aumentou significativamente de 0,06 ng/mg (amplitude de 0,01 a 0,45) no período A, para 0,21 ng/mg (amplitude de 0,02 a 1,93) no período B, diminuindo significativamente após o uso de indometacina. A excreção urinária de PGE-M aumentou significativamente de 0,3 ng/mg (amplitude de 0,03 a 13,50) no período A, para 14,96 ng/mg (amplitude de 0,26 a 25) no período B, diminuindo após o uso de indometacina para 7,88 (amplitude de 0,77 a 20,70), mas não significativamente. Entretanto os níveis de PGE<sub>2</sub> e PGE-M não se relacionaram significativamente com a calciúria nos 3 períodos do estudo.

Houve marcado estímulo das PGE<sub>2</sub> renal e sistêmica, hipercalciúria e aumento da excreção fracionada de sódio em razão da imobilização, embora esses dados não tenham tido poder de demonstrar uma relação causal direta entre PGE<sub>2</sub> e PGE-M urinárias e calciúria.

---

## SUMMARY

---

## SUMMARY

---

Prolonged immobilization is known to result in hypercalciuria, hypercalcemia and reduction in skeletal mass. The magnitude of bone loss varies with subject age and the extent of immobilization. Children who are immobilized for long periods of time have hypercalciuria, hyperphosphaturia, decreased urinary concentration capacity, nephrocalcinosis and/or urolithiasis. The pathogenesis of hypercalciuria, hypercalcemia and osteoporosis encountered in immobilized subjects remains controversial.

The relationship between increased renal prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) activity and the hypercalciuria associated with immobilization in children had not been previously studied. Urinary PGE<sub>2</sub> levels, as an index of renal PGE<sub>2</sub> synthesis, urinary levels of prostaglandin EM (PGE-M), as an index of systemic PGE<sub>2</sub> synthesis, urinary calcium excretion, fractional excretion of sodium, maximal urinary osmolality, serum creatinine, calcemia and serum potassium were studied in 15 otherwise healthy children, who were immobilized following orthopedic procedures, during 3 sequential periods: (A) on the first 3 days of immobilization; (B) after 4 days of immobilization, in the presence of hypercalciuria (Uca/Ucr > 0.2 mg/mg); (C) after 3 days of indomethacin therapy during hypercalciuria. The median of serum creatinine concentration was normal in all periods of the study. Hypercalcemia (serum calcium > 10.5 mg/dl) occurred in one patient (10.7 mg/dl) during period (A) and in 4 other patients during the study. There was a significant increase in the fractional excretion of sodium during immobilization, but it didn't decrease with indomethacin,

eventhough there was a significant correlation with urinary PGE<sub>2</sub> in this period. 46% of maximal urinary osmolality levels were less than 800 mOsm/l during period A and didn't vary significantly even with intranasal desmopressin. All patients developed hypercalciuria (Uca/Ucr, median of 0.29; range 0.21 to 1.00) during period (B); 6/15 children became normocalciuric during period C, but the decrease was not significant. Urinary PGE<sub>2</sub> increased from 0.06 ng/mg (range 0.01 to 0.45) during period A, to 0.21 ng/mg (range 0.02 to 1.93) during period B, decreasing during the use of indomethacin ( $p < 0,05$ ). Urinary PGE-M increased significantly from 0.3 ng/mg (range 0.03 to 13.5) during period A, to 14.96 ng/mg (range 0.26 to 25.00) during period B, decreasing to 7.88 (range 0.77 to 20.70), but not significantly, during the use of indomethacin. The prostaglandin levels were not related to calciuria during the 3 study periods.

This study demonstrates that, urinary PGE<sub>2</sub> and PGM; calciuria; fractional excretion of sodium increase during immobilization; however these data do not support a direct causative relationship between urinary PGE<sub>2</sub>, PGEM and calciuria.



---

## 1 - INTRODUÇÃO

---

# 1 - INTRODUÇÃO

---

## 1.1 - HISTÓRICO

Em 1941, Albright e colaboradores descreveram o caso de um menino de 14 anos que desenvolveu osteoporose, hipercalcemia e hipercalciúria, com diminuição da função renal após imobilização por fratura do fêmur direito. Esse caso foi apresentado pela primeira vez por Cope (um dos co-autores de Albright) no *XX Annual Meeting da Association for the Study of Internal Secretions*, em Atlantic City, em maio de 1941. O paciente era ativo até 2 meses antes da admissão no *Massachussetts General Hospital*, quando fraturou o colo do fêmur, no local em que havia um cisto, tendo o tratamento consistido de imobilização. Evoluiu com anorexia, vômitos e hematúria, sem etiologia aparente, e apresentou também dificuldade de concentrar urina e hipercalcemia. A hipótese diagnóstica foi de hiperparatireoidismo, pois o cálcio era de 14,6 mg% e o fósforo de 4,5 mg%. Foi submetido a duas explorações cirúrgicas das paratireóides, não tendo sido demonstradas anormalidades. Quatro meses depois, quando reiniciou a deambular, o cálcio urinário foi medido. Nessa ocasião apresentava hipercalciúria importante, embora com dieta de 591 mg de cálcio durante 3 dias. O diagnóstico de hiperparatireoidismo foi afastado (biópsia normal de paratireóide), tendo os níveis de cálcio chegado a 18,9 mg%. Colocado para deambular, o quadro clínico e laboratorial melhorou significativamente. A decisão de mobilização desse paciente, como forma de tratamento, foi de Howard, de Baltimore, que publicou em Editorial em 1942, um ano

após, sua experiência semelhante em crianças com poliomielite. Nesse Editorial, resumiu os conhecimentos sobre as conseqüências da imobilização em crianças até 1942. Referiu que, em 1940, durante uma epidemia de poliomielite, 10 de 11 crianças apresentaram hipercalcemia após imobilização.

Albright considerou esses casos como osteoporose de desuso, na qual ocorre diminuição da massa óssea e da atividade osteoblástica. A força e a pressão musculares provavelmente constituem estímulos necessários para manter a atividade osteoblástica. Concluiu que a imobilização de grande parte do esqueleto em adolescentes pode resultar em hipercalcemia e ser confundida com hiperparatireoidismo. Supôs que a hipercalcemia fosse causada pelo excesso de cálcio removido do osso e ofertado aos rins e que não fosse todo excretado. Ocorreria lesão renal por hipercalcemia, dificultando ainda mais a excreção desse eletrólito, com conseqüente elevação de seu nível sérico.

Ainda em 1941, Boyd referiu a presença de cálculos renais em 4 pacientes imobilizados (3 por poliomielite e 1 por fratura de fêmur). As hipóteses para a formação desse tipo de cálculos foram excesso de fosfato urinário, falta de adequada drenagem nos cálices renais e pelve motivada pelo decúbito, infecções urinárias e hipercalciúria (Carlson & Ockerblad, 1940; Boyd, 1941; Lassen, 1943). Flocks (1944) referiu uma prevalência de 5% de cálculos em pacientes imobilizados por fratura de coluna.

Joelson, em 1945, relatou que, num período de 7 meses, encontrou cálculos urinários em 31 pacientes imobilizados no *Crile General Hospital*, sendo 26 secundários a fratura. Analisou os cálculos desses pacientes e verificou que todos eram de cálcio: 70% de fosfato de cálcio e 30% de oxalato de cálcio.



Nesse mesmo ano, Howard e colaboradores publicaram uma revisão sobre pacientes convalescentes de fratura de fêmur, de tíbia e após osteotomia femoral, observando que, nessa situação de doença esquelética, litíase urinária é uma complicação freqüente. Reforçou suas idéias anteriores de que a perda de sais, removidos do osso durante períodos de imobilização, é fator importante na formação de cálculos. Demonstrou que a excreção de cálcio é sustentada, sendo pouco influenciada por dieta, administração de calciferol ou álcalis.

Em 1948, Deitrick e colaboradores realizaram detalhadas análises em 4 homens voluntários, engessados do umbigo ao joelho, submetidos a análise metabólica e fisiológica e mantidos com dieta constante antes, durante e depois de prolongado período de imobilização (6 a 7 semanas). Observaram aumento na excreção de nitrogênio uréico, com pico máximo na segunda e terceira semanas de imobilização. A excreção de cálcio urinário aumentou no segundo e terceiro dias de imobilização e atingiu seu nível máximo entre a quarta e quinta semanas. Hipercalcemia moderada ocorreu em 2 indivíduos. Houve também aumento na excreção de sódio e potássio. No período de recuperação, foi observada retenção de nitrogênio uréico, cálcio, fósforo, sódio e potássio.

Nas décadas de 40 e 50, muitos pacientes ficaram imobilizados devido a poliomielite ou por seqüela de acidentes na Segunda Guerra Mundial. Seguiram-se várias publicações de relatos de casos de pacientes imobilizados com hipercalcemia e cálculos (Joelson, 1945; Howard e colaboradores, 1945; Freeman, 1949; Dodd e colaboradores, 1950). Freeman (1949) revisou 700 jovens paraplégicos que haviam participado da guerra e demonstrou incidência de aproximadamente 30% de cálculos. Grande parte desses pacientes apre-

sentava osteomielite associada. Segundo o autor, o principal fator desencadeante desses cálculos seria a ausência de sustentação nos ossos longos dos membros inferiores, razão pela qual propôs a estimulação da deambulação precoce.

Em 1954, Holvorsen relatou um caso e publicou uma revisão sobre distúrbio metabólico em crianças imobilizadas, salientando que a imobilização, em um organismo em crescimento, determina marcada atrofia óssea e severa hipercalcemia, podendo ocorrer associação com nefropatia.

Dificuldade de pacientes imobilizados concentrarem urina já havia sido relatada por Albright (1941). Entretanto foi Daeschner (1955) quem descreveu mais detalhadamente 8 adolescentes, após fase aguda de poliomielite severa (de uma amostra de 250 paraplégicos), que desenvolveram a síndrome caracterizada por hipercalcemia, hipertensão, desequilíbrio hidreletrolítico com hipocalcemia e deficiência em concentrar a urina. O autor tenta justificar essa deficiência de concentração urinária como secundária a marcada hipercalcúria e hipercalcemia que levariam a um depósito de cálcio principalmente na alça de Henle e no túbulo contornado distal. Esse achado foi comprovado por Malek (1973) em pacientes com litíase. Poliúria e natriurese causariam aumento compensatório da produção de aldosterona adrenal. O hiperaldosteronismo secundário poderia ser o principal fator para hipocalcemia e hipertensão características dessa síndrome. A etiologia da poliúria não está ainda definida (Turner e colaboradores, 1979; Andrews e colaboradores, 1990).

Dunning & Plum (1957) sugeriram que, além do fator mecânico das forças musculares no osso, outros fatores neuro-humorais estariam envolvidos, pois nem sempre existe correlação entre grau e duração de paralisia e hipercalcúria nos pacientes com poliomielite.



## 1.2 - OSSO COMO FONTE DE CÁLCIO URINÁRIO

Hipercalciúria resultante da dissolução óssea ocorre em diferentes estados patológicos e difere, em alguns aspectos, da oriunda de outras etiologias. A hipercalciúria óssea caracteriza-se por calciúria de jejum elevada independentemente da dieta, e, se ocorrer reabsorção óssea, geralmente haverá excreção de hidroxiprolina na urina (Parfitt, 1984).

A imobilização é uma dessas situações e pode ocorrer a qualquer momento na vida de um indivíduo. Quando acontece, em 48 horas pode iniciar-se um processo de perda óssea, com resultante hipercalciúria e, menos freqüentemente, com hipercalcemia (Lutwak e colaboradores, 1969; Stewart e colaboradores, 1982; Bentur e colaboradores, 1987; Andrews & Rosenberg, 1990). Esta última é mais comum em indivíduos jovens (Berliner e colaboradores, 1972; Lawrence e colaboradores, 1973; Henke e colaboradores, 1975; Levine e colaboradores, 1975; Rosen e colaboradores, 1978; Conley e colaboradores, 1979; Dibble & Penney, 1983).

Considerando a fisiopatologia da hipercalciúria, é útil distinguir sua origem e seu mecanismo. Não valorizando ganhos transitórios ou perda de cálcio por líquidos corpóreos e tecidos moles, todo cálcio na urina deve originar-se do intestino ou do osso. Conseqüentemente, em todo paciente com hipercalciúria, o cálcio adicional deve resultar do aumento de sua absorção no trato gastrointestinal, ou de sua reabsorção óssea. Entretanto, uma diminuição da reabsorção tubular de cálcio poderia levar a hipercalciúria e a aumento secundário da absorção intestinal ou reabsorção óssea de cálcio (Parfitt, 1980). Portanto, hipercalciúria pode ser somente de dois tipos em relação à fonte (intestino ou osso), mas pode ser de três tipos com respeito aos mecanismos (absortiva intestinal, reabsortiva óssea e renal).

A hipercalciúria óssea pode ser pura ou mista. Na hipercalciúria pura, devida somente à perda de cálcio no osso, a absorção intestinal de cálcio é normal ou reduzida. Isso acontece nos casos de reabsorção óssea primária, como na imobilização.

Na hipercalciúria mista, a absorção intestinal está aumentada, mas não o suficiente para ser responsável por toda a excreção de cálcio. Ocorre nos casos de redução primária de absorção tubular de cálcio, havendo estímulo à reabsorção de cálcio intestinal e ósseo secundária à hipocalcemia, ou em doenças com aumento de absorção cálcica independente, no intestino e osso, como no hiperparatireoidismo primário ou na intoxicação por vitamina D (Parfitt, 1980).

No quadro 1 encontram-se as causas de hipercalciúria óssea de acordo com a absorção intestinal de cálcio.

#### QUADRO 1

CAUSAS DE HIPERCALCIÚRIA ÓSSEA DE ACORDO COM O ESTADO DE ABSORÇÃO  
INTESTINAL DE CÁLCIO DETERMINADO PELO BALANÇO DE CÁLCIO

HIPERCALCIÚRIA ÓSSEA PURA
– hipertireoidismo
– síndrome de Cushing ou uso de corticóide
– imobilização
– doença de Paget
– reabsorção óssea anormal em neoplasias não paratireóideas
– acidose tubular renal e outras doenças com acidose metabólica
– síndrome de Bartter
HIPERCALCIÚRIA ÓSSEA MISTA
– depleção de fosfato e outros tipos de osteomalácia hiperabsortiva
– gravidez
– acromegalia ou administração de hormônio de crescimento
– intoxicação por vitamina D
– hiperparatireoidismo primário
– hipercalciúria idiopática com doença óssea



A hipercalcúria secundária à imobilização é de causa óssea pura, isto é, a absorção intestinal de cálcio é normal ou está diminuída. A absorção de cálcio intestinal é reduzida devido à supressão da secreção de paratormônio (PTH) e à redução da síntese de calcitriol (Parfitt, 1980a).

A reabsorção óssea normal ocorre pelas necessidades estruturais e homeostáticas do osso, substituindo osso velho por novo. O osso é sujeito a contínua remoção e deposição de tecido. Ocorre a reabsorção de tecido preexistente, resultando em alterações na forma durante o crescimento, e aumentando em diâmetro durante a vida. Esse processo é sujeito a influências locais e sistêmicas e dá condições à adaptação funcional do osso aos mecanismos de estímulo e de resposta do tecido ósseo à demanda homeostática de cálcio e fosfato (Martin, 1983). Ao contrário, a reabsorção óssea patológica não serve a nenhum propósito estrutural; as células removem indiscriminadamente tanto osso velho como novo.

O destino do cálcio liberado do osso é ser redepositado no esqueleto. O conteúdo não redepositado é adicionado ao fluido extracelular, em parte eliminado pela urina e em parte excretado pelo intestino e pele (Chu e colaboradores, 1979). Se houver hiperfosfatemia, podem ocorrer calcificações metastáticas em tecidos moles, como se verifica em pacientes com paraplegia (Claus-Walker e colaboradores, 1975) ou com insuficiência renal crônica (Milliner e colaboradores, 1990).

Portanto o excesso de cálcio é eliminado pelos rins, e processos como eliminação do cálcio pelas fezes e suor tentam reduzir a magnitude da hipercalcúria (Chu e colaboradores, 1979).



### 1.2.1 - Relação entre Hiper calciúria e Hiper calcemia na Hiper calciúria de Causa Óssea

Do ponto de vista da fisiologia renal, poder-se-ia apontar hiper calcemia como causa de hiper calciúria. Entretanto isso não é totalmente verdadeiro. Como a reabsorção óssea está aumentada, a hiper calciúria pode resultar dessa situação, independentemente do nível de cálcio (Parfitt, 1984). Havendo sobrecarga de cálcio, a calciúria dependerá da taxa de filtração glomerular e da reabsorção tubular, independentemente do cálcio plasmático. Avaliando por este ângulo, apesar de hiper calciúria e hiper calcemia quase sempre ocorrerem juntas, são conseqüências parcialmente independentes do aumento da reabsorção óssea (Parfitt, 1979). Isto é, para uma dada sobrecarga de cálcio, ocorre uma conseqüente elevação de sua excreção na urina. Se houver decréscimo na taxa de filtração glomerular ou aumento na reabsorção tubular de cálcio, haverá elevação do nível de cálcio plasmático. A hiper calcemia inibe diretamente a reabsorção de cálcio no ramo espesso ascendente da alça de Henle (Rouse & Suky, 1990). Se a taxa de filtração glomerular for normal e a reabsorção tubular de cálcio reduzida, verificar-se-á aumento da excreção urinária de cálcio, que tenderá a normalizar a calcemia (Levi e colaboradores, 1983).

### 1.2.2 - Balanço do Cálcio na Imobilização

O balanço de cálcio e seu *turnover* radioativo estudados em pacientes com imobilização aguda evidenciaram índice de formação óssea normal ou até duas vezes acima do normal, e índice de reabsorção óssea 2 a 3 vezes superior ao normal. Existe mais aumento de reabsorção do que de formação óssea, caracterizando um balanço negativo. Em pacientes imobilizados crôni-

cos, o balanço do cálcio tende a ficar em equilíbrio. Tais observações indicam claramente que a ausência de estresse mecânico não reduz por si só a atividade de formação óssea e que um aumento primário de reabsorção óssea seria responsável pelo desencadeamento da osteoporose de desuso (Heaney, 1962; Kaplan e colaboradores, 1978).

A calciúria começa a aumentar 2 dias após o confinamento na cama. O cálcio iônico plasmático eleva-se para um nível de 0,2 mmol/l acima da linha basal em 6 dias, depois declina a um platô de 0,1 mmol/l acima do basal, porém a calciúria continua aumentando (Heath e colaboradores, 1972).

O conteúdo do osso calcâneo diminui significativa e progressivamente durante um período de repouso, com um declínio de 1% por semana. Em contraste, o conteúdo mineral do osso radial, menos sujeito à sustentação, mostra poucas alterações em muitos meses (Deitrick e colaboradores, 1948; Hulley e colaboradores, 1971). Achados similares foram vistos em macacos em imobilização, os quais, aos 6 meses, tiveram em média perda mineral de 28% na vértebra esponjosa, de 18% na tíbia proximal e de somente 2% no meio da haste tibial, não havendo alterações detectáveis em qualquer local do rádio ou da ulna (Cann e colaboradores, 1980). As alterações no balanço de cálcio são similares nos diferentes pacientes, mas há considerável variação individual com relação à perda mineral no calcâneo. A hipercalciúria de repouso não é prevenida por exercícios vigorosos em posição supina; entretanto, com 3 horas diárias de posição em pé, sem exercícios, o cálcio urinário diminui lentamente, o que indica que a perda do cálcio não resulta de ausência de atividade, mas é secundária a um aumento da reabsorção óssea pela ausência de suporte de peso (Issekutz e colaboradores, 1966).



Compressão longitudinal do corpo tem sido geralmente inefetiva (Issekutz e colaboradores, 1966; Hantman e colaboradores, 1973), mas o efeito do suporte de peso é parcialmente obtido por oscilação da cama com um arco de 25°, uma vez a cada 2 minutos. Essa manobra reduz a perda de cálcio pela metade (Whedon e colaboradores, 1949; Wise & Pattee, 1954).

Após o término da imobilização no leito, o cálcio urinário cai a níveis basais em 2 semanas, e o balanço de cálcio fica positivo em 4 semanas (Deitrick e colaboradores, 1948; Donaldson e colaboradores, 1970; Hulley e colaboradores, 1971). Há aumento mineral do calcâneo num índice superior ao do declínio, até o déficit ficar superado, e valores pré-reposo estabelecidos (Hulley e colaboradores, 1971).

### *1.2.3 - Causas de Hipercaleiúria Secundária à Imobilização*

Várias condições associadas com o repouso no leito podem causar hipercaleiúria (Bergstron, 1978), entre as quais se incluem imobilização terapêutica para cirurgia de coluna (Rose, 1966; Millard e colaboradores, 1970), poliomielite e outras causas não traumáticas de paralisia muscular extensa (Whedon & Shorr, 1957; Plum, 1962; Heaney, 1962), lesão da medula levando a paraplegia (Claus-Walker e Halstead, 1981) e, principalmente, fraturas de membros inferiores (Rosen e colaboradores, 1978; Conley e colaboradores, 1979), além de imobilização por queimaduras extensas (Klein e colaboradores, 1993).

Em muitos aspectos o efeito hipogravitacional dos vôos espaciais se assemelha ao repouso no leito (Luttwak e colaboradores, 1969; Wronski & Morey, 1983; Whedon, 1984; Rambaut & Goode, 1985; Alexandre e colabora-

dores, 1986; Whitson e colaboradores, 1993). Valores individuais de cálcio urinário, balanço de cálcio e conteúdo mineral do calcâneo são semelhantes aos observados durante repouso no leito em pacientes da mesma idade. Há menos evidência de má absorção de cálcio durante uma viagem espacial do que no repouso no leito, portanto a hipercalciúria contribui relativamente mais para o balanço negativo do cálcio. Entretanto são poucos os indivíduos estudados (Alexandre e colaboradores, 1986).

Em ratos, a formação óssea é completamente suspensa durante um vôo espacial, mas volta ao normal após o retorno às atividades habituais (Morey & Baylink, 1978; Spengler e colaboradores, 1983). Tais observações corroboram o efeito do repouso na função osteoblástica no homem.

### **1.3 - ETIOLOGIA DA OSTEOPENIA DE DESUSO**

A imobilização pode acarretar profundos efeitos na integridade óssea. As partes do esqueleto humano sujeitas à perda de massa por desuso e o conseqüente estado de osteopenia são referidos como osteoporose de desuso (Stout, 1982).

Existem alguns modelos experimentais para estudar osteopenia relacionada à imobilização. Um deles é imobilização produzida por tenotomia, no qual é demonstrado um aumento do número de osteoclastos nas superfícies de reabsorção e formação ósseas. Essa combinação de resposta celular produz diminuição de 50% do osso trabecular metafisial da tíbia, em 10 dias pós-imobilização. Dados cinéticos, histológicos e bioquímicos sugerem que a

duração da fase reabsortiva do ciclo de remodelamento é prolongada (Klein e colaboradores, 1962).

Vários hormônios circulantes estão envolvidos nesse processo de estimular ou inibir a reabsorção óssea, e vários fatores têm sido identificados como potenciais agentes locais de reabsorção óssea (quadro 2).

**QUADRO 2**  
FATORES QUE INFLUENCIAM A LIBERAÇÃO MINERAL ÓSSEA

CIRCULANTES
<i>Promotores</i>
paratormônio (PTH)
1,25-diidroxivitamina D3
tiroxina
<i>Inibidores</i>
calcitonina
glicocorticóides
LOCAIS
prostaglandinas
linfocinas

Fonte: adaptado de Martin, 1993

Os processos de formação e reabsorção ósseas necessitam ser balanceados para que a integridade estrutural do esqueleto seja mantida. Isso depende da função dos osteoblastos, osteócitos e osteoclastos. Hormônios e fatores que estimulam a reabsorção de osso aumentam o número e/ou a atividade dos osteoclastos. As ações promotoras e inibidoras desses hormônios e desses fatores envolvidos na reabsorção óssea durante a imobilização serão revisadas a seguir.



### 1.3.1 - Promotores Circulantes da Reabsorção Óssea

- Paratormônio

O paratormônio (PTH) produz um rápido aumento tanto no número como na atividade dos osteoclastos e responde pela concentração sérica de cálcio. Baixas concentrações séricas de cálcio estimulam sua secreção pelas paratireóides, e altas concentrações inibem-na.

