



Nefropatia por oxalato e suplementação crônica de cúrcuma: relato de caso

Oxalate nephropathy and chronic turmeric supplementation: a case report

Autores

Onica Washington¹ 


Emily Robinson¹ 

Deetu Simh² 

Hemant Magoo² 

Ashish Verma² 

Helmut Renke³ 

Reza Zonozi⁴ 

¹Brigham and Women's Hospital, Division of Nephrology, Boston, Massachusetts, USA.

²Saint Vincent Hospital, Division of Nephrology, Worcester, Massachusetts, USA.

³Brigham and Women's Hospital, Department of Pathology, Boston, Massachusetts, USA.

⁴Massachusetts General Hospital, Division of Nephrology, Boston, Massachusetts, USA.

Data de submissão: 03/06/2023.

Data de aprovação: 03/11/2023.

Data de publicação: 15/01/2024.

Correspondência para:

Onica Washington.

E-mail: onicaw@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0079pt>

RESUMO

Relatamos o caso de um homem de 69 anos que se apresentou para exame de rotina e descobriu-se incidentalmente que ele tinha insuficiência renal, com histórico inicialmente não revelador e sedimento urinário brando. Ele foi diagnosticado com nefropatia por oxalato no contexto de suplementação crônica de cúrcuma e antibioticoterapia crônica com diarreia associada. Nosso caso fornece diversas sugestões importantes sobre nefropatia por oxalato. Primeiro, o diagnóstico requer elevado índice de suspeita clínica. A suspeita clínica é incomum, a menos que haja evidência óbvia no histórico, como *bypass* gástrico em Y de Roux ou envenenamento por etilenoglicol. O diagnóstico pode ser confirmado por achados histopatológicos e corroborado por níveis séricos de oxalato e excreção urinária de 24 horas. Segundo, o diagnóstico pode passar despercebido pelo patologista devido às características dos cristais, a menos que o patologista renal estabeleça como regra examinar rotineiramente todas as seções coradas com H&E sob luz polarizada. Isso deve ser feito com H&E, pois, outras colorações dissolvem os cristais. Em terceiro lugar, um cristal de oxalato em biópsia por agulha de rotina é considerado patológico, contribuindo potencialmente para LRA ou para DRC de maneira significativa. Em quarto lugar, a oxalose secundária pode ser amplamente mitigada ou prevenida em muitos casos, especialmente casos iatrogênicos. Isso pode ser feito pelo cirurgião ou pelo gastroenterologista, fornecendo instruções adequadas aos pacientes sobre uma dieta restrita em