O PTH estimula a secreção de uma enzima proteolítica que poderia levar a um aumento tanto da atividade da collagenase (Sakamoto e colaboradores, 1975) como da atividade e do número dos osteoclastos no osso (Holtrop e colaboradores, 1974).

Durante o processo de osteopenia da imobilização, com a liberação de cálcio do osso, há supressão do PTH, com ou sem hipercalcemia (Chantraine e colaboradores, 1979; Vaziri e colaboradores, 1994).

- Vitamina D

A vitamina D tem ação direta no aumento da absorção do cálcio intestinal. Seu complexo ativo é o calcitriol (1,25-diidroxitamina D3), potente estimulador da reabsorção óssea, apesar de o efeito fisiológico primário ser o de promover crescimento e mineralização. O calcitriol tem também um efeito supressivo sobre a liberação do PTH (Stern, 1981).

Nos estados de toxicidade por vitamina D, ocorre hipercalcemia, e a análise histológica óssea mostra alterações reabsortivas. Assim como o PTH, a vitamina D aumenta o número de osteoclastos (Martin, 1983).

Na imobilização, como ocorre liberação do cálcio do osso, há uma queda dos níveis de calcitriol plasmático (Stewart, 1982; Vaziri e colaboradores, 1994). Portanto, como o PTH, a vitamina D não está envolvida na reabsorção óssea durante imobilização.

- Tiroxina

Tiroxina e triiodotironina podem produzir estimulação direta de reabsorção óssea em cultura (Mundy e colaboradores, 1976). O estado de tireotoxicidade causa um aumento do *turnover* ósseo no homem, situação que normalmente se manifesta por hipercalcemia clínica. A histologia óssea desses pacientes mostra osteíte fibrosa, a qual é indistinguível de lesão de hiperparatireoidismo. Não se sabe em que extensão a tiroxina contribui para o processo patológico na reabsorção óssea e liberação do cálcio extracelular (Martin, 1983). Apesar de não ter sido reconhecido um papel do PTH e do hormônio tireóideo na reabsorção óssea de imobilização, estudo controlado indica que a osteoporose da imobilização depende da presença das glândulas paratireóide e tireóide. Isto foi demonstrado em cães paratireoidectomizados ou tireoidectomizados, submetidos à imobilização, comparados com cães normais. A osteoporose só ocorreu nos animais intactos (Burkhart e colaboradores, 1967).

### 1.3.2 - Inibidores Circulantes da Reabsorção Óssea

- Calcitonina

A calcitonina é um hormônio hipocalcemiante com ação muito rápida, produzido pelas células C da glândula tireóide (Pearce & Carvalheira, 1967). *In vitro*, há evidência de que a calcitonina realize inibição direta na reabsorção

óssea nos osteoclastos (Fridman & Raisz, 1965). Estudos *in vivo* confirmam esses achados: a calcitonina inibe o fluxo de cálcio no osso, mais do que promove sua deposição (Johnston & Deiss, 1966; Robinson e colaboradores 1967).

O aumento da reabsorção óssea no imobilizado não se deve à deficiência de calcitonina, pois o nível sanguíneo mostra-se elevado nos primeiros meses (Chantraine e colaboradores, 1979). A calcitonina tem sido utilizada no tratamento da osteoporose de imobilizados (Hantman e colaboradores, 1973. Rosen, 1978).

A calcitonina pode estar aumentada em pacientes com grave osteoporose do desuso, como no caso dos quadriplégicos, em resposta compensatória ao efluxo do cálcio do esqueleto. O nível elevado de calcitonina endógena pode auxiliar a reduzir o índice de reabsorção óssea e prevenir hipercalemia (Vaziri e colaboradores, 1994).

A calcitonina tem sido usada no tratamento da hipercalemia severa em pacientes imobilizados (Rosen e colaboradores, 1978).

- Glicocorticóides

Os glicocorticóides têm se mostrado inibidores da reabsorção óssea estimulada por PTH, *in vitro*, mas os achados ainda são controversos. Eles podem inibir diretamente a formação óssea ou mesmo estimular sua reabsorção (Martin, 1983). Não têm papel demonstrado nas alterações ósseas secundárias à imobilização, inclusive tem sido relatada diminuição de excreção urinária de 17-cetoesteróide (Deitrick e colaboradores, 1948) e de 17-hidroxiesteróide em estados hipogravitacionais (Lutwak e colaboradores, 1969).



### 1.3.3 - Promotores Locais da Reabsorção Óssea

- Prostaglandinas

Os produtos da ciclooxigenase, prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) e prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), são potentes estimuladores da reabsorção óssea *in vitro* e *in vivo*. Os primeiros trabalhos experimentais mostraram que as prostaglandinas são potentes mediadores da reabsorção óssea (Klein & Raisz, 1970). Thompson & Rodan (1988), com o objetivo de estudar o papel das prostaglandinas na perda óssea durante imobilização, utilizaram ratos tenotomizados como modelo experimental. O grupo de estudo recebeu indometacina e o grupo-controle recebeu placebo. Os parâmetros de reabsorção e formação ósseas foram quantificados por métodos histológicos. No grupo-controle, em 30 horas pós-cirurgia, houve aumento do número de osteoclastos e da superfície de reabsorção superior a 2 vezes o normal. Em 240 horas, houve redução de 50% do volume trabecular ósseo. Entretanto, no grupo que utilizou indometacina, nenhuma modificação significativa ocorreu. A tenotomia também causou diminuição da percentagem da superfície óssea marcada por calceína, indicando diminuição da formação óssea que baixou de 15% para 6,5%. Essas diferenças foram encontradas também nos ratos que receberam indometacina. Como conclusão, os autores demonstraram que a indometacina foi efetiva em alterar a reabsorção óssea em ratos submetidos a tenotomia unilateral, mas que a formação óssea não foi afetada.

As prostaglandinas estão aumentadas em diversas situações de reabsorção óssea, como: osteomielite crônica, neoplasias e locais de implantes ósseos cirúrgicos. Em trabalhos experimentais tem sido observado que infusão aguda de prostaglandinas causa liberação imediata de cálcio dos ossos, com hipercalcemia transitória (Franklin & Tashjian, 1975).

Em revisão sobre prostaglandinas no osso *in vivo*, Martin (1983) e Norrdin e colaboradores (1990) observam que as prostaglandinas E<sub>1</sub> e E<sub>2</sub> são as que têm maior atividade no osso. Em modelo animal de osteopenia de desuso localizada, foi constatada elevação das prostaglandinas no local da perda óssea e demonstrado que seus inibidores protegem parcialmente contra a exagerada reabsorção (Thompson & Rodan, 1988).

Dekel e colaboradores (1981) observaram liberação de prostaglandinas E e F do osso e músculo após fratura. Foi um trabalho experimental realizado em tibia de coelhos após fratura e colocação de pino, comparados com controles normais. Os animais ficavam em tração não rígida. Após o 3º dia de imobilização, aumentavam significativamente as prostaglandinas E do osso e músculo (medidas em lavado), comparadas com as dos controles. Elas seriam responsáveis pelo início de proliferação osteogênica, além de estimular a vasodilatação local e reabsorção óssea.

As prostaglandinas estimulam tanto os osteoclastos como os osteoblastos. Inclusive existem relatos da formação de hiperostose em recém-nascidos que receberam PGE<sub>1</sub> para tratamento de doença cardíaca cianótica congênita (Ueda e colaboradores, 1980).

- Linfocinas

As citocinas são transmissores essenciais na comunicação célula-célula em muitos processos fisiológicos ou patológicos.

Elas modulam ou mediam muitos processos biológicos essenciais, primariamente aqueles referentes a crescimento e diferenciação celular. Está bem estabelecido que os monócitos e os macrófagos teciduais têm papel importante na regulação de várias funções celulares, simplesmente por sintetizarem as citocinas (Le & Vilcek, 1987).



A atividade de linfocinas na estimulação da reabsorção óssea é comprovada *in vitro*, parecendo ser mediada por prostaglandinas (Gowen & Mundy, 1986). Esse mecanismo tem sido considerado nos pacientes com síndrome paraneoplásica que desenvolvem hipercalcemia (Norrdin e colaboradores, 1990).

Nos pacientes com hipercalcúria de jejum, foi relatada diminuição de massa óssea (Heilberg e colaboradores, 1994; Perrone e colaboradores, 1994; Weisinger, 1996), existindo estudos que demonstram o envolvimento da interleucina 1 nessa reabsorção óssea (Weisinger e colaboradores, 1996; Pacifici e colaboradores, 1990). No entanto não foram verificados trabalhos que evidenciem a relação entre linfocinas e reabsorção óssea durante imobilização.

#### **1.4 - PROSTAGLANDINAS E DOENÇAS RENAIS**

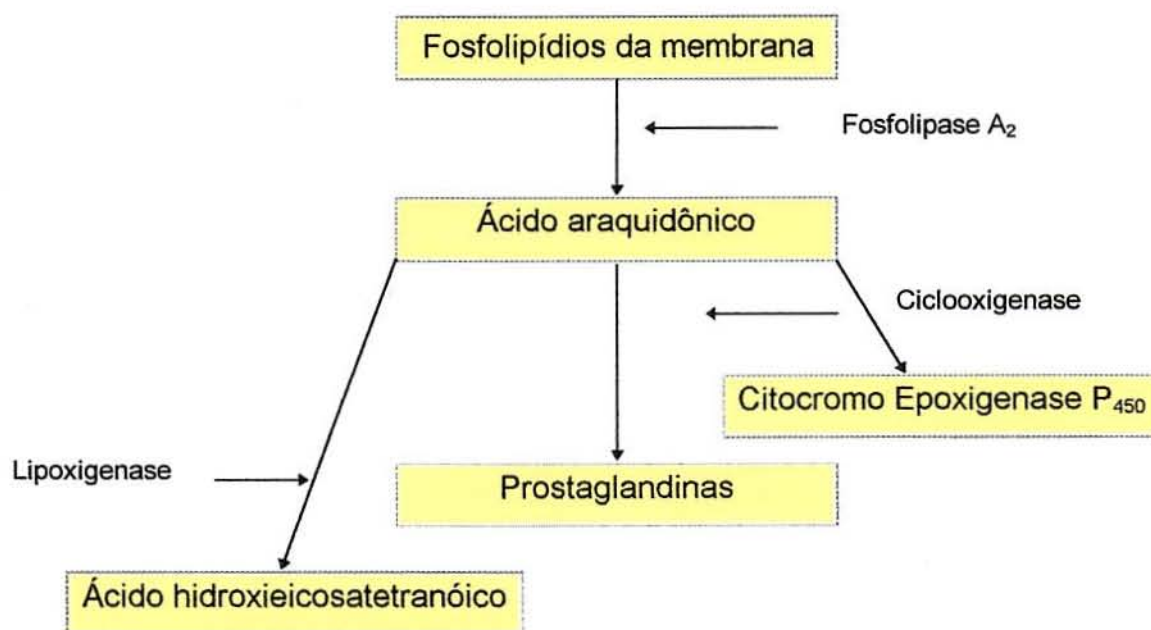
Há uma série de prostaglandinas conhecidas, cada uma com função e origem em um tecido específico. Os prostanóides (prostaglandinas e tromboxane) não são estocados em nenhum tecido, mas são gerados “de novo” a cada variação do estímulo, sendo considerados autacóides, isto é, substâncias que têm ação predominante no seu local de formação (Schlondorff, 1986). Uma vez liberados, são rapidamente inativados devido à instabilidade química, ou metabolizados por enzimas (Frölich e colaboradores, 1975; Anggard & Oliw, 1981; Catella e colaboradores, 1986).

Como os diferentes segmentos do néfron são estruturas com funções altamente especializadas, a síntese e a função das várias prostaglandinas são consideradas separadamente em cada segmento (Schlondorff & Ardaillou, 1986).

### 1.4.1 - Síntese e Função dos Prostanóides Renais

As prostaglandinas são originadas do ácido araquidônico e apresentam um esqueleto de ácido prostanóico. O termo eicosanóides tem sido sugerido para os compostos que se originam dos ácidos C<sub>20</sub> não-saturados (Änggard & Oliw, 1981) e dos prostanóides em razão da estrutura de ácido prostanóico.

O ácido araquidônico é liberado dos fosfolipídios de membrana sob ativação das fosfolipases e podem ser convertido em prostaglandinas pela ação da ciclooxygenase (Figura 1).



Fonte: adaptado de Levenson (1981) e Schlondorff (1986)

**Fig. 1 - Esquema do metabolismo do ácido araquidônico no rim**

A liberação do ácido araquidônico ocorre pela ativação de fosfolipases em resposta a uma variedade de estímulos *in vitro* e *in vivo*, como (Levenson e colaboradores, 1982; Schlondorff, 1986; Seyberth e colaboradores, 1991):

- cálcio
- angiotensina II
- vasopressina
- catecolaminas
- bradicininas
- fator de ativação plaquetária
- endotelina
- trombina
- interleucina
- fator de necrose tumoral
- inibidor da enzima de conversão
- furosemida
- hiperosmolalidade
- alterações agudas no fluxo urinário
- manipulação mecânica

A síntese prostanóide no rim ocorre em locais específicos e não está uniformemente presente no néfron (Schlondorff, 1986a). Os principais sítios são artérias, arteríolas e glomérulos. O túbulo proximal e a alça de Henle sintetizam pouco prostanóide; é nesse segmento que ocorre a conversão a derivado da epoxigenase (Schlondorff & Ardaillou, 1986). Grandes quantidades de PGE<sub>2</sub> e menos de PGF<sub>2</sub>α são produzidas por células do túbulo coletor e células intersticiais medulares (Bonvalet e colaboradores, 1987). Estudos demonstraram que a alça de Henle pode ser o maior local de ação dos prostanóides



urinários. As prostaglandinas têm sido implicadas na regulação de uma grande variedade de funções, desde efeitos vasomotores ao nível de arteríolas aferente-eferente, glomérulos e função de transporte ao nível de túbulo coletor (Schlondorff, 1986). O quadro 3 sumariza os principais locais da síntese prostanóide e sua ação.

**QUADRO 3**  
PRINCIPAIS LOCAIS DA SÍNTESE PROSTANÓIDE E SUA AÇÃO

LOCAL	PROSTANÓIDE	FUNÇÃO
Endotélio vascular	PGI <sub>2</sub>	Vasodilatação e desagregação plaquetária
Glomérulo	PGI <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub>	Manutenção da filtração glomerular
	TXA <sub>2</sub>	Liberação de renina, diminuição da filtração glomerular durante processo inflamatório e imunológico
Túbulo coletor	PGE <sub>2</sub>	Aumento da excreção de NaCl, Ca <sup>++</sup> e H <sub>2</sub> O, antagonista da vasopressina
Células intersticiais medulares	PGE <sub>2</sub>	Vasodilatação e aumento da excreção de Cl

Fonte: adaptado Lote (1974) e Seyberth e colaboradores (1991)

#### 1.4.2 - Papel Fisiopatológico dos Prostanóides nas Doenças Renais

Os prostanóides têm papel na fisiopatologia de diversas doenças renais, como está indicado no quadro 4.

#### QUADRO 4

DOENÇAS RENAIS EM CUJAS ETIOLOGIAS OS PROSTANÓIDES ESTÃO IMPLICADOS

Síndrome hemolítico-urêmica e vasculites
Glomerulopatias
Rejeição de transplante renal
Nefropatia diabética
Doenças tubulares – síndrome de Bartter
Síndrome de hiperprostaglandina E
Hipercalciúria
Diabete insípido nefrogênico
Uropatia obstrutiva

Fonte: Seyberth e colaboradores (1991)

De interesse para esta introdução, abordaremos as principais patologias em que as prostaglandinas estão envolvidas no manejo tubular de água e eletrólitos, como: síndrome de Bartter, síndrome de hiperprostaglandina E, hipercalciúria, diabete insípido nefrogênico e uropatia obstrutiva.

- Síndrome de Bartter

É uma síndrome secundária à hiperplasia do aparelho justaglomerular, caracterizada por hipocalcemia, alcalose metabólica, hipocloremia, hiperreninemia com níveis pressóricos normais, hiperaldosteronismo, alta excreção de PGE<sub>2</sub> urinária (Bartter e colaboradores, 1962; Gill e colaboradores, 1976). Os sintomas são de poliúria, desidratação e déficit no desenvolvimento.

A causa primária de síndrome de Bartter ainda não está determinada. O aumento da excreção de PGE<sub>2</sub>, sem elevação concomitante dos outros prostanóides, é um achado consistente nos portadores dessa síndrome. Prostaglandinas, no mínimo, exacerbam os sintomas clínicos porque podem ser responsáveis pela resistência à ação vasopressora da angiotensina II, pela perda renal de sódio, potássio e cloro, além do defeito da concentração urinária (Gullner e colaboradores 1979; Seyberth e colaboradores, 1987). Existe

uma resposta terapêutica ao uso de inibidores das prostaglandinas com correção das anormalidades metabólicas (Gill e colaboradores, 1976; Bowden e colaboradores, 1978).

- Síndrome de Hiperprostaglandina E

A expressão síndrome de hiperprostaglandina E (SHPGE) foi introduzida para designar uma complexa alteração tubular congênita. É uma variante da síndrome de Bartter, na qual ocorre hipercalciúria, nefrocalcinose e osteopenia (Leonhardt e colaboradores, 1992b).

A maioria dos achados clínicos e bioquímicos da SHPGE pode ser explicada pelo aumento da formação renal e sistêmica de  $PGE_2$  (Seyberth e colaboradores, 1985). Além disso, há uma melhora significativa da SHPGE após longo prazo de administração de inibidor da ciclooxigenase, sem outro tratamento adicional, enfatizando que o principal papel patogênico é o aumento primário de  $PGE_2$ . Hipercalciúria e defeito de concentração renal são significativamente melhor tratados se a terapia com inibidor de ciclooxigenase for a longo prazo, entretanto não melhoram completamente. Portanto, eventos adicionais devem também participar na patogênese da doença.

- Hipercalciúria

Experimentos e achados clínicos sugerem que as prostaglandinas podem ter importante papel no manejo do cálcio renal. O rim é órgão crucial na regulação de cálcio e fósforo. A reabsorção tubular de cálcio impede a excreção da grande quantidade de cálcio filtrado no glomérulo. Aproximadamente 60% do cálcio filtrado é reabsorvido no túbulo proximal, associado ao transporte de sódio e potássio, em movimento passivo. No túbulo distal, o cálcio é reabsorvido no ramo espesso da alça de Henle. É o cálcio reabsorvido nesse segmento que determina a calciúria. Investigações da ação das prostaglandi-



nas renais indicam seu efeito modulador da reabsorção de cálcio e sódio nos túbulos renais (Lote, 1974). Na clínica, observa-se uma diminuição significativa da calciúria com o uso de inibidores das prostaglandinas em síndromes tubulares (Gill e colaboradores, 1976; Leonhardt e colaboradores, 1992) ou na hipercalciúria idiopática (Buck e colaboradores, 1983). Entretanto Filipponi e colaboradores (1988) referem que as prostaglandinas influenciam o metabolismo mineral em vários níveis: na síntese do calcitriol, na regulação de reabsorção óssea e na excreção de cálcio a nível do túbulo renal. Especulam que o efeito anti-hipercalciúrico observado nos pacientes em uso de inibidores das prostaglandinas possa ser resultado da inibição da síntese de prostaglandinas em vários órgãos e que provavelmente uma diminuição de calciúria possa resultar da inibição da estimulação da reabsorção óssea.

- Diabete Insípido Nefrogênico

As prostaglandinas agem como moduladores de *feedback* negativo na ação do hormônio antidiurético no rim. As PGE<sub>1</sub> e PGE<sub>2</sub> antagonizam o efeito antidiurético da vasopressina *in vitro* e *in vivo* (Beck, 1981). As prostaglandinas interferem nos mecanismos de concentração renal pelo aumento do fluxo sangüíneo justamedular e na cortical profunda. Além disso, estimulam a natriurese (Stokes, 1977) e diminuem o acúmulo de uréia na medula, com conseqüente redução do gradiente osmótico requerido para reabsorção de água (Schlondorff, 1986).

A concentração medular de sódio aumenta após inibição da síntese das prostaglandinas (Stokes, 1977). Portanto, os efeitos das prostaglandinas poderiam ser independentes da vasopressina. Entretanto os níveis de prostaglandinas urinárias estão elevados no diabete insípido nefrogênico, e tanto diurese como excreção urinária de PGE<sub>2</sub> podem ser efetivamente reduzidas pela administração de indometacina na dose de 2 mg/kg/dia (Libber e colaboradores, 1986).

- Uropatia Obstrutiva

Na uropatia obstrutiva, dois aspectos têm sido correlacionados com o metabolismo prostanóide renal (Klahr, 1983; Kauker & Zawada, 1992): 1) o mecanismo vasoconstritor, que determina aumento da resistência pré e pós-glomerular, com redução da taxa de filtração glomerular; 2) a poliúria pós-obstrutiva.

Após obstrução urinária, observa-se marcada diminuição da taxa de filtração glomerular, relacionando-se com aumento da pressão ureteral transmitida ao interstício, da atividade das catecolaminas, da angiotensina II e do TXA<sub>2</sub>, todos potentes vasoconstritores (Klotman e colaboradores, 1986).

Durante a fase pós-obstrutiva, as PGE<sub>2</sub> oriundas da medula renal parecem ser responsáveis por acentuada poliúria. Ocorre diminuição da reabsorção de sódio no ramo ascendente da alça de Henle e, pela interação com o efeito hidrosmótico da vasopressina a nível de adenilciclase tubular, há uma diminuição da reabsorção da água livre, a qual é agravada pela redução do gradiente osmótico entre o túbulo e o interstício medular. Este gradiente é relacionado com o efeito vasodilatador das prostaglandinas (Klahr, 1983; Fradet e colaboradores, 1988).

Em resumo, já está estabelecido que as prostaglandinas participam do processo de reabsorção óssea da imobilização, isto é, da osteoporose de desuso. As alterações renais, como hipercalciúria e déficit de concentração urinária que ocorrem durante esse processo são reconhecidas. Entretanto, apesar de as prostaglandinas participarem dos mecanismos de reabsorção hídrica, da natriurese e da hipercalciúria numa série de patologias renais, não foram encontradas publicações vinculando-as às conseqüências renais secundárias à imobilização.



## 1.5 - JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A imobilização é um estado que ocorre em diversas patologias, sendo as causas ortopédicas freqüentes na infância.

Quando um indivíduo sofre um acidente ou é submetido a cirurgia ortopédica e fica sem estresse mecânico em ossos de sustentação, muitas alterações fisiológicas ocorrem, como: atrofia muscular, desmineralização óssea, hipercalcemia, hipercalciúria e diminuição da capacidade de concentração urinárias. Entretanto os mecanismos que desencadeiam a reabsorção óssea e que mantêm as alterações renais ainda não estão completamente esclarecidos.

As prostaglandinas, principalmente a  $E_2$ , são conhecidas por influenciarem o metabolismo mineral em vários níveis, desde a regulação da reabsorção óssea até a promoção da excreção de cálcio a nível tubular renal.

Com base nessas premissas foi proposta a presente pesquisa para estudar a excreção urinária das prostaglandinas  $E_2$  (renal e sistêmica) e sua relação com hipercalciúria induzida pela imobilização aguda em crianças.

Nossa justificativa para este estudo seria avançar no conhecimento da fisiopatologia das alterações renais conseqüentes à imobilização. Foi escolhida uma população pediátrica porque, durante a fase de crescimento, o *turnover* do cálcio no osso é mais intenso.

## 1.6 - HIPÓTESE

As prostaglandinas  $E_2$  estão associadas a hipercalciúria em crianças agudamente imobilizadas.

## 1.7 - OBJETIVOS

### 1.7.1 - Objetivo Geral

Estudar a excreção urinária de prostaglandina  $E_2$  e seu metabólito PGE-M e correlacioná-los com a calciúria em crianças com imobilização aguda por fratura ou cirurgia ortopédica.

### 1.7.2 - Objetivos Específicos

Avaliar esses pacientes num momento inicial, durante o desenvolvimento de hipercalciúria e após intervenção com indometacina, com o objetivo de determinar:

- excreção urinária de  $PGE_2$  como índice de sua síntese renal;
- excreção urinária de PGE-M, como índice de síntese sistêmica de  $PGE_2$ ;
- excreção urinária de cálcio;
- excreção fracionada de sódio e sua correlação com os níveis de  $PGE_2$  urinária e calciúria;
- osmolalidade como capacidade de concentração urinária e sua correlação com os níveis de  $PGE_2$  urinária e calciúria;
- creatinina sérica como índice de função renal;
- calcemia e sua correlação com os níveis de  $PGE_2$  e PGE-M urinárias, creatinina e capacidade de concentração urinária;
- níveis de potássio sérico e sua correlação com níveis de  $PGE_2$  e com a capacidade de concentração urinária.

---

## **2 - CASUÍSTICA E MÉTODO**

---



## 2 - CASUÍSTICA E MÉTODO

---

### 2.1 - DELINEAMENTO DO ESTUDO

O delineamento de estudo é de um experimento não-controlado, com o objetivo de avaliar a atividade das prostaglandinas em crianças imobilizadas e sua relação com a hipercalcúria observada nessa situação.

### 2.2 - VARIÁVEIS ESTUDADAS

#### 2.2.1 - Principais:

- prostaglandinas urinárias (PGE<sub>2</sub> e PGE-M)
- calciúria

#### 2.2.2 - Outras Variáveis:

- excreção fracionada de sódio
- osmolalidade urinária em jejum e após acetato de desmopressina (dDAVP)
- função renal
- calcemia
- potássio sérico

#### 2.2.3 - Exposição:

- à imobilização aguda

#### 2.2.4 - *Intervenção:*

- indometacina na dose de 3 mg/kg/dia, durante 3 dias, com o objetivo de inibir as prostaglandinas

#### 2.2.5 - *Desfecho:*

- apresentar hipercalciúria associada ao aumento das prostaglandinas urinárias

### 2.3 - AMOSTRA

#### 2.3.1 - *Crítérios de Inclusão*

Para ser incluído no estudo, o paciente deveria preencher os seguintes critérios:

- ser previamente sadio e estar submetido a imobilização aguda por fratura de fêmur ou cirurgia ortopédica;
- ser incluído na pesquisa nas primeiras 72 horas de imobilização;
- concordar em participar do estudo;
- ter idade entre 5 e 12 anos.

#### 2.3.2 - *Crítérios de Exclusão*

Não poderia integrar o grupo a ser avaliado paciente que:

- apresentasse história de nefrolitíase, hipercalciúria, ou doença óssea metabólica;

- tivesse recebido medicações como dipirona ou paracetamol 24 horas antes da coleta de urina. Caso houvesse necessidade do uso dessas medicações, a criança era excluída do trabalho ou a coleta dos exames era postergada;
- tivesse recebido antiinflamatório 24 horas antes de coleta de urina, exceto no período C;
- tivesse sofrido politraumatismo.

### 2.3.3 - Características dos Pacientes

A amostra constou de crianças que tiveram o primeiro atendimento ortopédico no Hospital de Pronto-Socorro Municipal de Porto Alegre ou no Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e que foram submetidas a imobilização aguda devido a fratura de fêmur ou cirurgia ortopédica. Durante o período do estudo ficaram hospitalizados na Enfermaria de Ortopedia Pediátrica da Santa Casa.

Foram estudadas 15 crianças consecutivas, imobilizadas agudamente devido a fratura de fêmur ( $n = 13$ ) ou cirurgia ortopédica ( $n = 2$ ), que passaram a fazer parte do trabalho no primeiro dia de admissão na Santa Casa. As crianças com fratura ficaram de 15 a 21 dias em tração transesquelética até formar-se o calo ósseo fibroso, quando então era colocado gesso pelvipodálico. As cirurgias ortopédicas foram realizadas em um paciente com luxação congênita de quadril (redução cirúrgica do osso incompleto) e em outro com necrose asséptica do colo do fêmur (osteotomia do osso incompleto). A idade das crianças variou de 5 a 12 anos, com média de  $9,07 \pm 2,09$  e mediana de 10. Quanto ao sexo, 13 eram do sexo masculino e 2, do feminino. As características individuais dos pacientes estão indicadas no Anexo 1. O peso em média foi de  $30 \text{ kg} \pm 5,9$  e a mediana de 29 kg, sendo a variação de 25 a 45 kg.

## 2.4 - DEFINIÇÕES GERAIS

**Excreção urinária de PGE<sub>2</sub>:** indica a produção de prostaglandinas a nível renal (Leonhardt e colaboradores, 1992a; Schweer e colaboradores, 1994). Foram analisadas em amostra de urina e correlacionadas com a excreção de creatinina. A coleta nas primeiras 72 horas foi considerada como basal.

**Excreção urinária de PGE-M:** os níveis de PGE-M (11  $\alpha$  - hidroxí-9,15 - dioxo - 2, 3, 4, 5, 20 - pentanor - 19 - ácido carboxiprostanóico) refletem formação de PGE<sub>2</sub> extra-renal (Leonhardt e colaboradores, 1992a; Schweer e colaboradores, 1994). Foram analisados em amostra de urina e correlacionados com a excreção de creatinina. Podem representar a prostaglandina envolvida na reabsorção óssea (Seyberth e colaboradores, 1975).

**Hipercalcúria:** definida como relação cálcio/creatinina urinária superior a 0,2 mg/mg (Stapleton e colaboradores, 1982).

**Excreção fracionada de sódio:** considerada normal quando inferior a 0,5% para crianças na faixa etária estudada, em urina de jejum (Haycock, 1994).

**Concentração urinária normal:** considerada normal quando estivesse acima de 799 mOsm/kg após 10 horas de jejum noturno, em amostra da segunda urina da manhã (Edelmann e colaboradores, 1967).

**Função renal normal:** medida pela creatinina plasmática. Os valores considerados normais em crianças foram baseados nas tabelas propostas por Schwartz e colaboradores (1976).

**Calcemia normal:** considerada de 8 a 10,5 mg/dl, com o cálcio corrigido pelo valor da albumina (Nicholson & Pesce, 1996).

**Potássio sérico:** o valor considerado normal foi de 3,5-5,0 mEq/l (Nicholson & Pesce, 1996).



## 2.5 - LOGÍSTICA

Foram analisados excreção urinária de PGE<sub>2</sub> e PGE-M, calciúria, excreção fracionada de sódio, osmolalidade urinária máxima, creatinina sérica, cálcio sérico e potássio. Todos os testes foram realizados em 3 períodos sequenciais.

### **Período A:**

Até o terceiro dia de imobilização. Foram considerados como dados basais. Conforme trabalhos publicados anteriormente por Bergstrom (1978) e Andrews & Rosenberg (1990), as alterações renais conseqüentes a imobilização aguda iniciam após 72 horas.

### **Período B :**

Após o aparecimento de hipercalciúria. Este período variou de 7 a 15 dias.

### **Período C:**

Seguindo o período B, após intervenção com indometacina durante 3 dias (3 mg/kg/dia). O objetivo do uso de indometacina foi inibir as prostaglandinas. Dose, duração e escolha dessa droga basearam-se na revisão feita por Metz (1981).

Todos as crianças recebiam uma dieta normal, com 600 - 800 mg de cálcio, 2-3 mEq/kg de sódio e 1 g/kg de proteína. As amostras de urina e sangue eram coletadas pela manhã, após uma noite de jejum. A urina utilizada para análise era a segunda da manhã. Imediatamente depois da coleta, o sangue era colocado em tubos de ensaio e encaminhado, juntamente com a urina, ao laboratório da Santa Casa (com especificação de ser de pesquisa) para análise. A osmolalidade foi aferida no laboratório da Fundação Universitária de Cardiologia. Todas as amostras de urina utilizadas para determinação da excreção de prostaglandinas, após coletadas, eram armazenadas a - 70°C até

serem enviadas, em condições adequadas (gelo seco), para o laboratório do Hospital Pediátrico da Universidade de Marburg, na Alemanha (Zentrum für Kinderheilkunde – Klinikum der Philipps. Universität Marburg).

## 2.6 - ANÁLISES LABORATORIAIS E TESTES

**Prostaglandinas E<sub>2</sub> e E-M:** as prostaglandinas urinárias foram determinadas por espectrometria de massa e cromatografia gasosa (Schweer e colaboradores, 1994).

**Cálcio:** tanto o sérico como o urinário foram determinados por método colorimétrico totalmente automatizado, em *autoanalyzer* RA-Tecnicon.

**Sódio:** tanto o sérico como o urinário foram determinados pela técnica de fotometria de chama com aparelho Corning 400.

**Potássio:** determinado pela técnica de fotometria de chama com aparelho Corning 400.

**Osmolalidade:** determinada pelo ponto de congelação em *Advanced Osmometer*.

**Creatinina:** tanto a sérica como a urinária foram determinadas pelo método automatizado do picrato alcalino segundo reação de Jaffé (Slot, 1965), em *autoanalyzer* RA-Tecnicon.

**Albumina sérica:** determinada pela técnica do verde de bromocresol (Doumas e colaboradores, 1971), em *autoanalyzer* RA-Tecnicon.

**Excreção fracionada de sódio:** é a razão entre o *clearance* de sódio e a taxa de filtração glomerular, isto é, sódio urinário x creatinina plasmática / creatinina urinária x sódio plasmático.

**Teste de concentração urinária:** o método utilizado foi o de avaliar a osmolalidade urinária após 10 horas de jejum noturno, em amostra da segunda urina da manhã (Aronson e colaboradores, 1974; Marild e colaboradores, 1992; Feber e colaboradores, 1993). Para avaliar a sensibilidade tubular ao ADH, os pacientes recebiam dDAVP (acetato de desmopressina, solução nasal, Laboratório Wyeth), na dose de 20 ng (se o peso variasse de 20 a 29 kg) ou 30 ng (se o peso variasse de 30 a 50 kg). Após 1 a 2 horas, nova urina era coletada para medida da osmolalidade.

## 2.7 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos na pesquisa tiveram uma distribuição não-gaussiana e foram considerados não paramétricos. Por essa razão, os resultados foram expressos como mediana e amplitude de variação, em lugar de média e desvio ou erro padrão.

O processamento estatístico dos dados foi feito pelo programa EPI-INFO e SPSS *for Windows*.

Para análise estatística dos resultados foram utilizados testes não-paramétricos, levando-se em consideração a natureza das distribuições e variabilidade dos valores das medidas efetuadas.

A análise estatística foi realizada pelo teste Friedman-Wilcoxon *Two Way ANOVA* para medidas não-paramétricas, para a comparação de cada variável entre os diferentes períodos do estudo, associado ao procedimento de comparações múltiplas, pós-HOC (Daniel, 1978), utilizando um  $\alpha$  de 0,1. Utilizaram-se o teste de Qui-quadrado e o teste exato de Fisher para verificação da associação bivariada entre as variáveis independentes.



O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a correlação entre as variáveis. Fixou-se em 0,05 ou 5% ( $p < 0,05$ ) o nível de significância.

## **2.8 - ASPECTOS ÉTICOS**

O protocolo do presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Foi solicitado consentimento da criança e da família. Foram explicados o protocolo, a necessidade de coleta de amostras sangüíneas e urinárias e a administração de dDAVP intranasal e de indometacina durante três dias.

## **2.9 - EQUIPE DE TRABALHO**

O projeto foi elaborado em conjunto com o Orientador Prof. Dr. Walter José Koff e com os Co-Orientadores Prof. Dr. F. Bruder Stapleton da Universidade de Seattle, nos Estados Unidos, e Prof. Dr. H.W. Seyberth da Universidade de Marburg, na Alemanha. A execução do trabalho foi de responsabilidade da autora, auxiliada pela Dra. Anelise Uhlmann e pelos médicos residentes de Nefrologia da Santa Casa, Fernando Ceretta e Luciane Deboni. O tratamento ortopédico ficou sob a responsabilidade das equipes de Ortopedia e Traumatologia do Hospital de Pronto-Socorro de Porto Alegre e da Santa Casa, sob a supervisão direta do Prof. Paulo Lompa. As análises laboratoriais ficaram a cargo da bioquímica Vera Pizzato, e a osmolalidade urinária, do bioquímico João Carlos Aldabe. As coletas do material para exame foram realizadas por Carla Roberta Bozard e Marisa Moraes. As prostaglandinas urinárias foram analisadas na Universidade de Marburg, sob responsabilidade do Prof. H.W. Seyberth, que também auxiliou na interpretação dos resultados obtidos.



---

## **3 - RESULTADOS**

---

## 3 - RESULTADOS

---

### 3.1 - PACIENTES

Os resultados dos testes laboratoriais individuais dos pacientes encontram-se em anexo no final do trabalho.

As medianas dos valores da excreção urinária de PGE<sub>2</sub> e PGE-M, da calciúria, da excreção fracionada de sódio, da osmolalidade urinária, da creatinina e do cálcio e potássio séricos encontradas nos períodos do estudo A, B e C, comparadas entre si, estão indicadas nas tabelas de 1 a 6.

#### 3.1.1 - Excreção Urinária de Prostaglandina E<sub>2</sub>

Os valores de PGE<sub>2</sub> urinária (expressos como relação PGE<sub>2</sub>/creatinina) variaram significativamente durante os 3 períodos ( $p = 0,001$ ).

Durante o período basal A, a mediana da excreção urinária de PGE<sub>2</sub> foi de 0,06 ng/mg (amplitude de 0,01 a 0,45). Houve um aumento significativo após a imobilização (período B) com mediana de 0,55 ng/mg (amplitude de 0,17 a 1,12). Após o uso de indometacina (período C), a mediana foi de 0,21 ng/mg (variação de 0,02 a 1,93), valor significativamente diferente dos de A e B (tabela 1).

Deve-se observar que foram avariadas durante o transporte para a Alemanha uma amostra de urina do período A (paciente 9) e uma do período B (paciente 12).

**TABELA 1**  
**MEDIANAS DOS VALORES DE PGE<sub>2</sub> URINÁRIA, COMPARADAS**  
**ENTRE SI NOS DIVERSOS PERÍODOS DO ESTUDO**

PERÍODO	n	PGE <sub>2</sub> /cr (ng/mg)	
		MEDIANA	(AMPLITUDE)
A	14	0,06	0,01 - 0,45
B	14	0,55*	0,17 - 1,12
C	15	0,21* <sup>▲</sup>	0,02 - 1,93

Período A: primeiros 3 dias de imobilização

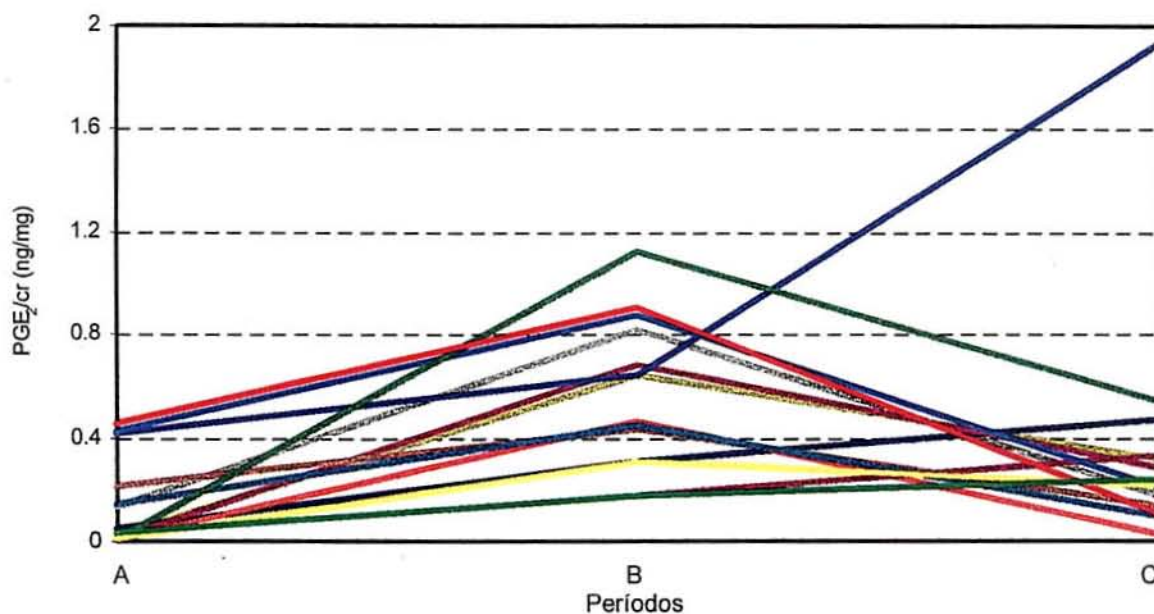
Período B: > 4 dias de imobilização na presença de hipercaleiúria

Período C: após 3 dias de uso de indometacina

\*significativamente diferente do período A (p < 0,05)

▲significativamente diferente do período B (p < 0,05)

Na figura 2 estão demonstrados graficamente os níveis individuais de PGE<sub>2</sub> urinária e sua variação durante a imobilização, de acordo com os três períodos do estudo.



Período A: primeiros 3 dias de imobilização

Período B: > 4 dias de imobilização na presença de hipercaleiúria

Período C: após 3 dias de uso de indometacina

**Fig. 2 - Variação dos níveis individuais da excreção urinária de PGE<sub>2</sub> em crianças agudamente imobilizadas, nos 3 períodos do estudo**

### 3.1.2 - Excreção Urinária de Prostaglandina E-M

Os valores de PGE-M urinária (expressos como relação PGE-M/creatinina) variaram significativamente durante os 3 períodos ( $p = 0,001$ ).

Durante o período basal A, a mediana da excreção urinária de PGE-M foi de 0,37 ng/mg (amplitude de 0,03 a 13,5). Houve um aumento significativo após a imobilização (período B), com mediana 14,78 ng/mg de creatinina (amplitude de 0,26 a 25,50). Após o uso de indometacina (período C), a mediana foi de 7,88 ng/mg (amplitude de 0,77 a 20,70), valor significativamente diferente do de A mas não do de B (tabela 2).

Deve-se observar que foram avariadas durante o transporte para a Alemanha uma amostra de urina do período A (paciente 9) e uma do período B (paciente 12).

**TABELA 2**  
MEDIANAS DOS VALORES DE PGE-M URINÁRIA, COMPARADAS  
ENTRE SI NOS DIVERSOS PERÍODOS DO ESTUDO

PERÍODO	n	PGE-M/cr (ng/mg)	
		MEDIANA	(AMPLITUDE)
A	14	0,37	0,03 - 13,50
B	14	14,78*	0,26 - 25,00
C	15	7,88*	0,77 - 20,70

Período A: primeiros 3 dias de imobilização

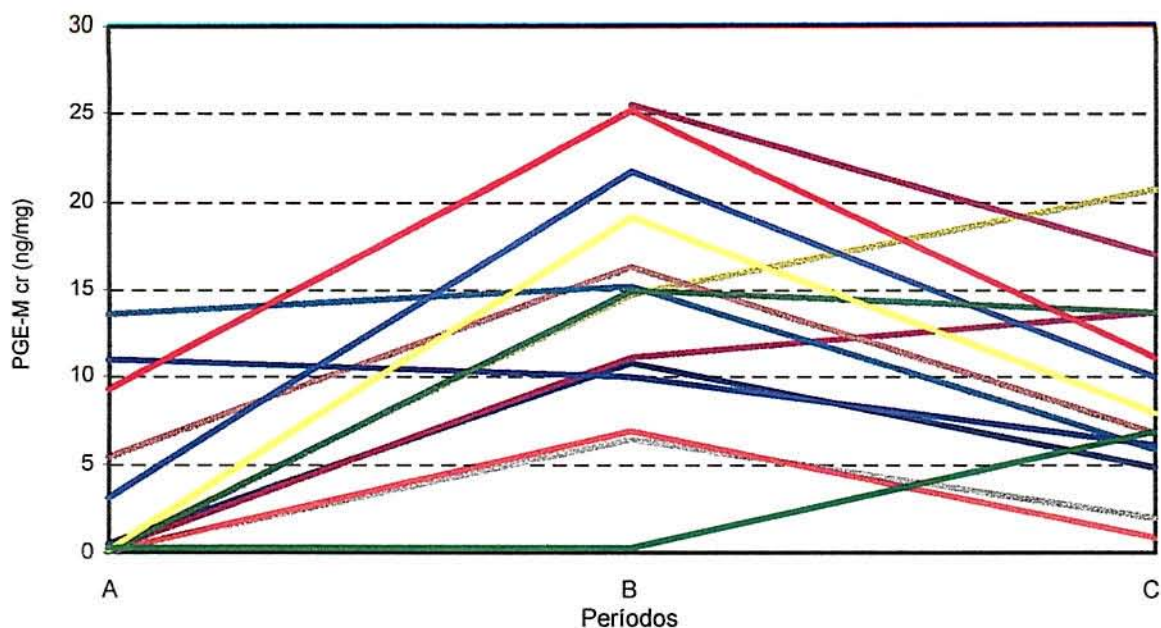
Período B: > 4 dias de imobilização na presença de hipercalcúria

Período C: após 3 dias de uso de indometacina

\*significativamente diferente do período A ( $p < 0,05$ )

Na figura 3 estão demonstrados graficamente os níveis individuais de PGE-M urinária e sua variação durante a imobilização, de acordo com os 3 períodos do estudo.





Período A: primeiros 3 dias de imobilização  
 Período B: > 4 dias de imobilização na presença de hipercaleiúria  
 Período C: após 3 dias de uso de indometacina

**Fig. 3** - Variação dos níveis individuais de PGE-M urinária em crianças agudamente imobilizadas, nos 3 períodos do estudo

### 3.1.3 - Calciúria e sua Correlação com os Níveis de $PGE_2$ e PGE-M

Os valores de calciúria (expressos como relação cálcio/creatinina) variaram significativamente durante os 3 períodos do estudo ( $p = 0,001$ ).

A mediana da calciúria no período A foi de 0,11 (amplitude de 0,05 a 0,19), com todos os valores inferiores a 0,2. Entre o sétimo e o décimo quinto dia de internação (em média 11,3 dias), todas as crianças desenvolveram hipercaleiúria, com mediana igual a 0,29 (amplitude de 0,21 a 1,00), a qual foi significativamente diferente da verificada em A. A hipercaleiúria persistiu após o uso de indometacina, com mediana de 0,27 (amplitude de 0,01 a 0,86), sendo significativamente superior em relação à do período A, mas não diferindo da do período B (tabela 3). Entretanto, em 6 dos 15 pacientes (40%) a calciúria foi inferior a 0,21.

TABELA 3

MEDIANAS DOS VALORES DAS EXCREÇÕES URINÁRIAS DE CÁLCIO,  
COMPARADAS ENTRE SI NOS DIVERSOS PERÍODOS DO ESTUDO

PERÍODO	n	Ca/cr (mg/mg)	
		MEDIANA	(AMPLITUDE)
A	15	0,11	0,05 - 0,19
B	15	0,29*	0,21 - 1,00
C	15	0,27*	0,01 - 0,86

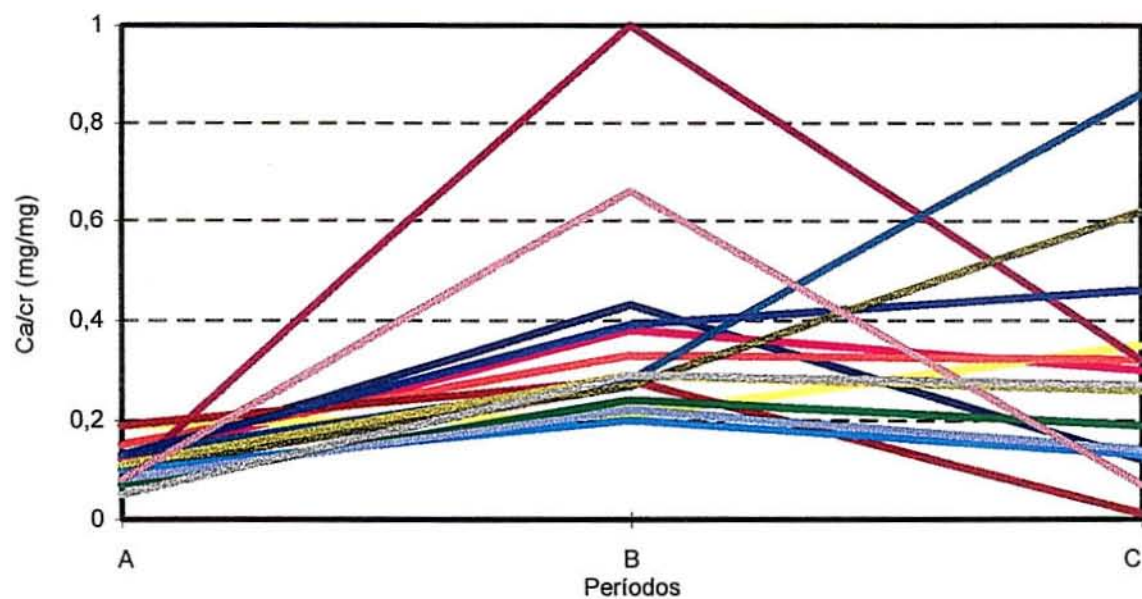
Período A: primeiros 3 dias de imobilização

Período B: > 4 dias de imobilização na presença de hipercaleiúria

Período C: após 3 dias de uso de indometacina

\*significativamente diferente do período A ( $p < 0,05$ )

Na figura 4 está demonstrada graficamente a variação dos níveis de calciúria e sua variação durante a imobilização, de acordo com os 3 períodos do estudo.



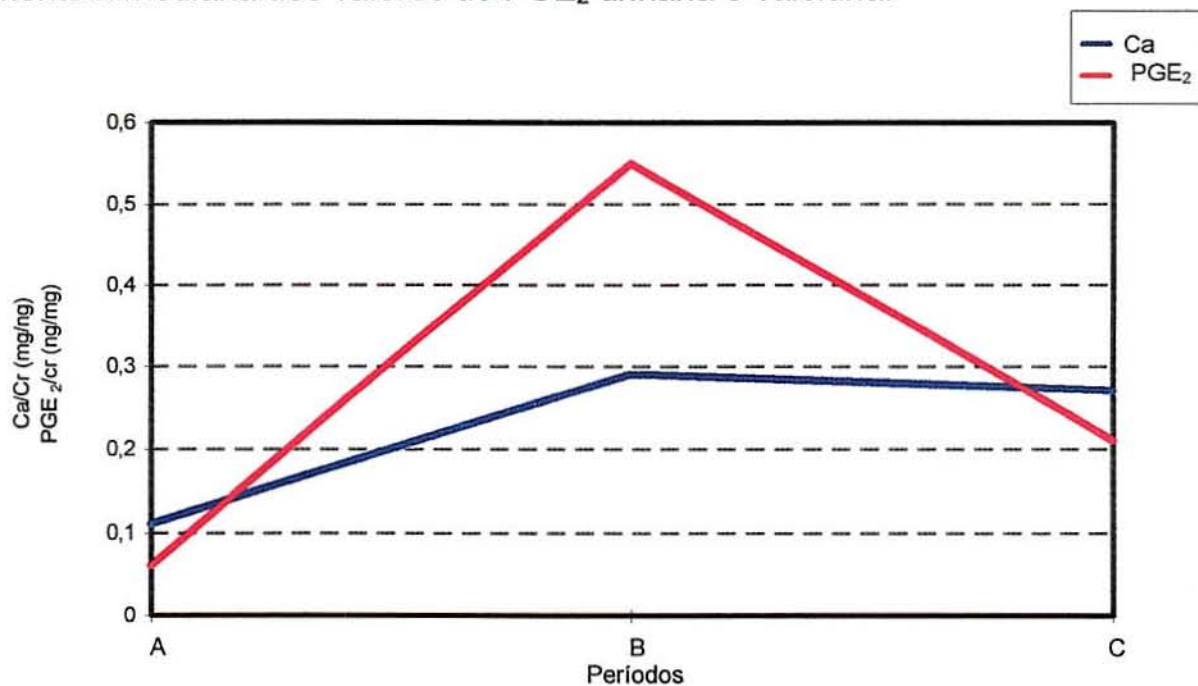
Período A: primeiros 3 dias de imobilização

Período B: > 4 dias de imobilização na presença de hipercaleiúria

Período C: após 3 dias de uso de indometacina

**Fig. 4** - Variação dos níveis individuais da calciúria em crianças agudamente imobilizadas, durante os 3 períodos do estudo

Não houve correlação significativa, entre calciúria e excreção urinária de PGE<sub>2</sub> nos períodos A, B e C. Na figura 5, está demonstrada graficamente a mediana dos valores de PGE<sub>2</sub> urinária e calciúria.



Período A: primeiros 3 dias de imobilização  
 Período B: > 4 dias de imobilização na presença de hipercalciúria  
 Período C: após 3 dias de uso de indometacina

**Fig. 5** - Variação das medianas de excreção urinária de PGE<sub>2</sub> e calciúria, nos 3 períodos do estudo

Não houve correlação significativa entre calciúria e PGE-M nos períodos A, B e C.

### 3.1.4 - Excreção Fracionada de Sódio e sua Correlação com os Níveis de PGE<sub>2</sub> Urinária e Calciúria

Os valores de excreção fracionada de sódio variaram significativamente durante o estudo ( $p = 0,01$ ).

A mediana da excreção fracionada de sódio foi de 0,25% (amplitude de 0,10 a 0,70) durante o período A e aumentou significativamente para 0,85% (amplitude de 0,50 a 3,90) durante o período B ( $p = 0,03$ ). Durante o período



C a mediana foi de 0,6% (amplitude de 0,20 a 1,80), isto é, diminuiu, mas não foi significativamente diferente do valor do período B ( $p = 0,30$ ), permanecendo com valores acima do normal (tabela 4 e figura 6).

Deve-se observar que não obtivemos os níveis de excreção fracionada de sódio do paciente 9.

**TABELA 4**  
**MEDIANAS DOS VALORES DAS EXCREÇÕES FRACIONADAS DE SÓDIO,**  
**COMPARADAS ENTRE SI NOS DIVERSOS PERÍODOS DO ESTUDO**

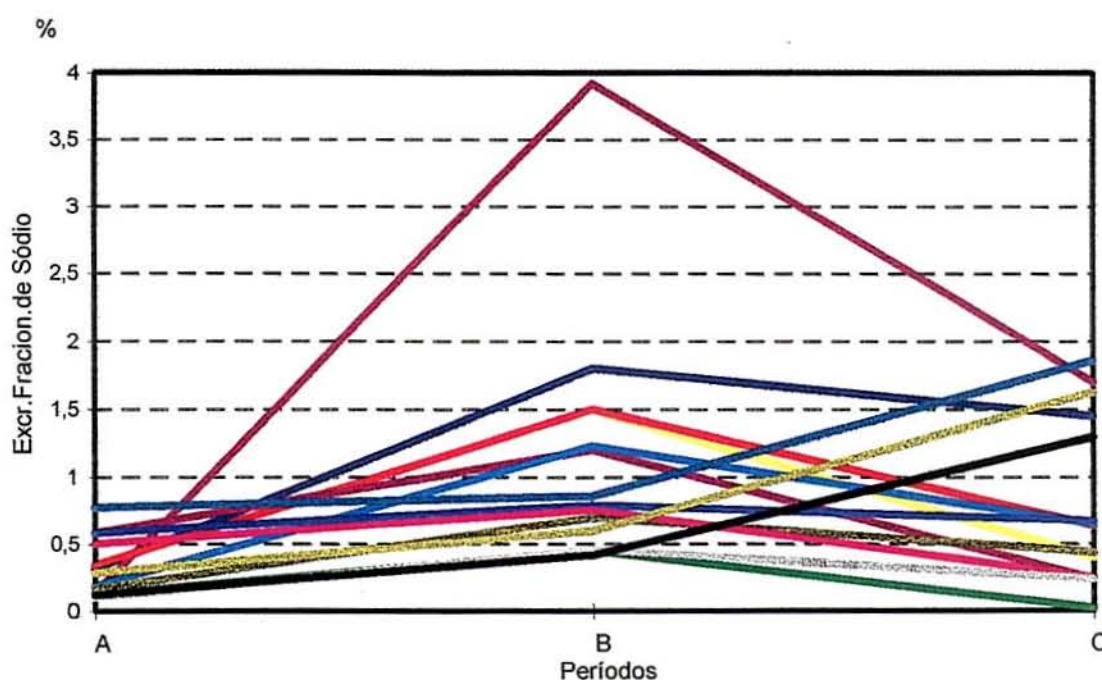
PERÍODO	n	EXCR. FRACION. DE SÓDIO (%)	
		MEDIANA	(AMPLITUDE)
A	14	0,25	0,10 - 0,70
B	14	0,85*	0,85 - 1,00
C	14	0,60*	0,20 - 1,80

Período A: primeiros 3 dias de imobilização

Período B: > 4 dias de imobilização na presença de hipercaleiúria

Período C: após 3 dias de uso de indometacina

\*significativamente diferente do período A



Período A: primeiros 3 dias de imobilização

Período B: > 4 dias de imobilização na presença de hipercaleiúria

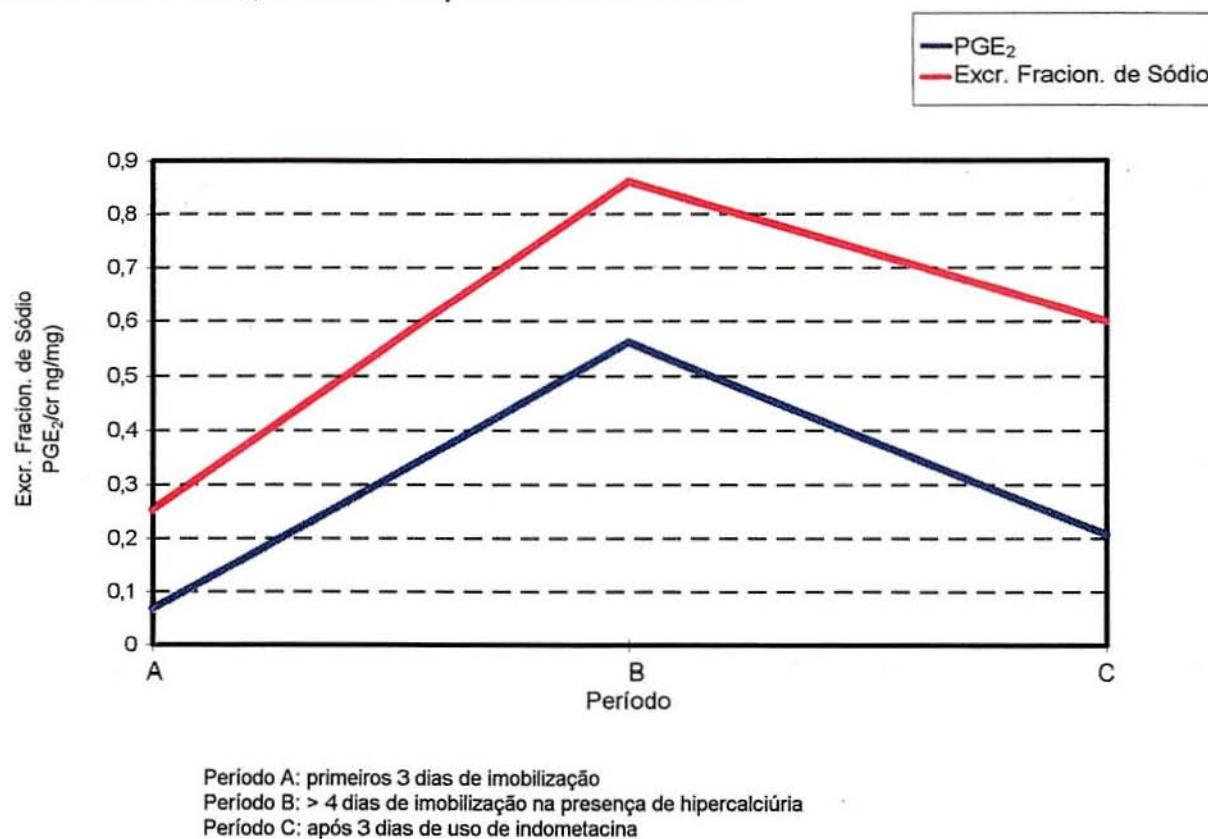
Período C: após 3 dias de uso de indometacina

**Fig. 6 - Variações individuais da excreção fracionada de sódio, nos 3 períodos de estudo**



Não foi encontrada correlação significativa entre excreção fracionada de sódio e calciúria durante os períodos de estudo.

Observam-se na figura 7, as medianas de excreção fracionada de sódio e de PGE<sub>2</sub>, durante os períodos de estudo.



**Fig. 7** - Variações das medianas da excreção fracionada de sódio e de PGE<sub>2</sub> urinária nos 3 períodos do estudo

Foi encontrada correlação significativa, entre excreção fracionada de sódio e PGE<sub>2</sub> urinária no período C ( $r = 0,57$  e  $0,56$ , respectivamente;  $p < 0,05$ ) (figura 8).

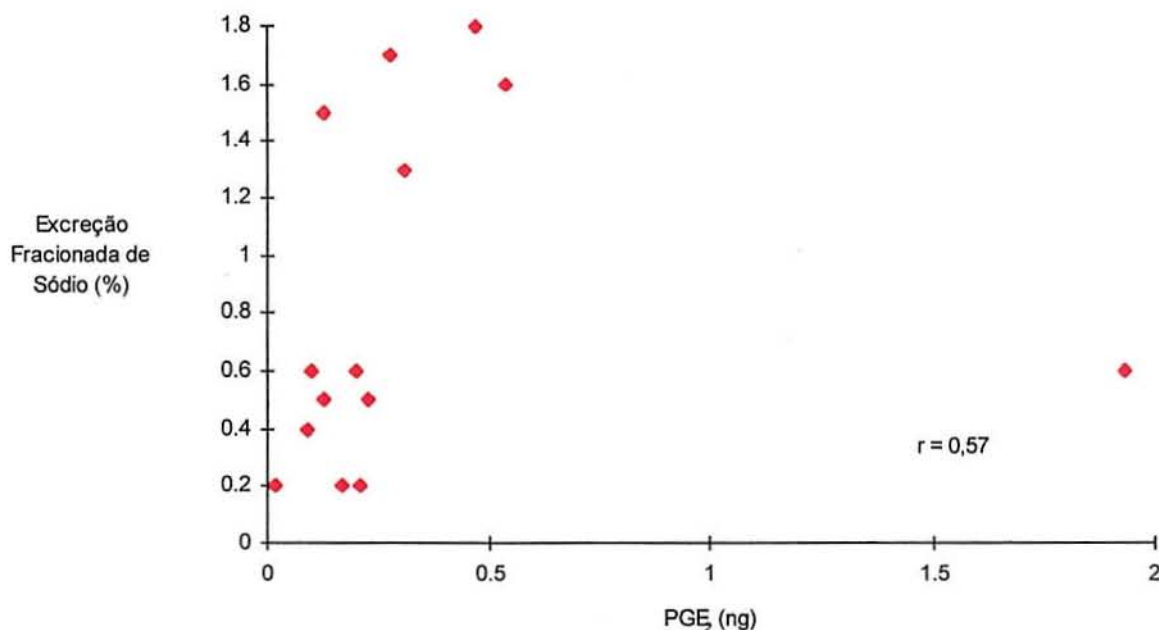


Fig. 8 - Correlação entre PGE<sub>2</sub> e excreção fracionada de sódio

### 3.1.5 - Capacidade de Concentração Urinária Máxima e sua Correlação com Níveis de PGE<sub>2</sub> e PGE-M Urinárias e Calciúria

Durante o período A, a mediana de concentração urinária máxima (n = 11) foi de 803 mOsm/kg (amplitude de 504 a 988). Em 6 dos 11 pacientes (54%), os valores foram superiores a 799 mOsm/kg. A mediana da osmolalidade urinária de jejum durante o período B (n = 13) foi de 691 mOsm/kg (amplitude de 545 a 945) a qual não foi diferente da do período A, entretanto somente 2 crianças tinham osmolalidade urinária superior a 799 mOsm/kg. Utilizando o teste de Fischer, não houve diferença estatisticamente significativa no número de crianças com capacidade de concentração urinária normal entre os períodos A e B. No período C, a mediana da osmolalidade urinária máxima foi de 575 mOsm/kg (amplitude de 406 a 876), a qual não foi diferente da dos outros períodos (n = 13) (tabela 5). Foi realizado teste de capacidade de con-

centração renal com dDAVP intranasal nos períodos B e C. As medianas dos valores da osmolalidade urinária após o teste com dDAVP durante os períodos B (mediana = 657; amplitude de 429 a 920) e C (mediana = 555; amplitude de 479 a 958) não diferiram entre si, nem das obtidas anteriormente.

Deve-se observar que 7 pacientes não fizeram teste de concentração em um dos períodos do estudo por não terem ficado em jejum hídrico.

**TABELA 5**  
 MEDIANAS DAS CONCENTRAÇÕES URINÁRIAS MÁXIMAS,  
 COMPARADAS ENTRE SI NOS DIVERSOS PERÍODOS DO ESTUDO

PERÍODO	n	OSMOLALIDADE (mOsm/kg)	
		MEDIANA	(AMPLITUDE)
A	11	803	504 - 988
B	13	691	545 - 945
C	13	605	406 - 876

Período A: primeiros 3 dias de imobilização

Período B: > 4 dias de imobilização na presença de hipercalcúria

Período C: após 3 dias de uso de indometacina

Nenhuma das amostras foi significativamente diferente das dos outros períodos ( $p > 0,05$ )

Não houve correlação significativa, entre os níveis de osmolalidade urinária de jejum e PGE<sub>2</sub>, PGE-M e calciúria nos períodos A, B e C.

### 3.1.6 - Função Renal

A creatinina sérica teve como mediana, durante o período A, 0,6 mg/dl (amplitude de 0,4 a 0,8), no B, 0,61 mg/dl (amplitude de 0,4 a 1,1) e no C, 0,6 mg/dl (amplitude de 0,4 a 1,8), não tendo havido diferença significativa durante o estudo (tabela 6).



O paciente nº 1 aumentou a creatinina de 0,70 para 1,10 mg/dl (do período A para B) e o paciente nº 14 aumentou de 0,70 para 1,80 mg/dl (do período B para C). Foram realizados exames para controle, tendo o nível retornado a 0,70 mg/dl em ambos.

TABELA 6

MEDIANAS DOS NÍVEIS DE CREATININA (mg/dl), CÁLCIO (mg/dl) E POTÁSSIO (mEq/l), COMPARADAS ENTRE SI NOS DIVERSOS PERÍODOS DE ESTUDO

PERÍODO	CREATININA n = 15		CÁLCIO n = 15		POTÁSSIO n = 15	
	MEDIANA	(AMPLITUDE)	MEDIANA	(AMPLITUDE)	MEDIANA	(AMPLITUDE)
A	0,6	0,4 - 0,8	9,5	7,9 - 10,7	4,5	3,6 - 5,1
B	0,6	0,4 - 1,1	9,4	7,1 - 11,9	4,4	2,4 - 4,9
C	0,6	0,4 - 1,8	9,6	7,6 - 11	4,5	3,2 - 5,4

Período A: primeiros 3 dias de imobilização

Período B: > 4 dias de imobilização na presença de hipercalcúria

Período C: após 3 dias de uso de indometacina

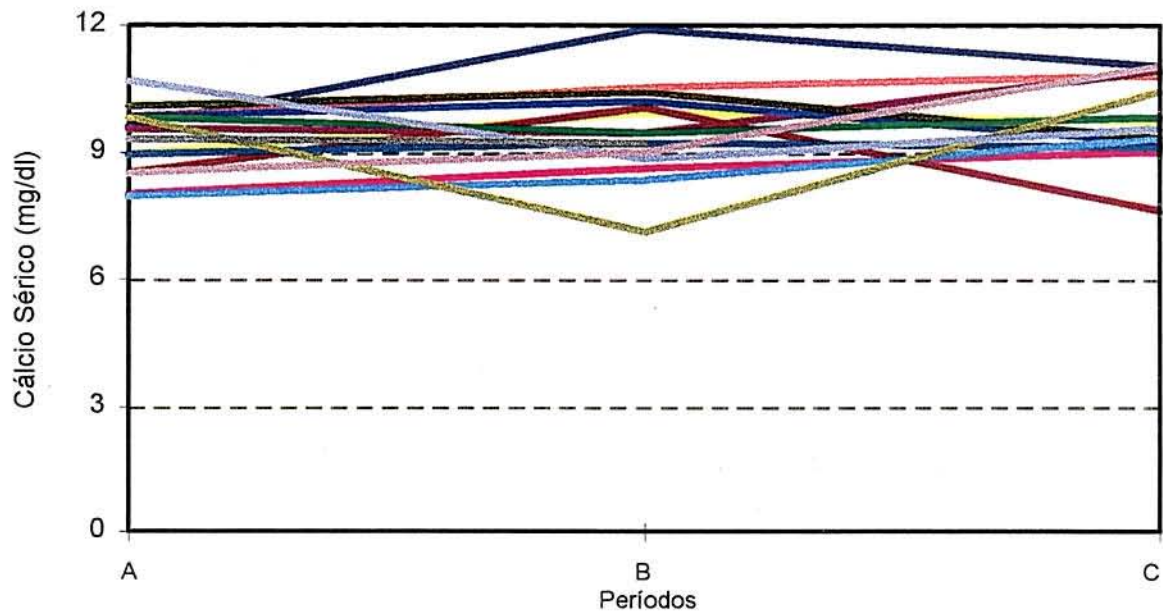
Nenhuma das amostras foi significativamente diferente das dos outros períodos ( $p > 0,05$ )

### 3.1.7 - Calcemia e sua Correlação com os Níveis de $PGE_2$ , $PGE_M$ Urinárias, Calciúria e Função Renal

A mediana do cálcio sérico no período A foi de 9,45 mg/dl (amplitude de 7,90 a 10,70), no período B foi de 9,40 mg/dl (amplitude de 7,10 a 11,90) e no C, de 9,6 mg/dl (amplitude de 7,60 a 11,00) (tabela 6). A mediana dos valores da calcemia não foi significativamente diferente nos três períodos, entretanto 5 pacientes desenvolveram 6 episódios de hipercalcemia: um no período A (paciente 13), um no período B (paciente 1) e quatro no período C (pacien-



tes 1, 4, 5 e 14) (figura 9). Não houve correlação significativa entre calcemia e excreção urinária de PGE<sub>2</sub> e PGE-M nos três períodos do estudo.



**Fig. 9** - Variação individual da calcemia em crianças agudamente imobilizadas, durante os 3 períodos do estudo

Não houve correlação significativa, entre os níveis de calcemia e creatinina sérica nos períodos A e B. Já no período C foi encontrada correlação entre as duas variáveis ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,04$ ) (figura 10).

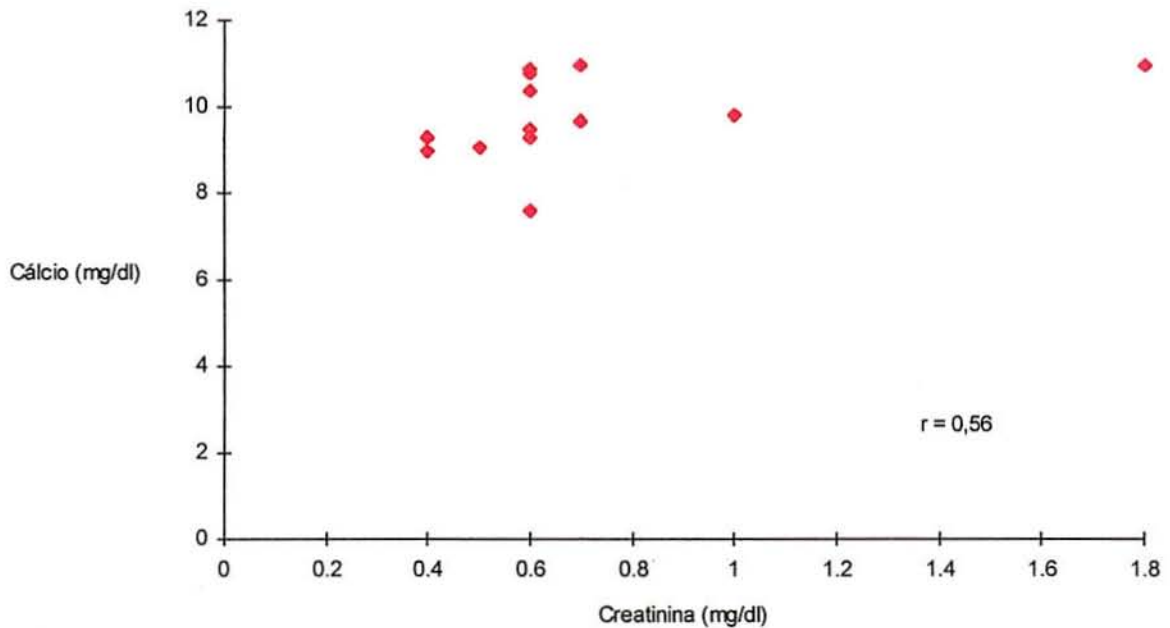


Fig. 10 - Correlação entre creatinina e calcemia no período C

### 3.1.8 - Potássio Sérico e sua Correlação com $PGE_2$ e Capacidade de Concentração Urinária Máxima

Durante o período A, a mediana do potássio sérico foi de 4,5 mEq/l (amplitude de 3,6 a 5,1), no período B, de 4,4 mEq/l (amplitude de 2,4 a 4,9) e no C, de 4,5 mEq/l (amplitude de 3,2 a 5,4), não variando significativamente durante o estudo, conforme consta da tabela 6.

Não houve correlação significativa, entre os níveis de potássio e excreção urinária de  $PGE_2$  assim como com a capacidade de concentração urinária máxima em nenhum dos períodos do estudo.

---

## 4 - DISCUSSÃO

---

## 4 - DISCUSSÃO

---

A imobilização de um indivíduo por um período superior a 72 horas desencadeia um processo de desmineralização óssea e osteopenia, com aumento da calciúria e déficit de concentração urinária (Deitrick e colaboradores, 1948; Andrews & Rosenberg, 1990). A etiologia desses distúrbios ainda não está completamente esclarecida.

Existem relatos na literatura sobre a associação entre hipercalciúria, déficit de concentração urinária, reabsorção óssea e prostaglandina E<sub>2</sub> em diversas patologias (Lote e colaboradores, 1974; Gill e colaboradores, 1976; Beck & Dumm, 1981; Hirayama e colaboradores, 1988; Henriquez La-Roche e colaboradores, 1992; Leonhardt e colaboradores, 1992b).

Decidimos realizar esta pesquisa para testar a hipótese de a prostaglandina E<sub>2</sub> ser estimulada e participar da fisiopatologia da hipercalciúria durante a imobilização aguda em crianças.

### 4.1 - DISCUSSÃO DO MATERIAL E MÉTODO EMPREGADOS

#### 4.1.1 - *Delineamento do Estudo*

O delineamento adotado no presente trabalho foi de experimento não-controlado, com o objetivo de avaliar a fisiopatologia da participação das prostaglandinas nas conseqüências renais da imobilização aguda em crianças.



Experimento não-controlado pode ser opção útil para certas situações em que a evolução das variáveis responda rápida e reversivelmente à intervenção (Hulley e colaboradores, 1988). Cada paciente serve como seu próprio controle, durante um tratamento seqüencial e com controle imediato.

Os eixos de pesquisa foram:

- Montagem da população

A montagem da população não foi condicionada ao desfecho. Ela constituiu-se de crianças previamente híidas, que foram submetidas à imobilização aguda.

- Desfecho Clínico

O desfecho clínico foi o aumento dos níveis de prostaglandinas e sua correlação com a calciúria durante o período de observação do estudo, portanto é considerado um desfecho dinâmico.

- Experimento

É considerado um experimento porque realizamos uma intervenção com indometacina. Essa medicação foi utilizada com o objetivo de inibir as prostaglandinas e avaliar as conseqüências na calciúria e outras variáveis estudadas, tentando, dessa forma, demonstrar o papel das mesmas na gênese dessas alterações.

- Comparabilidade

O período inicial, basal, foi comparado com os dados dos períodos posteriores, mas não pode ser considerado um estudo controlado, uma vez que não havia um grupo-controle específico.

- Unidade de pesquisa

A unidade de pesquisa é o indivíduo.

- Temporalidade

É um estudo contemporâneo, prospectivo, em que cada paciente serviu como seu próprio controle durante um tratamento seqüencial e com controle periódico.

O desenho deste estudo serve para alguns tipos de situações, que incluem estudos de evolução rápida, como é o presente trabalho. O grande problema deste tipo de desenho é a variável de confusão dependente do tempo (Hulley e colaboradores, 1988), uma vez que o tempo pode modificar as variáveis independentemente do fator estudado.

#### *4.1.2 - Critérios de Inclusão*

Foi determinada a faixa etária de 5 a 12 anos pelos seguintes motivos:

- é nos pré-escolares, escolares e adolescentes que ocorre maior *turnover* ósseo. Os adolescentes púberes foram rejeitados porque nesse grupo as prostaglandinas basais têm um valor superior ao dos pré-púberes (Lijnen e colaboradores, 1983);
- menores de 5 anos foram excluídos pela dificuldade de fazê-los entender a situação de pesquisa e a coleta do material para exames.

#### 4.1.3 - Variáveis Estudadas

- Principais

- PGE<sub>2</sub> urinária e calciúria utilizada para avaliar o desfecho clínico.

- Outras variáveis

Foram avaliados as variáveis que poderiam estar associadas com o desfecho clínico, como:

- **Prostaglandina E-M urinária:** considerada metabólito da prostaglandina E<sub>2</sub> sistêmica, podendo se correlacionar com reabsorção óssea. A determinação dos índices urinários dos metabólitos das prostaglandinas é empregada em pesquisa para avaliar sua biossíntese renal e sistêmica (Seyberth e colaboradores, 1985; Catella e colaboradores, 1986).

- **Excreção fracionada de sódio:** pode aumentar em decorrência da elevação de prostaglandina E<sub>2</sub> renal, além disso a natriurese também pode acompanhar a calciúria (Constanzo & Windhager, 1978).

- **Capacidade de concentração urinária máxima:** seu déficit pode estar relacionada com a modulação do efeito do ADH pela prostaglandina E<sub>2</sub> (Beck & Dunn, 1981).

- **Função renal:** algumas publicações referem a associação de perda de função renal e hipercalcemia (Conley e colaboradores, 1979).

- **Calcemia:** hipercalcemia ocorre nessa população imobilizada (Andrews & Rosenberg, 1990) e pode estar relacionada com a calciúria (Quamme, 1982) e déficit de concentração urinária (Berl & Erickson, 1982).



– **Potássio sérico:** a hipopotassemia pode estar implicada no déficit de concentração urinária e também ser conseqüência de excesso de prostaglandina E<sub>2</sub> (Seyberth e colaboradores, 1985, 1985).

#### *4.1.4 - Logística*

Todas as variáveis urinárias estudadas foram coletadas em amostras de urina. A calciúria e a excreção de prostaglandinas podem ser avaliadas em urina coletada durante 24 horas, inclusive a maioria dos trabalhos publicados sobre prostaglandinas refere-se a valores de 24 horas. Entretanto essa coleta em pacientes imobilizados torna-se difícil e com risco de erro. Além disso, as urinas para aferição de prostaglandinas necessitam ficar estocadas a  $-70^{\circ}\text{C}$  logo após a coleta, uma dificuldade a mais para coleta de 24h em enfermaria. A dosagem em amostra é uma boa alternativa, pois existe uma correlação significativa entre os valores de excreção de prostaglandina de 24 horas e os de prostaglandinas de amostras de urina/creatinina urinária (Lijnen e colaboradores, 1983). O objetivo do presente trabalho foi o de avaliar as variações das prostaglandinas, o que pode ser feito com valores obtidos em amostras. Para diminuir o risco de variações diurnas, a urina foi coletada sempre na segunda amostra da manhã, entre 8 e 10 horas.

Com relação à calciúria, já estão bem estabelecidos os valores normais em amostra (Stapleton e colaboradores, 1982).

No cálculo da excreção fracionada de sódio é utilizada amostra de urina (Haycock, 1994).



Foram três os períodos de estudo porque:

A. **Período Basal:** é sugerido que as alterações iniciem após 72 horas, portanto esse período pode ser utilizado como basal.

B. **Período de Efeito Máximo:** foi considerado após o início da hipercalcúria. Decidimos aguardar o desenvolvimento da hipercalcúria a fim de correlacioná-la com os níveis de prostaglandina E<sub>2</sub>.

C. **Período de Inibição:** foi utilizada indometacina como intervenção nas crianças hipercalcúricas, com o objetivo de bloquear as prostaglandinas e avaliar o desfecho clínico.

#### *4.1.5 - Análises Laboratoriais*

- Prostaglandinas E<sub>2</sub> e EM

Existem três tipos principais de técnicas empregadas para avaliar os eicosanóides: bioensaio, imunoensaio e cromatografia gasosa-espectrometria de massa. O bioensaio tem um papel importante na definição da atividade biológica dos eicosanóides. Sua aplicação na pesquisa clínica é limitada por sua baixa sensibilidade; é um processo que falha na medida dos metabólitos biologicamente inativos. Rádio e enzima-imunoensaio são mais sensíveis e provavelmente mais específicos que o bioensaio. Entretanto, há muitas desvantagens importantes. A baixa especificidade do anti-soro pode levar a sérios erros nos níveis dos eicosanóides em líquidos biológicos complexos, como plasma e urina. Por essas razões, os imunoensaios devem ser validados por métodos cromatográficos, uso de anti-soros múltiplos para identificar reações cruzadas e comparação com métodos de referência (Patrono & Pierucci, 1986; Seyberth & Kühl, 1988). A cromatografia gasosa-espectrometria de massa é

considerada o método de referência, e novas técnicas o têm tornado mais prático e eficiente (Schweer & colaboradores, 1986).

A técnica utilizada neste trabalho para as dosagens das prostaglandinas foi a cromatografia gasosa-espectrometria de massa, conforme descrita por Schweer (1989). As dosagens foram realizadas no Laboratório da Universidade de Marburg, Alemanha, sob responsabilidade do Prof. Seyberth.

#### *4.1.6 - Análise Estatística*

Os valores das prostaglandinas são considerados medidas não paramétricas. As demais variáveis – calciúria, excreção fracionada de sódio, osmolalidade urinária – apresentaram comportamento não-gaussiano no estudo, exceto calcemia e creatinina sérica.

Como os dados na sua maioria foram não-paramétricos, optamos por expressar os resultados como mediana e amplitude de variação.

O teste para comparação de medidas não-paramétricas utilizado foi o de Friedman e o de correlação de Spearman, conforme o recomendado (Kirkwood, 1988). Como são medidas em 3 períodos e são consideradas comparações múltiplas, utilizou-se um procedimento aplicado ao teste de Friedman (Daniel, 1978) e o valor de  $\alpha$  ficou 0,1.

#### *4.1.7 - Aspectos Éticos*

A pesquisa envolveu coleta de amostras sangüíneas em três ocasiões, e mais de 6 amostras de urina.

O uso de indometacina foi realizado com muito critério, obedecendo às doses preconizadas para pediatria (Nicholson & Pesce, 1996), e de curta duração: três dias. Mesmo assim, em uma criança houve elevação da creatinina, que foi transitória.

Todo o estudo com humanos envolve problemas éticos e deve obedecer aos princípios éticos de pesquisa (Lo e colaboradores, 1988). Em relação ao presente trabalho,

- o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre;
- o paciente foi tratado como indivíduo autônomo e solicitado consentimento para sua participação, de acordo com diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos da Associação Médica Mundial de 1989;
- os pacientes foram respeitados e considerados parceiros e colaboradores na pesquisa.

## **4.2 - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS**

### *4.2.1 - EXCREÇÃO URINÁRIA DE PGE<sub>2</sub>*

As prostaglandinas foram descobertas como compostos ativos no final de 1920 (Seyberth & Küll, 1988). Sua ligação com a medicina clínica foi estabelecida em 1971, quando Vane descobriu que os anti-inflamatórios não-esteróides inibiam a síntese de prostaglandina.



Os prostanóides são parte de um complexo sistema regulatório. Em contraste com os hormônios clássicos, todas as células nucleadas são capazes de liberar prostanóides. Lesão tecidual é um princípio que ocorre em muitos estados patológicos, envolvendo células inflamatórias, que possuem grande capacidade de biossíntese eicosanóide (Goodwin & Ceuppens, 1983; Seyberth & Küll, 1988).

Para estudarmos a participação das prostaglandinas nas consequências clínicas da imobilização aguda em crianças, obedecemos aos critérios estabelecidos por Seyberth e colaboradores (1991) utilizados para esse propósito:

- aferição da excreção urinária dos prostanóides e seus metabólitos em relação a processos patológicos;
- avaliação das alterações funcionais associadas com a administração dos inibidores de enzimas envolvidas na geração de prostanóides ou antagonistas de seu receptor.

Entretanto os efeitos de uma intervenção farmacológica com inibidores de sua atividade não estão limitados a um local de ação ou a um órgão.

Os níveis de prostaglandina urinária foram aferidos em três momentos: o primeiro logo após a imobilização e que foi considerado como basal, o segundo momento de observação após o desenvolvimento de hipercalcúria e o terceiro após uso de indometacina.

Este trabalho demonstrou que houve um aumento significativo de PGE<sub>2</sub> urinária após o 6º dia de imobilização aguda em 15 crianças. A mediana



foi elevada 9 vezes em comparação com a basal. Com o uso de indometacina, houve diminuição de mediana em 2,6 vezes, sendo esta diferença significativa, entretanto ainda significativamente superior a obtida no período basal.

Foi utilizada indometacina, droga padrão-ouro como inibidor das prostaglandinas (Metz, 1981), na dose também indicada de 1 mg/kg/dose, de 8/8 horas, por 3 dias (Usberti e colaboradores, 1985; Bennett e colaboradores, 1986). Verificou-se diminuição significativa das PGE<sub>2</sub> urinárias.

Podemos observar o comportamento dos valores individuais da PGE<sub>2</sub> urinária na figura 2, com nítido aumento após o 6º dia de imobilização, na presença de hipercaleiúria, e com decréscimo durante o uso de indometacina.

Com estes resultados concluímos que durante a imobilização aguda em crianças houve um aumento significativo da síntese de prostaglandinas E<sub>2</sub> nos rins. O local de produção, como ocorre com os demais eicosanóides, é o de sua ação, e dois seriam os possíveis sítios: o ramo ascendente da alça de Henle e o ducto coletor (Roman e colaboradores, 1984). A pergunta que cabe é quais seriam os potenciais fatores desencadeantes dessa síntese durante a imobilização na fase de hipercaleiúria?

Rosen e colaboradores (1990), em estudo experimental, observaram que ratos submetidos a elevação da calcemia por 2 semanas apresentavam lesão renal, na medular profunda, com subsequente destruição e atrofia. Essas alterações foram acompanhadas de aumento na produção de prostaglandina renal e mostraram predisposição a insuficiência renal aguda com o

uso de indometacina. Trabalhos anteriores realizados por Zenser e colaboradores (1978 e 1980) e por Levi (1983) observaram que o cálcio é um estímulo à síntese de  $PGE_2$ .

Estudos histológicos também têm claramente demonstrado que durante hipercalcúria a precipitação de sais de cálcio nas células intersticiais, nas células epiteliais da alça de Henle e nas células dos ductos coletores é cercada por infiltrado inflamatório (Burry e colaboradores, 1976). Essas lesões patológicas são geralmente tidas como precursoras de cálculos renais. O cálcio depositado resultaria em necrose do epitélio tubular, causando uma ruptura da integridade dessa estrutura, estabelecendo uma comunicação com a luz tubular e levando, com isso, a um contato com a urina supersaturada de cristais (Malek e Boyce, 1973). A conseqüente reação inflamatória local poderia ser responsável pela estimulação da síntese de prostaglandinas (Buck e colaboradores, 1983).

O cálcio urinário aumentado em associação com alterações da permeabilidade da membrana poderia resultar em maiores níveis de cálcio intracelular. Se isto acontecesse, poderia haver a liberação do ácido araquidônico-dependente do cálcio (Rasmussen, 1986a e b) e, conseqüentemente, a produção de prostaglandina aumentaria. Henriquez La-Roche e colaboradores (1988) demonstraram aumento da  $PGE_2$  urinária em homens com hipercalcúria idiopática, concordando com o afirmado anteriormente. Os autores sugerem que o aumento de síntese da prostaglandina, portanto, não somente seria conseqüência como estimularia a hipercalcúria. Posteriormente Henriquez La-Roche e colaboradores (1992) realizaram outro trabalho com o objetivo de



avaliar a etiologia do aumento da  $PGE_2$  na hipercalciúria idiopática. Estudaram 10 homens normais e 10 com hipercalciúria idiopática, constatando que os hipercalciúricos tinham  $PGE_2$  significativamente maior. Demonstraram que dieta rica em cálcio (35 mmol/dia) aumentou a calciúria significativamente nos dois grupos, porém os níveis de prostaglandina não se modificaram significativamente, o que afastaria a possibilidade de a calciúria aumentar os níveis de prostaglandina. Nesse mesmo estudo foi avaliada ainda a relação com a diurese e ingesta de sódio, que também não mostraram aumentar a  $PGE_2$  urinária nesses pacientes. Os autores sugerem que provavelmente ocorreria primeiro o aumento da  $PGE_2$  e que a calciúria poderia ser secundária à natriurese ou ao estímulo que as prostaglandinas possam causar na vitamina D, com conseqüente aumento da absorção de cálcio a nível intestinal.

É difícil obter a prova definitiva do papel de um prostanóide num estado de doença específico. Além disso, os prostanóides freqüentemente operam em conjunto com outros mediadores e hormônios. Por esta razão, parece que, em muitas condições, é difícil discriminar os papéis primário e secundário (reativo) dos prostanóides na cadeia fisiopatológica de eventos.

A nossa hipótese especulativa é que ocorreu aumento da síntese de prostaglandina  $E_2$  renal durante a imobilização, secundária à sobrecarga de cálcio plasmático durante processo de reabsorção óssea e à hipercalciúria ou, ainda, que a  $PGE_2$  possa ser um evento primário do estado de imobilização. Tais mecanismos teriam como objetivo manter a homeostasia do cálcio interno.

#### 4.2.2 - Excreção Urinária de PGE-M

A imobilização pode resultar em alterações importantes da integridade óssea. A patogênese da osteopenia do desuso ainda é controversa. A teoria mais aceita é que a desmineralização resulte da perda do estresse mecânico e da força de sustentação sobre o osso durante imobilização (Stout, 1982), com evidências de estimulação da atividade osteoclástica e supressão da osteoblástica (Young e colaboradores, 1986). Acredita-se que os fatores mecânicos façam parte da fisiopatogênese, mas outras causas também podem estar envolvidas. As prostaglandinas têm sido apontadas como um dos fatores responsáveis pela perda do conteúdo mineral ósseo induzida pela imobilização. As prostaglandinas da série E, principalmente E<sub>1</sub> e E<sub>2</sub>, têm grande atividade no osso. Após a descoberta de sua capacidade para estimular a reabsorção óssea *in vitro* (Klein & Raisz, 1970), investigações foram realizadas para avaliar seu papel *in vivo*. Thompson & Rodan (1988), utilizando modelo experimental em ratos com 10 dias de imobilização, demonstraram que, na osteopenia de desuso, a indometacina foi capaz de inibir o aumento dos osteoclastos da tíbia e a reabsorção da superfície óssea, mas não a diminuição da formação óssea. Le e Vilcek (1987) verificaram que a produção de prostaglandinas está aumentada nos locais de reabsorção óssea e que esse incremento pode ser secundário a um estímulo de citocinas, como a interleucina-1. Mas os mecanismos pelos quais as prostaglandinas estimulam a reabsorção óssea não são conhecidos (Norrdin e colaboradores, 1990).

Seyberth e colaboradores (1975), ao investigarem o papel das prostaglandinas na reabsorção óssea em certos tipos de câncer, avaliaram a excreção de PGE-M que é o principal metabólito urinário da PGE<sub>2</sub> e representa o índice da síntese sistêmica de prostaglandina E. Nos pacientes com hipercalcemia e tumores sólidos, a excreção de PGE-M foi significativamente maior



que o normal. Aspirina ou indometacina diminuíram a excreção de PGE-M e reduziram a hipercalcemia em 6 de 14 pacientes. Esses achados fundamentaram o conceito de que as prostaglandinas são mediadores da hipercalcemia causada por certos tumores sólidos. Posteriormente, Tashjian e colaboradores (1977) demonstraram que realmente a PGE<sub>2</sub>, representada pela PGE-M, é o principal análogo de prostaglandina envolvido na estimulação da atividade de reabsorção óssea.

No presente trabalho, analisamos os níveis de PGE-M urinária, como preconizado para avaliar o papel das prostaglandinas na reabsorção óssea (Tashjian e colaboradores, 1977; Seyberth & Schweer, 1988; Leonhardt e colaboradores, 1992b). O que verificamos foi um aumento significativo da excreção urinária de PGE-M após o quinto dia de imobilização, durante a fase de hipercalciúria, havendo um aumento expressivo de 40 vezes no valores da mediana. Após o uso de indometacina, para inibir as prostaglandinas, os níveis de excreção urinária de PGE-M diminuíram, mas não de maneira estatisticamente significativa.

Tashjian e colaboradores (1977) confirmam, em trabalho experimental, que, além da prostaglandina E<sub>2</sub>, seu próprio metabólito tem ação na reabsorção óssea.

O local de produção do metabólito sistêmico da prostaglandina E<sub>2</sub> nesses pacientes submetidos agudamente a imobilização não pode ser determinado, pois verificamos somente sua excreção urinária. Especulamos que a prostaglandina E<sub>2</sub> seja produzida diretamente no osso ou músculos.

Dekel e colaboradores (1981) demonstraram, em trabalho experimental, que havia aumento local de prostaglandina E e F ao redor do músculo e osso imobilizado após fratura, sugerindo que uma reação do osso e músculo

ao trauma seria um aumento da produção de prostaglandina. O aumento de prostaglandina E poderia explicar as alterações vasculares pós-fratura desde que PGE<sub>1</sub> e PGE<sub>2</sub> são poderosos vasodilatadores (Williams e Peck, 1977). As prostaglandinas são inativadas pela passagem através dos pulmões (e seu metabólito excretado pelos rins), o que explicaria as alterações vasculares (vasodilatação e edema) limitadas ao local do membro fraturado (Wray e Spencer, 1960). Além disso, as prostaglandinas iniciam um processo de reabsorção óssea conforme relatado anteriormente.

No presente estudo, os níveis de PGE-M aumentaram com a imobilização, mas não foram inibidos significativamente por indometacina. Mesmo assim, provavelmente espelham a influência das prostaglandinas na reabsorção óssea.

Em conclusão, nosso estudo demonstra que prostaglandina E<sub>2</sub> sistêmica, avaliada pela excreção de seu metabólito urinário, está estimulada nos pacientes imobilizados agudamente por fratura ou cirurgia ortopédica. Tal estimulação poderia decorrer da resposta inflamatória inicial ao trauma ou simplesmente da ausência de estresse mecânico sobre o osso. A PGE<sub>2</sub> sistêmica pode ser um dos fatores responsáveis pela reabsorção óssea e, com isso, provocar hipercalcúria de origem reabsortiva.

#### *4.2.3 - Calciúria e sua Correlação com os Níveis de PGE<sub>2</sub> e PGE-M Urinárias*

A homeostasia do cálcio é mantida pela atividade integrada do intestino, osso e rins (Rouse & Suki, 1990).



A imobilização de um paciente, isto é, sua restrição ao leito, leva a desmineralização óssea e osteopenia, com conseqüente hipercalcúria. A observação de hipercalcemia, hipercalcúria e incapacidade de concentração urinária associada com imobilização foi primeiramente descrita por Albright em 1941. Revisamos vários trabalhos sobre essa associação e os resumimos no quadro 5.

### QUADRO 5

PRESENÇA DE HIPERCALCIÚRIA, HIPERCALCEMIA E DÉFICIT DE CONCENTRAÇÃO URINÁRIA DURANTE IMOBILIZAÇÃO

AUTOR	ANO	n / GRUPO	TIPO DE IMOB	HCA	HCIA	CONC
Albright	1941	1 / cr	fratura	X	X	X
Howard	1945	17 / ado + adu	fratura	X	X	
Dietrick	1948	4 / adu	voluntária	X	X	
Dodd	1950	1 / cr	fratura	X	X	X
Wyse	1954	2 / adu	paraplegia	X		
Halvorsen	1954	1 / cr	fratura	X	X	X
Dunning	1957	54 / cr + ad	poliomielite	X		
Stark	1965	20 / cr	fratura	X		X
Issekutz	1966	14 / adu	voluntária	X		
Millard	1970	12 / ado	fusão de coluna	X		
Donaldson	1970	3 / adu	voluntária	X		
Berliner	1972	1 / cr	queimadura	X	X	
Lawrence	1973	1 / cr	fratura	X	X	
Claus-Walker	1975	32 / ado + adu	quadriplegia	X		
Levine	1975	3 / ado	fratura	X	X	
Henke	1975	1 / ado	fratura	X	X	
Rosen	1978	12 / cr + ado	fratura	X	X	
Kaplan	1978	8 / adu	fratura	X		
Turner	1979	56 / cr + ado	fratura	X		
Conley	1979	1 / ado	fratura	X	X	
Claus-Walker	1981	2 / ado	quadriplegia	X		
Stewart	1982	13 / ado + adu	fratura	X		
Dibble	1983	1 / cr	fratura	X	X	
Bentur	1987	42 / cr	crônica	X		
Andrews	1990	8 / cr	fratura	X	X	X
Heij	1992	50 / cr	fratura		X	
Vaziri	1994	40 / adu	fratura	X	X	

cr: criança; ado: adolescente; adu: adulto; imob: imobilização; hca: hipercalcúria; hcia: hipercalcemia; conc: déficit de concentração

A natureza reabsortiva da hipercalciúria da imobilização foi enfatizada por Stewart e colaboradores (1982). Esse estudo documenta o caráter reabsortivo ou ósseo da hipercalciúria, manifestado por excreção normal ou aumentada de cálcio durante dieta restrita em cálcio, hipercalciúria de jejum, elevação da fosforemia e aumento de sua excreção, com marcada supressão do eixo paratireóide-1, 25 diidroxivitamina D<sub>3</sub>. A supressão desse eixo é o resultado esperado para esse processo reabsortivo.

Assim como os demais autores revisados, encontramos hipercalciúria conseqüente à imobilização em todos os pacientes após o sexto dia de imobilização. Essa hipercalciúria provavelmente foi de etiologia reabsortiva e/ou secundária à diminuição da reabsorção tubular de cálcio, porque a urina era uma amostra de jejum, a segunda da manhã, colhida entre 8 e 10 horas. O cálcio tem sua absorção completa após 6 horas da ingestão de alimento, portanto a calciúria de jejum deve ter outra fonte que não a de hiperabsorção intestinal, presumivelmente de origem óssea (Parfitt, 1980b) e/ou secundária à diminuição de reabsorção tubular renal de cálcio. A dieta oferecida a essas crianças continha 600 a 800 mg de cálcio ao dia.

Hiperatividade das prostaglandinas é relatada na patogênese da hipercalciúria idiopática (Filipponi e colaboradores, 1988). Existem evidências de que as prostaglandinas possam influenciar a reabsorção de cálcio pelo rim. Lote e colaboradores (1974) demonstraram que as prostaglandinas participam do transporte de sódio e cálcio através da pele da rã, a qual, segundo os autores, tem sido utilizada como modelo de epitélio tubular renal. Buck e colaboradores (1983) confirmaram que a excreção do cálcio foi significativamente reduzida em ratos quando as prostaglandinas endógenas foram inibidas por indometacina. Esse



mesmo trabalho relata que a administração de PGE<sub>2</sub> a macacos causou aumento da excreção de cálcio na urina. Outros trabalhos experimentais também demonstraram a participação das PGE<sub>2</sub> na reabsorção de cálcio (Roman e colaboradores, 1984; Gomaa e colaboradores, 1990).

Vários trabalhos, conforme resumido no quadro 6, têm demonstrado a participação das prostaglandinas na excreção urinária de cálcio.

QUADRO 6

ESTUDOS CLÍNICOS SOBRE A RELAÇÃO ENTRE HIPERCALCIÚRIA E PROSTAGLANDINAS

AUTOR	ANO	n / POPULAÇÃO	ESTUDO	DESFECHO
Buck	1981	11 adultos litíasicos	indometacina x hca	calciúria diminuiu sign.
Buck	1983	43 adultos litíasicos	indometacina x hca	calciúria diminuiu sign.
Rao	1983	23 adultos com HI	flurbiprofen x calciúria	calciúria diminuiu sign. nos 14 pacientes que concluíram estudo
Sha	1984	10 adultos com HI (10 dias) 13 adultos com HI (1-12 meses)	inib. prostaglandina x HI	calciúria não diminuiu sign.
Rocco	1985	adultos normais	indometacina, ketoprofen, aspirina x calciúria	calciúria não diminuiu sign. em indivíduos normais
Filliponi	1988	21 adultos litíasicos	diclofenaco x hca	calciúria diminuiu sign. nos pacientes com HI, e sem efeito nos normocalciúricos
Hirayama	1988	6 adultos normais 14 adultos litíasicos sem HI 14 adultos litíasicos com HI	excreção urinária de PGE <sub>2</sub> nos 3 grupos	excreção de PGE <sub>2</sub> sign. maior nos litíasicos com HI
Caló	1990	10 adultos com HI	hidroclorotiazida x calciúria X excreção urinária de PGE <sub>2</sub>	calciúria e excreção de PGE <sub>2</sub> pós uso de hidroclorotiazida diminuíram sign.
Henriquez La-Roche	1988	20 adultos normais 21 adultos litíasicos com HI 7 adultos litíasicos sem HI	excreção urinária de PGE <sub>2</sub>	PGE <sub>2</sub> aumentada sign. nos homens com HI
Henriquez La-Roche	1992	10 adultos normais 10 com HI	excreção urinária de PGE <sub>2</sub> x calciúria	PGE <sub>2</sub> na HI aumentada sign.

hca: hipercalciúria; sign.: significativamente

HI: Hipercalciúria idiopática

No caso da hipercalcúria secundária à imobilização, a questão a ser respondida é: a hipercalcúria resultaria somente do aumento da reabsorção óssea (mediada por PGE-M) e/ou também por diminuição de reabsorção tubular de cálcio (mediada por PGE<sub>2</sub>)?

No presente trabalho, não foi significativa a correlação entre o aumento das prostaglandinas E<sub>2</sub> ou E-M e o desenvolvimento de hipercalcúria durante imobilização aguda em crianças.

O uso de indometacina, embora tenha inibido a PGE<sub>2</sub>, não inibiu significativamente a PGE-M, não tendo causado decréscimo significativo na calciúria. Os níveis de calciúria neste período não se correlacionaram com a excreção urinária de PGE<sub>2</sub> ou PGE-M. Na figura 5 temos uma imagem gráfica de PGE<sub>2</sub> e calciúria durante o estudo.

Mesmo assim, após o uso de indometacina, em 40% das crianças, a relação cálcio e creatinina urinária diminuiu para níveis inferiores a 0,21. Entretanto, o estudo não teve poder para demonstrar essa associação, provavelmente pelo tamanho da amostra, pelo tempo de observação e pela dose e duração de indometacina.

Pelo cálculo de tamanho de amostra, com base nas alterações da calciúria durante o estudo, verificamos que, se fosse mantido o mesmo desenho do estudo e aumentado em 10 vezes o número de casos, obter-se-ia uma correlação significativa com a prostaglandina E<sub>2</sub>. Se fossem aumentados a dose e o tempo de uso de indometacina, talvez esse número pudesse ser reduzido, entretanto seria então necessário para esta pesquisa um modelo experimental, pelos riscos de toxicidade.

Entretanto, baseados nos resultados obtidos, podemos concluir que a calciúria associada à imobilização é reabsortiva, por ser de jejum e asso-



ciada à situação clínica de imobilização e fratura, e que seria necessário modificar o número ou o modelo de estudo para comprovar sua associação com aumento de prostaglandina E<sub>2</sub> e E-M.

#### 4.2.4 - *Excreção Fracionada de Sódio e sua Correlação com os Níveis de PGE<sub>2</sub> Urinária e Calciúria*

Kramer e colaboradores (1978) e Lote (1982) demonstraram que as prostaglandinas agem no transporte de sódio, e estudos confirmam sua ação natriurética (Martinez-Maldonado e colaboradores, 1972; Strandhoy e colaboradores, 1974; Fine & Trizna, 1977; Stokes & Kokko, 1977; Kokko, 1981). Segundo Jabs (1989), a ação das prostaglandinas ocorreria por inibição da entrada de sódio na membrana apical ou por estimulação à saída via Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase através da membrana basolateral. O ducto coletor da medular profunda seria o alvo da inibição de sódio mediada por PGE<sub>2</sub>.

Demonstramos que a excreção fracionada de sódio aumentou significativamente durante a imobilização. Houve uma diminuição na mediana após uso de indometacina, mas não foi significativa, como se observa na figura 6, embora tenha ocorrido uma correlação estatisticamente significativa com a excreção das prostaglandinas E<sub>2</sub> após o uso de indometacina, como pode ser visto na figura 8.

Observamos um paralelismo das medianas de excreção fracionada de sódio com a excreção de PGE<sub>2</sub> em todo o estudo, como demonstrado no gráfico da figura 7.



A reabsorção de sódio urinário segue paralela com a reabsorção de cálcio nos túbulos distal (Constanzo & Windhager, 1978) e proximal e na alça de Henle (Schneider & Strandhoy, 1973), em condições normais. No presente estudo, houve aumento da excreção fracionada de sódio assim como da calciúria, embora não tenha ocorrido uma correlação significativa entre essas variáveis.

Com relação à excreção fracionada de sódio durante imobilização aguda em crianças, podemos concluir que aumentou significativamente. Os resultados sugerem que a prostaglandina  $E_2$  renal está associada a natriurese durante o uso de indometacina na imobilização. Entretanto, a excreção fracionada de sódio não foi inibida significativamente com o uso de indometacina. Portanto, um estudo experimental baseado nesse modelo de pesquisa aumentando a dose e tempo de exposição a indometacina poderia corroborar estes resultados.

#### *4.2.5 - Capacidade de Concentração Urinária Máxima e sua Correlação com Níveis de $PGE_2$ e Calciúria*

Outra consequência da imobilização é o déficit de concentração urinária. Podemos observar no quadro 5 que a incapacidade de concentrar a urina foi relatada por alguns autores como associada à imobilização. O déficit de concentração é uma alteração importante e traz um significado clínico devido ao fato de o paciente imobilizado estar impossibilitado de ter água a seu alcance. Poucos autores discutem a fisiopatologia dessa anormalidade, com etiologia ainda desconhecida (Stark e colaboradores, 1965; Andrews & Rosenberg, 1990). Em nossa pesquisa também constatamos que no período basal já

havia perda da capacidade de concentração urinária em 46% (5/11) das crianças imobilizadas. E durante os períodos B e C houve diminuição de osmolaridade máxima mas que não foi significativa.

Observamos que o dDAVP não aumentou significativamente a osmolaridade urinária durante os períodos B e C, evidenciando, dessa maneira, que existe uma insensibilidade ao ADH. Entre os fatores que influenciam a ação desse hormônio estão as prostaglandinas. Os mecanismos de ação dos prostanóides junto à vasopressina são complexos. As primeiras observações dessa interação foram de Orloff e colaboradores (1965). Múltiplos estudos posteriormente confirmaram que PGE<sub>1</sub> e PGE<sub>2</sub> antagonizam a ação antidiurética da vasopressina (Gross e colaboradores, 1981; Handler, 1981; Stokes, 1981). O maior efeito das prostaglandinas no mecanismo de concentração é sua interferência com o mecanismo celular da ação da vasopressina, agindo tanto como moduladores como mediadores (Schlondorff, 1986). A função moduladora é demonstrada pela ação de PGE<sub>2</sub> durante a antidiurese induzida por vasopressina. A vasopressina facilita a reabsorção de água no túbulo coletor e, ao mesmo tempo, estimula a formação de PGE<sub>2</sub> medular, a qual age contra o transporte de água transtubular (Beck, 1981; Craven & Derubertis, 1991).

Os mecanismos pelos quais as prostaglandinas interferem na ação do ADH foram revisados por Beck (1981):

- a) as prostaglandinas antagonizam o efeito do ADH na excreção de água;
- b) o antagonismo é mediado por inibição da produção do AMP cíclico estimulado por ADH;
- c) o ADH estimula a produção de prostaglandina, que funciona como *feedback* negativo modulador de sua ação no rim.



O aumento das PGE<sub>2</sub> tem sido apontado como responsável pela poliúria no diabetes insípido (Libber e colaboradores, 1986), na síndrome de Bartter (Gill e colaboradores, 1976) e na diurese pós-obstrutiva (Kauker & Zawada, 1992). Por outro lado, um aumento do fluxo urinário pode estimular as prostaglandinas (Henriquez La-Roche e colaboradores, 1988).

Observamos uma incapacidade de concentração urinária desde os primeiros dias de imobilização, que o uso de indometacina não aumentou significativamente a osmolalidade urinária durante os períodos de estudo e que não houve correlação significativa entre osmolalidade urinária e PGE<sub>2</sub>.

Existem trabalhos mostrando uma relação inversa entre a magnitude da hipercalciúria e a osmolalidade urinária em jejum de 12 horas durante imobilização (Stark e colaboradores, 1965 ; Andrews & Rosenberg, 1990).

No presente estudo, a correlação entre hipercalciúria e osmolalidade urinária não se mostrou significativa.

A fisiopatologia do déficit da capacidade de concentração urinária durante imobilização é difícil de ser investigada em crianças, pelo risco de desidratação. A análise desses resultados no presente trabalho ficou prejudicada porque não houve condições de realizar teste de concentração em todos os períodos em 7 crianças, por não terem condições de obedecer a um jejum hídrico. Sugerimos estudos experimentais para avaliar essa questão.

#### *4.2.6 - Função Renal*

A função renal pode estar diminuída durante a imobilização (Conley e colaboradores, 1979). Na amostra estudada, não houve variação significa-



tiva de creatinina em todos os períodos. A insuficiência renal pode ser secundária a desidratação (Andrews e colaboradores, 1990) ou a hipercalcemia (Conley e colaboradores, 1979; Schrier e colaboradores, 1987). Nenhum dos pacientes do estudo apresentou desidratação, entretanto 2 pacientes tiveram aumento transitório de creatinina, um no período B e outro no C. A indometacina muito provavelmente foi a responsável pela alteração ocorrida no 3º período do estudo.

#### *4.2.7 - Calcemia e sua Correlação com os Níveis de PGE<sub>2</sub>, PGE-M, Calciúria, Capacidade de Concentração Urinária e Função Renal*

O cálcio sérico, especialmente quando medido como cálcio ionizado ou cálcio intracelular, está elevado durante a imobilização (Harris e colaboradores, 1987). Em nosso trabalho, o cálcio plasmático foi avaliado em 3 períodos, e foi detectada hipercalcemia em 6 pacientes durante os diferentes momentos, tendo sido 4 episódios no período C (figura 9). Hipercalcemia ocorre durante a imobilização quando a carga de cálcio reabsorvido do esqueleto é maciça ou quando há redução da taxa de filtração glomerular, limitando a capacidade do rim para excretar a grande quantidade de cálcio filtrado. Existem alguns relatos de hipercalcemia sintomática e insuficiência renal aguda em crianças imobilizadas (Dodd e colaboradores, 1950; Halvorsen, 1954; Berliner e colaboradores, 1972; Lawrence & Loeffler, 1973; Henke e colaboradores, 1975; Rosen e colaboradores, 1978; Conley e colaboradores, 1979).

O excesso de cálcio é tóxico para as células em geral (Farber, 1982) e o rim é particularmente suscetível a hipercalcemia. O aumento do cálcio ce-

lular induz insuficiência renal associada com vasoconstrição renal, um defeito de concentração resistente ao ADH e nefrocalcinose medular (Benabe e colaboradores, 1978). O aumento de cálcio intracelular parece ter um importante papel na patogênese de insuficiência renal aguda (Schrier e colaboradores, 1987).

Talvez o mecanismo demonstrado por Rosen e colaboradores (1990), pelo qual a hipercalcemia estimularia a síntese de prostaglandinas, possa explicar o aumento da prostaglandina  $E_2$  durante a imobilização.

Mesmo que nas crianças deste estudo não tenha variado significativamente o nível de cálcio, houve 6 episódios de hipercalcemia, e só aferimos a calcemia durante 3 momentos no estudo.

Ainda que não se desenvolva hipercalcemia clínica, a normocalcemia só acontece às custas de um aumento na massa de cálcio filtrada pelos glomérulos, expondo-os a quantidades de cálcio superiores às basais (Parfitt, 1984).

A correlação entre calcemia e  $PGE_2$  ou E-M não foi significativa.

A hipercalcemia também pode estar relacionada com a hipercalciúria, pois inibe diretamente a reabsorção de cálcio no ramo espesso ascendente da alça de Henle (Quamme, 1982; Shareghi & Agus, 1982). Entretanto, neste estudo não houve correlação entre calciúria e calcemia.

Não foi medida a taxa de filtração glomerular nesta pesquisa; não houve, porém, aumento significativo de creatinina. Entretanto foi observada correlação estatisticamente significativa entre creatinina e calcemia após uso de indometacina.

Entre os fatores que alteram a ação da vasopressina na permeabilidade de várias superfícies epiteliais, além das prostaglandinas, encontra-se o cálcio (Berl & Erickson, 1982). Hipercalcemia com duração de 24 horas é capaz de produzir severa diminuição na capacidade de concentração renal (Carone e colaboradores, 1960; Gill & Bartter, 1961; Zefren & Heinemann, 1962). Estudos sugerem que os efeitos do cálcio e das prostaglandinas na excreção de água estão interrelacionados. O cálcio parece estimular a síntese de prostaglandina na medular renal; é possível que esse aumento da prostaglandina medular-papilar seja, no mínimo, responsável pelo defeito de concentração observado (Zenzer & Davis, 1978; Berl & Ericson, 1982).

Resumindo, não verificamos alteração de calcemia nos 3 momentos observados, embora tenha ocorrido episódios de hipercalcemia e tenha sido observado correlação significativa com a creatinina durante o uso de indometacina. Para uma melhor avaliação deveria ser realizado um maior número de aferições, o que, em crianças, envolveria problemas éticos. Portanto, sugerimos modelos experimentais para estudar a calcemia na imobilização.

#### *4.2.8 - Potássio Sérico e sua Correlação com Níveis de Prostaglandinas e Capacidade de Concentração Urinária Máxima*

A depleção de potássio estimula a sede e causa uma forma de diabetes insípido. Caracteriza-se por poliúria, polidipsia e hipostenúria resistente a vasopressina (Berl e colaboradores, 1977). Uma das causas de hipopotassemia é o aumento de prostaglandinas (Brouhard, 1985).



Estudamos o potássio para avaliar se ocorreria uma hipopotassemia, secundária ou não ao aumento das prostaglandinas, e também para afastar hipopotassemia como causa de hipostenúria.

Os níveis de potássio não variaram durante os 3 momentos do estudo, não se correlacionando com as variações das prostaglandinas ou da osmolalidade urinária.

#### *4.2.9 - Considerações Finais*

Esta pesquisa, realizada com o objetivo de estudar prostaglandinas e calciúria em crianças imobilizadas agudamente, mostrou-se inovadora no sentido de demonstrar um estímulo à síntese de PGE<sub>2</sub> renal e sistêmica. Apesar de não ter tido poder de comprovar uma relação direta entre prostaglandinas e calciúria, especulamos que isso possa ocorrer se forem empreendidos trabalhos experimentais ou com amostra maior. Nessa medida, pode ser visto como um trabalho gerador de hipóteses.

---

## **5 - CONCLUSÕES**

---

## 5 - CONCLUSÕES

---

Os resultados do trabalho permitem que se estabeleçam as conclusões abaixo.

- Houve aumento estatisticamente significativo da excreção urinária de prostaglandina E<sub>2</sub> renal com a imobilização, que foi suficientemente inibida por indometacina na dose de 3 mg/kg por 3 dias.
- Houve aumento estatisticamente significativo da excreção urinária do metabólito da prostaglandina E<sub>2</sub> sistêmica, a PGE-M, com a imobilização, que não foi significativamente inibida pelo uso de indometacina na dose de 3 mg/kg por 3 dias.
- Houve aumento estatisticamente significativo da excreção urinária de cálcio, com a imobilização, que não foi significativamente inibida por indometacina.
- Todas as crianças imobilizadas desenvolveram hipercalciúria de jejum.
- Não houve correlação estatisticamente significativa de excreção urinária das prostaglandinas E<sub>2</sub> e E-M com calciúria.
- A excreção fracionada de sódio apresentou aumento estatisticamente significativo durante a imobilização.
- Houve correlação estatisticamente significativa entre excreção fracionada de sódio e PGE<sub>2</sub> urinária, durante o uso de indometacina.
- Não houve correlação estatisticamente significativa entre excreção fracionada de sódio e calciúria durante a imobilização.



- Houve déficit na capacidade de concentração urinária máxima, nas primeiras 72 horas de imobilização, não tendo se modificado significativamente durante o estudo.
- Não houve correlação estatisticamente significativa entre capacidade de concentração urinária máxima,  $PGE_2$  e calciúria.
- Não houve modificação estatisticamente significativa da função renal durante o estudo.
- Não houve modificação estatisticamente significativa da calcemia durante o estudo.
- Não houve correlação estatisticamente significativa entre os níveis de calcemia e  $PGE_2$ , PGE-M e calciúria.
- Houve correlação estatisticamente significativa entre calcemia e creatinina, durante o uso de indometacina.
- O potássio não variou de maneira estatisticamente significativa.
- Não houve correlação estatisticamente significativa entre potássio e excreção urinária de  $PGE_2$  e capacidade de concentração urinária.

---

## **6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

## 6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. ALBRIGHT, F.; BURNETT, C.H.; COPE, O.; PARSON, W. Acute atrophy of bone (osteoporosis) simulating hyperparathyroidism. **J. Clin. Endocrinol.**, v. 1, n. 9, p. 711-716, 1941.
2. ALEXANDRE, C.; CHAPPARD, D.; VICO, L.; MINAIRE, P.; RIFFAT, G. Effects de l'apesanteur sur le metabolisme phospho-calcique et la remodelage osseux. **Presse Med.**, v. 15, n. 20, p. 923-927, 1986.
3. ANDREWS, P.I.; ROSENBERG, A.R. Renal consequences of immobilisation in children with fractured femurs. **Acta Paediatr. Scand.**, v. 79, n. 3, p. 311-315, 1990.
4. ANGGARD, E.; OLIW, E. Formation and metabolism of prostaglandins in kidney. **Kidney Int.**, v. 19, n. 6, p. 771-780, 1981.
5. ARONSON, A.S.; SVENNINGSEN, N.W. DDAVP test for estimation of renal concentrating capacity in infants and children. **Arch. Dis. Child.**, v. 49, n. 8, p. 654-659, 1974.
6. BARTTER, F.C.; PROVONE, P.; GILL Jr., J.R., MACCARDLE, R.C. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. **Am. J. Med.**, v. 33, p. 811- 828, 1962.
7. BECK , T.R.; DUMM, M.J. The relationship of antidiuretic hormone and renal prostaglandins. **Miner. Eletrolyte Metab.**, v. 6, n. 1-2, p. 46-59, 1981.
8. BENABE, J.E.; MARTINEZ-MALDONADO, M. Hypercalcemic nephropathy. **Arch. Int. Med.**, v. 138, p. 777-779, 1978.



9. BENNETT, W.M.; HENRICH, W.L.; STOFF, J.S. The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: summary and recommendations. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 28, n. 1, suppl. 1, p. S56-S62, 1996.
10. BENTUR, L.; ALON, U.; BERANT, M. Hypercalciuria in chronically institutionalized bedridden children: frequency, predictive factors and response to treatment with thiazides. **Int. J. Pediatr. Nephrol.**, v. 8, n. 1, p. 29-34, 1987.
11. BERGSTROM, W.H. Hypercalciuria and hypercalcemia complicating immobilization. **Am. J. Dis. Child.**, v. 132, n. 6, p.553-554, 1978.
12. BERL, T.; ERICKSON, A.E. Calcium- prostaglandin interaction on the action of antidiuretic hormone in dog. **Am. J. Physiol.**, v. 242, n. 4, p. F313-F320, 1982.
13. BERL, T.; LINAS, S.L.; ALISENBRYE, G.A.; ANDERSON, R.J. On the mechanism of polyuria in potassium depletion. The role of polydipsia. **J. Clin. Invest.**, v. 60, n. 3, p.620-625, 1977.
14. BERLINER, B.C.; SHENKER, I.R.; WEINSTOCK, M.S. Hypercalcemia associated with hypertension due to prolonged immobilization: an unusual complication of extensive burns. **Pediatrics**, v. 49, n. 1, p. 92-96, 1972.
15. BONVALET, J.P.; PRADELLES, P.; FARMAN, N. Segmental synthesis and actions of prostaglandins along the nephron. **Am. J. Physiol.**, v. 253, n. 3, p. F377-F387, 1987.
16. BOWDEN, R.E.; GILL JR, J.R.; RADFORD, N.; TAYLOR, A.A.; KEYSER, H.R. Prostaglandin synthetase inhibitors in Bartter's syndrome. **JAMA**, v. 239, p. 117-121, 1978.
17. BOYD, M.L. The formation of renal calculi in bedridden patients. **JAMA**, v. 116, n. 20, p. 2245-2247, 1941.
18. BROUHARD, B.H. Prostaglandins and hypokalemia. **J. Pediatr.**, v. 107, n. 5, p. 738-740, 1985.

19. BUCK, A.C.; LOTE, C.J.; SAMPSON, W.F. The influence of renal prostaglandins on urinary calcium excretion in idiopathic urolithiasis. **J. Urol.**, v. 129, n. 2, p. 421-426, 1983.
20. BUCK, A.C.; SAMPSON, W.F.; LOTE, C.J.; BLACKLOCK, N.J. The influence of renal prostaglandins on glomerular filtration rate (GFR) and calcium excretion in urolithiasis. **Br. J. Urol.**, v. 53, n. 6, p. 485-491, 1981.
21. BURKHART, J.M.; JOWSEY, J. Parathyroid and thyroid hormones in development of immobilization osteoporosis. **Endocrinology**, v. 81, p. 1053-1062, 1967.
22. BURNETT, C.H. Acute atrophy of bone (osteoporosis) simulating hyperparathyroidism. **J. Clin. Endocrinol.**, v. 1, p. 711-716, 1941.
23. BURRY, A.F.; AXELSEN, R.A.; TROLOVE, P.; SAAL, J.R. Calcification in the renal medulla. **Hum. Pathol.**, v. 7, n. 4, p. 435-449, 1976.
24. BYGRAVE, F.L. The ionic environment and metabolic control. **Nature**, v. 214, n. 89, p. 667-671, 1967.
25. CALO, L.; CANTARO, S.; MARCHINI, F.; GIANNINI, S.; CASTRIGNANO, R.; GAMBARO, G.; ANTONELLO, A.; BAGGIO, B.; D'ANGELO, A.; WILLIAMS, H. Is hydrochlorothiazide-induced hypocalciuria due to inhibition of prostaglandin E2 synthesis? **Clin. Sci. Colch.**, v. 78, n. 3, p. 321-325, 1990.
26. CANN, C.E.; GENANT, H.K.; YOUNG, D.R. Comparison of vertebral and peripheral mineral losses in disuse osteoporosis in monkeys. **Radiology**, v. 134, n. 2, p. 525-529, 1980.
27. CARLSON, H.E.; OCKERBLAD, N.F. Stones of recumbency. **South Med. J.**, v. 33, p. 582-589, 1940.
28. CARONE, F.A.; EPSTEIN, F.H.; BECK, D.; LEVITIN, H. The effects upon the kidney of transient hypercalcemia induced by parathyroid extract. **Am. J. Pathol.**, v. 36, p.77-103, 1960.



29. CATELLA, F.; NOWAK, J.; FITZGERALD, G.A. Measurement of renal and non renal eicosanoid synthesis. **Am. J. Med.**, v. 81, suppl 2B, p. 23-29, 1986.
30. CHANTRAINE, A.; HEYNEN, G.; FRANCHIMONT, P. Bone metabolism, parathyroid hormone and calcitonin in paraplegia. **Calcif. Tissue Int.**, v. 27, n. 3, p. 199-204, 1979.
31. CHU, J.Y.; MARGEN, S.; CALLOWAY, D.H.; COSTA, FM. Intergumentary loss of calcium. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 32, n. 8, p. 1699-1702, 1979.
32. CLAUS-WALKER, J.; HALSTEAD, L.S. Increased urine calcium during hiperalimentation in quadriplegia: report of 2 cases. **Arch. Phys. Med. Rehabil.**, v. 62, n. 7, p. 347-349, 1981.
33. CLAUS-WALKER, J.; SPENCER, W.A.; CARTER, R.E.; HALSTEAD, L.S.; MEIER III, R.H.; CAMPOS, R.J. Bone metabolism in quadriplegia: dissociation between calciuria and hydroxiprolinuria. **Arch. Phys. Med. Rehabil.**, v. 56, n. 8, p. 327-332, 1975.
34. CONLEY, S.B.; SHACKELFORD, G.D.; ROBSON, A.M. Severe immobilization hypercalcemia, renal insufficiency, and calcification. **Pediatrics**, v. 63, n. 1, p. 142-145, 1979.
35. CONSTANZO, L.S.; WINDHAGER, E.E. Calcium and sodium transport by the distal convoluted tubule of the rat. **Am. J. Physiol.**, v. 235, n. 5. p. F492-F506, 1978.
36. CRAVEN, P.A.; DERUBERTIS, F.R. Effects of extracelular sodium on cytosolic calcium, PGE2 and cAMP in papillary collecting tubule cells. **Kidney Int.**, v. 39, n. 4, p. 591-597, 1991.
37. DAESCHNER, C.W.; CLAYTON, G.W.; SPENCER, W.A.; HOUSHOLDER, G. A syndrome of hypercalcemia, hypostenuria and hypertension in the postacute phase of poliomyelitis. **Am. J. Dis. Child.**, v. 90, n. 5, p. 622, 1955.



38. DANIEL, W.W. Procedures that utilize data from three or more related samples. In: **Applied Nonparametric Statistics**. Boston: Moughton Mifflin, 1978. Cap. 7: p. 223-253.
39. DEITRICK, J.E.; WHEDON, D.; SHORR, E. Effects of immobilization upon various metabolic and physiologic functions of normal men. **Am. J. Med.**, v. 4, p. 3-36, 1948.
40. DEKEL, S.; LENTHALL, G.; FRANCIS, M.J. Release of prostaglandins from bone and muscle tibial after fracture. Na experimental study in rabbits. **J. Bone Joint Surg.**, v. 63, n. 2, p. 185-189, 1981.
41. DIBBLE, J.B.; PENNEY, M.D. Analysis of the components of the hypercalcemia in a 14-year-old boy following prolonged immobilisation. **Acta Paediatr. Scand.**, v. 72, n. 2, p. 207-210, 1983.
42. DODD, K.; GRAUBARTH, H.; RAPOPORT, S. Hypercalcemia nephropathy and encephalopathy following immobilization. **Pediatrics**, v. 6, p. 124-130, 1950.
43. DONALDSON, C. L.; HULLEY, S.B.; VOGUEL, J.M.; HATTNER, R.S.; BAYERS, J.H.; MCMILLAN, D.E. Effect of prolonged bed rest on bone mineral. **Metabolism**, v. 19, n. 12, p. 1071-1084, 1970.
44. DOUMAS, B.T.; WATSON, W.A.; BIGGS, H.G. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. **Clin. Chim. Acta**, v. 31, n. 1, p. 87-96, 1971.
45. DUNNING, M.F.; PLUM, F. Hypercalciuria following poliomyelitis. **A. M. A. Arch. Int. Med.**, v. 99, p. 716-731, 1957.
46. EDELMANN, C.M.; BARNETT, H.L.; STARK, H.; BOICHIS, H.; SORIANO, J.R. A standardized test of renal concentrating capacity in children. **Am. J. Dis. Child**, v. 114, n. 6, p. 639-644, 1967.
47. FARBER, J.L. Membrane injury and calcium homeostasis in the pathogenesis of coagulative necrosis. **Lab. Invest.**, v. 47, p. 114-125, 1982.

48. FEBER, J.; COCHAT, P.; AOUMEUR, H.A.; DUBOURG, L.; WRIGHT, C.; POZET, N. Renal concentrating capacity test by desmopressin in children: intranasal or intravenous route? **Am. J. Nephrol.**, v. 13, n. 2, p. 129-131, 1993.
49. FILIPPONI, P.; MANNARELLI, C.; PACIFICI, R.; GROSSI, E.; MORETTI, I.; TINI, S.; CARLONI, C.; BLASS, A.; MORUCCI, P.; HRUSKA, K.A.; AVIOLI, L.V. Evidence for a prostaglandin-mediated bone resorptive mechanism in subjects with fasting hypercalciuria. **Calcif. Tissue Int.**, v. 43, n. 2, p. 61-66, 1988.
50. FINE, L.G.; TRIZNA, W. Influence of prostaglandins on sodium transport of isolated medullary nephon segments. **Am. J. Physiol.**, v. 232, p. F383-390, 1977.
51. FLOCKS, R.H. The preventive treatment of calcium urolithiasis. **Clinics**, n. 3, n. 1, p.103-132, 1944.
52. FRADET, Y.; LEBEL, M.; GROSE, J.H.; TALBOT, J.; CHARROIS, R. Renal prostaglandin in postobstrutive diuresis. Comparative study of unilateral and bilateral obstruction in conscious dogs. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, v. 31, p. 123-129, 1988.
53. FRANKLIN, R.B.; TASHJIAN Jr., A.H. Intravenous infusion of prostaglandins E2 raises plasma calcium concentration in the rat. **Endocrinology**, v. 97, n. 1, p. 240-243, 1975.
54. FREEMAN, W.L. The metabolism of calcium in patients with spinal cord injuries. **Ann. Surg.**, v. 129, n. 2, p. 177-185, 1949.
55. FRIEDMAN, J.; RAISZ, L.G. Thyrocalcitonin: inhibitor of bone resorption in tissue culture. **Science**, v. 150, p. 1465-1467, 1965.

56. FRÖLICH, J.C.; WILSON, T.W.; SWEETMAN, B.J.; SMIGEL, M.; NIES, A.S.; CARR, K.; WATSON, J.T.; OATES, J.A. Urinary prostaglandins: identification and origin. **J Clin. Invest.**, v. 55, n.4, p. 763-770, 1975.
57. GILL Jr., J.R.; BARTTER, F.C. On the impairment of renal concentrating ability in prolonged hypercalcemia and hypercalciuria in man. **J. Clin. Invest.**, v. 40, p. 716-722, 1961.
58. GILL Jr., J.R.; FRÖLICH, J.C.; BOWDEN, R.E.; TAYLOR, A.A.; KEISER, H.R.; SEYBERTH, H.W.; OATES, J.A.; BARTTER, F.C. Barter's syndrome: a disorder characterized by high urinary prostaglandins and a dependence of hyperreninemia on prostaglandin synthesis. **Am. J. Med.**, v. 61, n. 1, p. 43-51, 1976.
59. GOMAA, A.A.; HASSAN, H. A.; GHANEIMAH, S.A. Effect of aspirin and indomethacin on the serum and urinary calcium, magnesium and phosphate. **Pharmacol. Res.**, v. 22, n.1, p. 59-70, 1990.
60. GOODWIN, J.S.; CEUPPENS, J. Regulation of the immune response by prostaglandins. **J. Clin. Immunol.**, v. 3, n. 4, p. 295-315, 1983.
61. GOWEN, M.; MUNDY, G.R. Actions of recombinant interleukin 1, interleukin 2, and interferon- $\gamma$  on bone resorption in vitro. **J. Immunol.**, v. 136, n. 7, p. 2478-2482, 1986.
62. GROSS, P.A. SCHRIER, R.W.; ANDERSON, R.J. Prostaglandin and water metabolism: a review with emphasis on in vivo studies. **Kidney Int.**, v. 19, n. 6, p. 839-850, 1981.
63. GÜLLNER, H.G.; CERLETTI, C.; BARTTER, F.C.; SMITH, J.B., GILL Jr., J.R. Prostacyclin overproduction in Barter's syndrome. **Lancet**, v. 2, n. 8146, p. 767-769, 1979.



64. HALVORSEN S. Osteoporosis, hypercalcemia and nephropathy following immobilization of children. **Acta Med. Scand.**, v. 149, n. 4, p. 401-408, 1954.
65. HANDLER, J.S. Vasopressin-prostaglandin interactions in the regulation of epithelial cell permeability to water. **Kidney Int.**, v. 19, n. 6, p. 831-838, 1981.
66. HANTMAN, D.A.; VOGEL, J.M.; DONALDSON, C.L.; FRIEDMAN, R.; GOLDSMITH, R.S.; HULLEY, S.B. Attempts to prevent disuse osteoporosis by treatment with calcitonin, longitudinal compression and supplementary calcium and phosphate. **J. Endocrinol. Metab.**, v. 36, n. 5, p. 845-858, 1973.
67. HARRIS Jr., B.A.; SILVER, B.B.; GREENLEAF, J.E.; ARNAND, S.B. **Alterations in intracellular calcium during bed rest with and without exercise.** Presented to the American Society for Bone and Mineral Research. Indianapolis, June 7, 1987.
68. HAYCOCK, G.B. Sodium and water. In: HOLLIDAY, M.A.; BARRATT, T.M.; AVNER, E.D. (eds). **Pediatric Nephrology**. 3. ed. Baltimore: Willians & Wilkins, 1994. cap. 9: p. 171-214.
69. HEANEY, R.P. Radiocalcium metabolism in disuse osteoporosis in man. **Am. J. Med.**, v. 33, p. 188-200, 1962.
70. HEATH III, H.; EARLL, J.M.; SCHAAF, M.; PIECHOCKI, J.T.; LI, T.K. Serum ionized calcium during bed rest in fracture patients and normal men. **Metabolism**, v. 21, n. 7, p. 633-640, 1972.
71. HEIJ, H.A.; EKKEKAMP, S.; VOS, A. Hypertension associated with skeletal traction in children. **Eur. J. Pediatr.**, v. 151, p. 543-545, 1992.

72. HEILBERG, I.P.; ARAUJO MARTINI, L. SZEJNFELD, V.L.; BARBOSA CARVALHO, A.; DRAIBE, A.S.; AJZEN, H.; RAMOS, O.L.; SCHOR, N. Bone disease in calcium stone forming patients. **Clin. Nephrol.**, v. 42, n. 3, p. 175-182, 1994.
73. HENKE, J.A.; THOMPSON, N.W.; KAUFER, H. Immobilization hypercalcemia crisis. **Arch. Surg.**, v. 110, n. 3, p. 321-323, 1975.
74. HENRIQUEZ LA-ROCHE, C.; RODRIGUEZ-ITURBE, B.; HERRERA, J.; PARRA, G. Increased urinary excretion of prostaglandin E in patients with idiopathic hypercalciuria. **Clin. Sci. Colch.**, v. 75, n. 6, p. 581-587, 1988.
75. HENRIQUEZ LA-ROCHE, C.; RODRIGUEZ-ITURBE, B.; PARRA, G. Increased urinary excretion of prostaglandin E2 in patients with idiopathic hypercalciuria is a primary phenomenon. **Clin. Sci. Colch.**, v. 83, n. 1, p. 75-80, 1992.
76. HIGH, W.B. Effects of orally administered prostaglandin E2 on cortical bone turn-over in adult dogs: a histomorphometric study. **Bone**, v. 8, n. 6, p. 363-373, 1987.
77. HIRAYAMA, H.; IKEGAMI, K.; SHIMOMURA, T.; SOEJIMA, H.; YAMAMOTO, T. The possible role of prostaglandin E2 in urinary stone formation. **J. Urol.**, v. 139, n. 3, p. 549-551, 1988.
78. HOLTROP, M.E.; RAISZ, L.; SIMMONS, H.A. The effects of parathyroid hormone, colchicine and calcitonin on the ultrastructure and the activity of osteoclasts in organ culture. **J. Cell Biol.**, v. 60, p. 346-356, 1974.
79. HOWARD, J.E. Hypercalcemia and renal injury. **Ann. Int. Med.**, v. 16, p. 176-178, 1942.
80. HOWARD, J.E.; PARSON, W.; BIGHAM, R.S. Studies on patients convalescent from fracture. **Bull. John Hopkins Hosp.**, p. 291-313, 1945.

81. HULLEY, S.B.; FEIGAL, D.; MARTIN, M.; CUMMINGS, S.R. Designing a new study: experiment In: HULLEY, S.B.; CUMMINGS, S.R. (eds). **Designing clinical research: an epidemiologic approach.** Baltimore: Williams & Wilkins, 1988. cap. 11: p.110-127.
82. HULLEY, S.B.; VOGEL, J.M.; DONALDSON, C.L.; BAYERS, J.H.; FRIEDMAN, R.J.; ROSEN, S.N. The effect of supplemental oral phosphate on the bone mineral changes during period prolonged bed rest. **J. Clin. Invest.**, v. 50, n. 12, p. 2506-2518, 1971.
83. ISSEKUTZ, B.; BLIZZARD, J.J.; BIRKHEAD, N.C.; RODAHL, K. Effect of prolonged bed rest on urinary calcium output. **J. Appl. Physiol.**, v. 21, p. 1013-1020, 1966.
84. JABS, K.; ZEIDAL, M.L.; SILVA, P. Prostaglandin E2 Inhibitors Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase activity in the inner medullary collecting duct. **Am. J. Physiol.**, v. 264, p. F424-F430, 1989.
85. JOELSON, J.J. Urinary calculi in recumbent patients. **JAMA**, v. 129, n. 2, p. 157-158, 1945.
86. JOHNSTON, C.C.; DEISS, W.P. An inhibitory effect of thyrocalcitonin on calcium release *in vivo* and on bone metabolism *in vitro*. **Endocrinology**, v. 78, p. 1139-1146, 1966.
87. KAPLAN, P.E.; GANDHAVADI, B.; RICHARDS, L.; GOLDSCHMIDT, J. Calcium balance in paraplegic patients: influence of injury duration and ambulation. **Arch. Phys. Med. Rehabil.**, v. 59, n. 10, p. 447-450, 1978.
88. KAUKER, M.L.; ZAWADA, E.T. Post-obstruction diuresis: influence of renal prostaglandins. **Nephron**, v. 60, n. 3, p. 281-285, 1992.
89. KIRKWOOD, B.R. **Essentials of medical statistics.** Oxford: Blackweel, 1988. p. 191-200.
90. KLAHR, S. Pathophysiology of obstructive nephropathy. **Kidney Int.**, v. 23, p. 414-426, 1983.



91. KLEIN, D.C.; RAISZ, L.G. Prostaglandins in bone resorption in tissue culture **Endocrinology**, v. 86, p. 1436-1440, 1970.
92. KLEIN, G.L.; HERNDON, D.N.; RUTAN, T.C.; SHERRARD, D.J.; COBURN, J.W.; LANGMAN, C.B.; THOMAS, M.L.; HADDAD Jr., J.G.; COOPER, C.W.; MILLER, N.L. Bone disease in burn patients. **J. Bone. Miner. Res.**, v. 8, n.3, p. 337-345, 1993.
93. KLEIN, L.; VAN DEN NOORT, S.; DEJAK, J.J. Sequential studies of urinary hydroxiprolin and serum alkaline phosphatase in acute paraplegia. **Med. Serv. J. Can.**, v. 222, p. 524-533, 1962.
94. KLOTMAN, P.E.; SMITH, S.R.; VOLPP, B.D.; COFFMAN, T.M.; YARGER, W.E. Thromboxane synthetase inhibition improves function of hydronephrotic rat kidneys. **Am J Physiol.**, v. 250, p. F282-F287, 1986.
95. KOKKO, J.P. Effect of prostaglandins on renal epithelial electrolyte transport. **Kidney Int.**, v. 19, p. 791-796, 1981.
96. KRAMER, H.J.; BACKER, A.; HINZEN, S.; DUSING, R. Effects of inhibition of prostaglandin synthesis on renal electrolyte excretion and concentrating ability in healthy man. **Prostaglandins Med.**, v. 1, n. 5, p. 341-349, 1978.
97. LASSEN, H.K. The formation of urinary calculi. **J. Urol.**, v. 50, p. 110-120, 1943.
98. LAWRENCE, G.D.; LOEFFLER, R.G.; MARTIN, L.G.; CONNOR, T.B. Immobilization hypercalcemia. **J. Bone Joint Surg. Am.**, v. 55, n. 1, p. 87-94, 1973.

99. LE, J.; VILCEK, J. Tumor necrosis factor and interleukin 1: cytokines with multiple overlapping biological activities. **Lab. Invest.**, v. 56, n. 3, p. 234-248, 1987.
100. LEONHARDT, A.; BUSCH, C.; SCHWEER, H.; SEYBERTH, H.W. Reference intervals and development changes in urinary prostanoid excretion in healthy newborns, infants and children. **Acta Paediatr.**, v. 81, n. 3, p. 191-196, 1992a.
101. LEONHARDT, A.; TIMMERMANN, G.; ROTH, B.; SEYBERTH, H.W. Calcium homeostasis and hypercalciuria in hyperprostaglandin E syndrome. **J. Pediatr.**, v. 120, p. 546-554, 1992b.
102. LEVENSON, D.J.; SIMMONS, C.E.; BRENNER, B.M. Arachidonic acid metabolism, prostaglandins and the kidney. **Am. J. Med.**, v. 72, p. 354-374, 1982.
103. LEVI, M.; ELLIS, M.A.; BERL, T. Control of renal hemodynamics and glomerular filtration rate in chronic hypercalcemia. Role of prostaglandins, renin-angiotensin system, and calcium. **J. Clin. Invest.**, v. 71, n. 6, p. 1624-1632, 1983.
104. LEVINE, C; GREER III, R.B.; GORDON, S.L. Hypercalcemia complicating fracture immobilization: a report of three cases. **J. Trauma**, v. 15, n. 1, p. 70-72, 1975.
105. LIBBER, S.; HARRISON, H.; SPECTOR, D. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with prostaglandin synthesis inhibitors. **J. Pediatr.**, v. 108, n. 2, p. 305-311, 1986.
106. LIJNEN, P.; VAN DAMME-LOMBAERTS, R.; PROESMANS, W.; VERSCHUEREN, L.J.; AMERY, A. Urinary excretion of immunoreactive prostaglandin F<sub>2α</sub> in healthy children and adults. **Prostaglandins**, v. 26, n. 5, p. 761-772, 1983.

107. LO, B.; FEIGAL, D.; CUMMINS, S.; HULLEY, S.B. Addressing ethical issues. In: **Designing clinical research: an epidemiologic approach**. HULLEY, S.B.; CUMMINGS, S.R. (eds). Baltimore: Williams & Wilkins, 1988. Cap. 14: p. 151-158.
108. LOTE, C.J. Renal prostaglandins and sodium excretion. **Q. J. Exp. Physiol.**, v. 67, n. 3, p. 377-385, 1982.
109. LOTE, C.J.; RIDER, J.B.; THOMAS, S. The effect of prostaglandin E1 on the short-circuit current and sodium, potassium, chloride and calcium movements across isolated frog (*Rana temporaria*) skin. **Pflugers Arch.**, v. 352, n. 2, p. 145-153, 1974.
110. LUTWAK, L.; WHEDON, D.; LACHANCE, P.A.; REID, J.M.; LIPSCOMB, H.S. Mineral, electrolyte and nitrogen balance studies of the Gemini-VII fourteen-day orbital space flight. **J. Clin. Endocrinol.**, v. 29, n. 9, p. 1140-1156, 1969.
111. MALEK, R.S.; BOYCE, W.H. Intranephronic calculosis: its significance and relationship to matrix in nephrolithiasis. **J. Urol.**, v. 109, n. 4, p. 551-555, 1973.
112. MARILD, S.; JODAL, U.; JONASSON, G.; MANGELUS, L.; ODEN, A.; PERSSON, N.G. Reference values for renal concentrating capacity in children by the desmopressin test. **Pediatr. Nephrol.**, v. 6, n. 3, p. 254-257, 1992.
113. MARTIN, T.J. Drug and hormone effects on calcium release from bone. **Pharmacol. Ther.**, v. 21, n. 2, p. 209-228, 1983.
114. MARTINEZ-MALDONADO, M.; TSPARAS, N.; EKNOYAN, G.; SUKI, W.N. Renal actions of prostaglandins: comparison with acetylcholine and volume expansion. **Am. J. Physiol.**, v. 222, p. 1147-1152, 1972.



115. METZ, S.A. Anti-inflammatory agents as inhibitors of prostaglandin synthesis in man. **Med. Clin. North Am.**, v. 65, n. 4, p. 713-757, 1981.
116. MILLARD, F.J.C.; NASSIM, J.R.; WOOLLEN, J.W. Urinary calcium excretion after immobilization and spinal fusion in adolescents. **Arch. Dis. Child**, v. 45, n. 241, p. 399-403, 1970.
117. MILLINER, D.S.; ZINSMEISTER, A.R.; LIEBERMANN, E.; LANDING, B. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. **Kidney Int.**, v. 38, p. 931-936, 1990.
118. MOREY, E.R.; BAYLINK, D.J. Inhibition of bone formation during space flight. **Science**, v. 201, n. 4361, p. 1138-1141, 1978.
119. MUNDY, G.R.; SHAPIRO, J.L.; BARDELIN, J.G.; CANALIS, E.M.; RAISZ, L.G. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. **J. Clin. Invest.**, v. 58, p. 529-534, 1976.
120. NICHOLSON, J.F.; PESCE, M.A. Laboratory medicine and references tables. In: NELSON, W.E.; BEHRMAN, R.E.; KLIEGMAN, R.M.; ARVIN, A.M. **Textbook of Pediatrics**. 15. ed. Philadelphia: Saunders, 1996. Cap. 35: p. 2031-2084.
121. NORRDIN, R.W.; JEE, W.S.; HIGH, W.B. The role of prostaglandins in bone in vivo. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, v. 41, n. 3, p.139-49, 1990
122. ORLOFF, J.; HANDLER, J.S.; BERGSTROM, S. Effect of prostaglandin PGE<sub>1</sub> on the permeability response of toad bladder to vasopressin , theophylline and adenosine 3',5'-monophosphate. **Nature**, v. 205, p. 397-398, 1965.

123. PACIFICI, R.; ROTHSTEIN, M.; RIFAS, L.; LAU, K.H.W.; BAYLINK, D.J.; AVIOLI, L.V.; HRUSKA, K. Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 71, p. 138-145, 1990.
124. PARFITT, A.M. Bone as a source of urinary calcium osseus hypercalciuria. In: Coe, F.L. **Hypercalciuria states**. Orlando: Grune & Straton, 1984. p. 313-378.
125. PARFITT, A.M. Equilibrium and disequilibrium hypercalcemia: new light on na old concept. **Metab. Bone Dis. Res.**, v. 1, p. 279-293, 1979.
126. PARFITT, A.M.; KLEEREKOPER, M. Clinical disorders of calcium, phosphorus and magnesium metabolism. In: MAXWELL, M.H.; KLEEMAN, C.R. **Clinical disorders of fluid and eletrolyte metabolism**. 3. ed. New York, McGraw-Hill. 1980a. p 946-1152.
127. PARFITT, A.M.; KLEEREKOPER, M. The divalent ion homeostatic system: physiology and metabolism of calcium, phosphorus, magnesium and bone. In: MAXWELL, M.H.; KLEEMAN, C.R. **Clinical disorders of fluid and eletrolyte metabolism**. 3. ed. New York: McGraw-Hill, 1980b. p.269-398.
128. PATRONO, C.; DUNN, M.J. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. **Kidney Int.**, v. 32, n. 1, p. 1-12, 1987.
129. PEARSE, A.G.F.; CARVALHEIRA, A. Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C cells. **Nature**, v.214, p. 929-931, 1967.
130. PERRONE, H.C.; MARONE, M.M.S.; BIANCO, A.C.; MALVESTITI, L.F.; TOPOROVSKI, J.; SCHOR, N. Bone mineral density in hypercalciuric children: 5 years follow-up. Congresso Latino Americano de Nefrologia, 9. **Anais...** Puerto Rico, 1994, 20 a 23 de outubro. p. 28

131. PLUM, F. Mineral metabolism following poliomyelitis. **Arch. Phys. Med. Rehabil.**, v. 42, p. 348-362, 1962.
132. POPOVTZER, M.M.; KNOCHEL, J.P.; KUMAR, R. Disorders of calcium, phosphorus, vitamin D, and parathyroid hormone activity. In: SCHRIER, R.W. Renal and electrolyte disorders. 3. ed. Boston: Little Brown, 1992. p. 287-370.
133. QUAMME, G.A. Effect of hypercalmia on renal tubular handling of calcium and magnesium. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, v. 60, n. 10, p. 1275-1280, 1982.
134. RAMBAUT, P.C.; GOODE, A.W. Skeletal changes during space flight. **Lancet**, v. 2, n. 8463, p. 1050-1052, 1985.
135. RAO, P.N. & BLACKLOCK, N.J. A non-steroidal anti-inflammatory drug (flurbiprofen) to control idiopathic hypercalciuria resistant to dietary manipulation. **Br. J. Urol.** v. 55, p. 599-602, 1983.
136. RASMUSSEN, H. The calcium messenger system (Part 1). **N. Engl. J. Med.**, v. 314, p. 1094-1101, April 24, 1986a.
137. RASMUSSEN, H. The calcium messenger system (Part 2). **N. Engl. J. Med.**, v. 314, p. 1164-1170, April 24, 1986b.
138. RINGEL, R.E.; BRENNER, J.I.; HANEY, P.J.; BURNS, J.E.; MOULTON, A.L.; BERMAN, M.A. Prostaglandin-induced periostitis: a complication of long-term PGE<sub>1</sub> infusion in an infant with congenital heart disease. **Radiology**, v. 142, n. 3, p. 657-658, 1982.
139. ROBINSON, C.J.; MARTIN, T.J.; MATHEWS, E.W.; MACINTYRE, I. Mode of action of thyrocalcitonin. **J. Endocr.**, v. 39: 71-79, 1967.
140. ROCCO, V.K.; SAKHAE, K.; PAK, C.Y.; BRATER, D.C. Lack of effect of prostaglandin inhibition on calcium excretion on calcium excretion in normal volunteers. **J. Urol.**, v. 133, n. 6, p. 1093-1094, 1985.



141. ROMAN, R.J.; SKELTON, M.; LECHENE, C. Prostaglandin-vasopressin interactions on the renal handling of calcium and magnesium. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 230, n. 2, p. 295-301, 1984.
142. ROSE, G.A. Immobilization osteoporosis. A study of the extent, severity, and treatment with bendrofluazide. **Br. J. Surg.**, v. 53, n. 9, p. 769-774, 1966.
143. ROSEN, J.F.; WOLIN, D.A.; FINBERG, L. Immobilization hypercalcemia after single limb fractures in children and adolescents. **Am. J. Dis. Child**, v. 132, n. 6, p.560-564, 1978.
144. ROSEN, S.; GREENFELD, Z.; BERNHEIN, J.; RATHAUS, M.; PODJARN, Y.; BREZIS, M. Hypercalcemic nephropathy: chronic disease with predominant medullary inner stripe injury. **Kidney Int.**, v. 17, p. 1067-1075, 1990.
145. ROUSE, D.; SUKI, W.N. Renal control of extracellular calcium. **Kidney Int.**, v. 38, p. 700-708, 1990.
146. SAKAMOTO, S.; SAKAMOTO, M.; GOLDHABER, P. Collagenase and bone resorption: isolation of collagenase from culture medium containing serum after stimulation of bone resorption by addition of parathyroid hormone extract . **Bioch. Biophys. Res. Commun.**, v. 63, p. 172-178, 1975.
147. SCHLONDORFF, D. Renal prostaglandin synthesis. Sites of production and specific actions of prostaglandins. **Am. J. Med.**, v. 81, suppl. 2B, p. 1-11, 1986a.
148. SCHLONDORFF, D.; ARDAILLOU, R. Prostaglandin and other arachidonic acid in the kidney. **Kidney Int.**, v. 29, n. 1, p. 108-119, 1986b.
149. SCHNEIDER, E.G.; STRANDHOY, J.W.; WILLIS, L.R.; KNOX, F.G. Relationship proximal sodium reabsorption and excretion of calcium, magnesium and phosphate. **Kidney Int.**, v. 4, n. 6, p. 369-376, 1973.

150. SCHRIER, R.W.; ARNOLD, P.E.; VAN PUTTEN, V. J.; BURKE, T.J.  
Cellular calcium in ischemic acute renal failure: role of calcium entry blockers. **Kidney Int.**, v. 32, n. 3, p. 313-321, 1987.
151. SCHWARTZ, G.J.; HAYCOCK, G.B.; SPITZER, A. Plasma creatinine and urea concentration in children: normal values for age and sex. **J. Pediatr.**, v. 88, p. 828-830, 1976.
152. SCHWEER, H.; WATZER, B.; SEYBERTH, H.W. Determination of seven prostanoids in 1 ml of urine by gas chromatography- negative ion chemical ionization triple stage quadrupole mass spectrometry. **J. Chromatogr.**, v. 652, n. 2, p. 221-227, 1994.
153. SEYBERTH, H.W.; KÖNIGER, S.J.; RASCHER, W.; KÜHL, P.G.; SCHWEER, H. Role of prostaglandins in hyperprostaglandin E syndrome and in selected renal tubular disorders. **Pediatr. Nephrol.**, v. 1, n. 3, p. 491-497, 1987.
154. SEYBERTH, H.W.; KÜHL, P.G. The role of eicosanoids in pediatrics. **Eur. J. Pediatr.**, v. 147, n. 4, p. 341-349, 1988.
155. SEYBERTH, H.W.; LEONHARDT, A.; TÖNSHOFF, B.; GORDJANI, N. Prostanoids in paediatric kidney diseases. **Pediatr. Nephrol.**, v. 5, n. 5, p. 639-649, 1991.
156. SEYBERTH, H.W.; RASCHER, W.; SCHWEER, H.; KÜHL, P.G.; MEHLS, O.; SCHARER, K. Congenital hypocalcemia with hypercalciuria in preterm infants: a hyperprostaglandinuric tubular syndrome different from Bartter syndrome. **J. Pediatr.**, v. 107, n. 5 p. 694-701, 1985.
157. SEYBERTH, H.W.; SCHWEER, H. Clinical assessment of renal and systemic prostanoid activity. **Contrib. Nephrol.**, v. 67, p.17-21, 1988.

158. SEYBERTH, H.W.; SEGRE, G.V.; MORGAN, J.L.; SWEETMAN, B.; POTTS, J.T.; OATES, J.A. Prostaglandins as mediators of hypercalcemia associated with certain types of cancer. **N. Engl. J. M.**, v. 293, n. 25, p.1278-1283, 1975.
159. SHAH, P.J.; ROSE, G.A. Prostaglandin synthetase inhibitors and their effect on urinary calcium excretion and other parameters in idiopathic hypercalciuria. **Br. J. Urol.**, v. 56, n. 1, p. 1-8, 1984.
160. SHAREGHI, G.R.; AGUS, Z.S. Magnesium transport in the cortical thick ascending limb of Henle's loop of the rabbit. **J. Clin. Invest.**, v. 69, n. 4, p. 759-769, 1982.
161. SINGER, F.R.; MINOOFAR, P.N. Bisphosphonates in the treatment of disorders of mineral metabolism. **Adv. Endocrinol. Metab.**, v. 6, p. 259-288, 1995.
162. SLOT, C. Plasma creatin determination. A new and specific Jaffé reaction method. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, v. 17, p. 381-387, 1965.
163. SPENGLER, D.M.; MOREY, E.R.; CARTER, D.R.; TURNER, R.T.; BAYLINK, D.J. Effects of spaceflight on structural and material strength of growing bone. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 174, n. 2, p. 224-228, 1983.
164. STAPLETON, F.B.; NOE, H.N.; JERKINS, G.; ROY III, S. Urinary excretion of calcium following an oral calcium loading test in healthy children. **Pediatrics**, v. 69, n. 5, p. 594-597, 1982.
165. STARK, H.; BARNETT, H.L.; EDELMANN, J.C.M. Renal effects of hypercalciuria in immobilized children. **Proc. Soc. Exp. Med. Biol.**, v. 118, p. 870-872, 1965.
166. STERN, P.H. The vitamin D metabolites and bone. **Pharmacol. Rev.**, v. 32, p. 47-80, 1980.



167. STEWART, A.F.; ADLER, M.; BYERS, C.M.; SEGRE, G.V.; BROADUS, A.E. Calcium homeostasis in immobilization: an example of resorptive hypercalciuria. **N. Engl. J. Med.**, v. 306, n. 19, p. 1136-1140, 1982.
168. STOKES, J.B. Prostaglandins and the regulation of NaCl transport across renal epithelia. **Miner. Electr. Metab.**, v. 6, n. 1-2, 35-45, 1981.
169. STOKES, J.B.; KOKKO, J.P. Inhibition of sodium transport by prostaglandin E<sub>2</sub> across the isolated perfused rabbit collection tubule. **J. Clin. Invest.**, v. 59, n. 6, p. 1099-1104, 1977.
170. STOUT, S.D. The effects of long-term immobilization on the histomorphology of human cortical bone. **Calcif. Tissue Int.**, v. 34, p. 337-342, 1982.
171. STRANDHOY, J.W.; OTT, C.E.; SCHNEIDER, E.G.; WILLIS, L.R.; BECK, N.P.; DAVIS, B.B.; KNOX, F.G. Effects of prostaglandins E<sub>1</sub> and E<sub>2</sub> on renal sodium reabsorption and Starling forces. **Am. J. Physiol.**, v. 226, p. 1015-1021, 1974.
172. TASHJIAN Jr., A.H.; TICE, J.E.; SIDES, K. Biological activities of prostaglandin analogues and metabolites on bone in organ culture. **Nature**, v. 266, p. 645-646, 1977.
173. THOMAS, T.; SKERRY, T.M.; VICO, L.; CAULIN, F.; LANYON, L.E.; ALEXANDRE, C. **Calcif. Tissue Int.**, v. 57, n. 3, p. 224-8, 1995.
174. THOMPSON, D.D.; RODAN, G.A. Indomethacin inhibition of tenotomy-induced bone resorption in rats. **J. Bone Miner. Res.**, v. 3, n. 4, p. 409-414, 1988.
175. TURNER, M.C.; RULEY, E.J.; BUCLEY, K.M.; STRIFE, C.F. Blood pressure elevation in children with orthopedic immobilization. **J. Pediatr.**, v. 95, n. 6, p. 989-992, 1979.

176. UEDA, K.; SAITO, A.; NAKANO, H.; AOSHIMA, M.; YOKOTA, M.; MURAOKA, R.; IWAYA, T. Cortical hyperostosis following long-term administration of prostaglandin E1 in infants with cyanotic congenital heart disease. **J. Pediatr.**, v. 97, n. 5, p. 834-836, 1980.
177. USBERTI, M.; PECORARO, C.; FEDERICO, S.; CIANCIARUSO, B.; GUIDA, B.; ROMANO, A.; GRUMETTO, L.; CARBONARO, L. Mechanism of action of indomethacin in tubular defects. **Pediatrics**, v. 75, n. 3, p. 501-507, 1985.
178. VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. **Nature**, v. 231, p. 232-235, 1971.
179. VAZIRI, N.D.; PANDIAN, M.R.; SEGAL, J.L.; WINER, R.L.; ELTORAI, I.; BRUNNEMANN, S. Vitamin D, parathormone, and calcitonin profiles in persons with long-standing spinal cord injury. **Arch. Phys. Med. Rehabil.**, v. 75, p. 766-769, 1994.
180. WEISINGER, J.R. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: The role of bone. **Kidney Int.**, v. 49, p. 1507-1518, 1996.
181. WEISINGER, J.R.; ALONSO, E.; BELORÍN-FONT, E.; BLASNI, A.M.; RODRIGUEZ, M.A.; PAZ-MARTÍNEZ, V.; MARTINIS, R. Possible role of cytokines on bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria. **Kidney Int.**, v. 49, p. 244-250, 1996.
182. WENTZELL, B.; EPAND, R.M. Stimulation of the release of prostaglandins from polymorph nuclear leukocytes by the calcium ionophore A23187. **Febs Lett**, v. 86, n. 2, p. 255-258, 1978.
183. WHEDON, G.D. Disuse osteoporosis: physiological aspects. **Calcif. Tissue Int.**, v. 36, suppl. 1, p. S146-S150, 1984.
184. WHEDON, G.D.; DEITRICK, J.E.; SHORR, E. Modification of the effects of immobilization upon metabolic and physiologic functions of normal men by the use of an oscillating bed. **Am. J. Med.**, v. 6, p. 684-711, 1949.

185. WHEDON, G.D.; SHORR, E. Metabolic studies in paralytic acute anterior poliomyelitis. Alterations in calcium and phosphorus metabolism. **J. Clin. Invest.**, v. 36, p. 966-981, 1957.
186. WHITSON, P.A.; PIETRZYK, R.A.; PAK, C.Y.; CINTRON, N.M. Alterations in renal stone risk factors after space flight. **J. Urol.**, v. 150, n. 3, p. 803-807, 1993.
187. WILLIAMS, T.J.; PECK, M.J. Role of prostaglandin-mediated vasodilatation in inflammation. **Nature**, v. 270, p. 530-532, 1977.
188. WISE, D.M.; PATTEE, C.J. The effect of the oscillating bed and tilt table on calcium, phosphorus and nitrogen metabolism in paraplegia. **Am. J. Med.**, p. 645-661, Nov. 1954.
189. WRAY, J.B.; SPENCER, M.P. The vasodilatory response to skeletal trauma. **Surg. Forum**, v. 11, p. 444-445, 1960.
190. WRONSKI, T.J.; MOREY, E.R. Alterations in calcium homeostasis and bone during actual and simulated space flight. **Med. Sci. Sports. Exerc.**, v. 15, n. 5, p. 410-414, 1983.
191. YOUNG, D.R.; NIKLOWITZ, W.J.; BROWN, R.J.; JEE, W.S.S. Immobilization-associated osteoporosis in primates. **Bone**, v. 7, p. 109-117, 1986.
192. ZEFREN, J.L.; HEINEMANN, H.O. Reversible defect in renal concentrating mechanism in patients with hypercalcemia. **Am. J. Med.**, v. 33, p. 54-63, 1962.
193. ZENSER, T.V.; DAVIS, B.B. Effects of calcium on prostaglandin E2 synthesis by rat inner medullary slices. **Am. J. Physiol.**, v. 235, n. 3, p. F213-F218, 1978.
194. ZENSER, T.V.; HERMAN, C.A.; DAVIS, B.B. Effects of calcium and A23187 on renal inner medullary prostaglandin E2 synthesis. **Am. J. Physiol.**, v. 238, n. 4, p. E371-E376, 1980.



---

**ANEXOS**

---

## ANEXO 1

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS INDIVIDUAIS DOS PACIENTES

CASO	IDADE (ANOS)	SEXO	RAÇA	PESO KG	DIAGN.	INÍCIO HIPERCALCIURIA (DIAS)
1	9	Masc	Branca	35	Frat. Fêmur	7
2	8	Masc	Branca	28	Frat. Fêmur	8
3	11	Masc	Branca	31	Luxação. Cong. quad	14
4	10	Fem	Branca	35	Frat. Fêmur	10
5	10	Masc	Negra	28	Frat. Fêmur	8
6	9	Masc	Negra	35	Frat. Fêmur	14
7	10	Masc	Branca	30	Necr. Assep.fem	15
8	7	Masc	Branca	25	Frat. Fêmur	13
9	12	Masc	Negra	29	Frat. Fêmur	15
10	5	Masc	Branca	20	Frat. Fêmur	7
11	10	Masc	Branca	30	Frat. Fêmur	9
12	7	Masc	Branca	25	Frat. Fêmur	13
13	10	Masc	Branca	25	Frat. Fêmur	14
14	6	Fem	Branca	29	Frat. Fêmur	15
15	12	Masc	Branca	45	Frat. Fêmur	7

**ANEXO 2**

VALORES INDIVIDUAIS DA RELAÇÃO PGE<sub>2</sub> URINÁRIA (NG), PGE-M URINÁRIA (NG) E CALCIÚRIA (MG) COM CREATININA URINÁRIA (MG)

CASO	PGE <sub>2</sub>			PGE-M			CALCIÚRIA		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1	0,13	0,82	0,17	0,14	6,35	1,98	0,12	0,43	0,12
2	0,02	0,64	0,31	0,08	14,70	20,70	0,12	0,38	0,30
3	0,05	0,30	0,47	0,48	10,70	4,80	0,19	0,21	0,35
4	0,01	0,46	0,02	0,03	6,80	0,77	0,15	0,33	0,32
5	0,01	0,68	0,28	0,07	10,99	13,65	0,08	1,00	0,32
6	0,21	0,43	0,13	5,35	16,30	6,76	0,19	0,28	0,01
7	0,14	0,44	0,09	13,50	15,07	5,80	0,13	0,28	0,86
8	0,41	0,64	1,93	10,92	9,94	6,03	0,13	0,39	0,45
9	-	0,17	0,33	-	25,50	16,90	0,10	0,27	0,62
10	0,42	0,87	0,20	3,04	21,70	9,88	0,10	0,21	0,13
11	0,01	1,12	0,54	0,04	14,86	13,65	0,07	0,24	0,19
12	0,06	-	0,13	1,09	-	14,18	0,11	0,29	0,26
13	0,45	0,90	0,10	9,15	25,16	11,01	0,08	0,22	0,14
14	0,01	0,30	0,21	0,10	19,09	7,88	0,08	0,66	0,07
15	0,03	0,17	0,23	0,25	0,26	6,77	0,05	0,29	0,27



### ANEXO 3

VALORES INDIVIDUAIS DE EXCREÇÃO FRACIONADA DE SÓDIO (%), OSMOLALIDADE URINÁRIA EM JEJUM (mM<sub>osm/l</sub>), OSMOLALIDADE URINÁRIA (MOSM/L) PÓS-DDAVP INTRANASAL, NOS 3 PERÍODOS DO ESTUDO

CASO	EXC. FRAC. SÓDIO			OSM. URIN. JEJUM			OSM. URIN. dDAVP		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1	0,5	0,8	0,2	860	700	745	-	665	610
2	0,2	0,5	1,3	846	890	854	-	830	860
3	0,7	0,9	1,8	803	945	608	-	920	510
4	0,6	1,2	0,2	666	636	450	-	-	476
5	0,1	3,9	1,7	711	682	436	-	679	532
6	0,1	0,7	0,5	504	545	706	-	429	645
7	0,3	1,5	0,4	796	792	492	-	612	555
8	0,1	1,2	0,6	571	655	433	-	515	490
9	-	-	-	-	736	406	-	742	549
10	0,6	0,8	0,6	-	-	420	-	742	549
11	0,2	0,6	1,6	804	570	-	-	602	-
12	0,3	1,8	1,5	857	651	876	-	657	958
13	0,3	1,5	0,6	988	-	866	-	-	917
14	0,1	0,5	0,2	-	724	575	-	642	600
15	0,4	0,1	0,5	-	-	-	-	-	-

#### ANEXO 4

VALORES INDIVIDUAIS DE CREATININA (mg/dl), ALBUMINA SÉRICA (mg/dl) CALCEMIA (mg/dl) E POTÁSSIO SÉRICOS (meq/l), NOS 3 PERÍODOS DO ESTUDO

CASO	CREATININA			ALBUMINA	CÁLCIO			POTÁSSIO		
	A	B	C	A	A	B	C	A	B	C
1	0,70	1,1	0,70	3,6	9,6	11,9	11,0	5,1	4,9	4,3
2	0,70	0,60	0,40	3,1	8,0	8,6	9,0	4,3	4,8	3,6
3	0,40	0,60	0,70	3,0	8,9	9,9	9,7	4,4	4,6	4,7
4	0,50	0,50	0,60	3,7	9,8	10,5	10,8	4,8	4,1	4,6
5	0,50	0,60	0,60	3,3	9,5	9,4	10,9	3,9	3,8	3,2
6	0,60	0,50	0,60	3,2	8,5	10,0	7,6	4,1	4,4	4,1
7	0,60	0,60	0,50	3,8	8,9	9,2	9,1	4,5	4,5	4,1
8	0,60	0,80	0,70	3,0	9,8	10,2	9,2	4,8	4,3	5,3
9	0,50	0,50	0,40	3,8	10,1	10,4	9,3	4,4	2,4	4,0
10	0,40	0,60	0,60	3,2	7,9	8,3	9,3	3,6	3,7	5,4
11	0,80	1,00	1,00	3,7	9,8	9,4	9,8	4,4	4,6	5,4
12	0,60	0,60	0,60	3,8	9,8	7,1	10,4	4,7	4,6	4,1
13	0,50	0,40	0,60	3,5	10,7	8,8	9,5	4,8	3,8	4,9
14	0,60	0,70	1,80	3,7	8,5	9,0	11,0	4,8	4,0	5,2
15	0,70	0,60	0,5	3,1	9,3	9,2	9,6	4,6	4,4	4,5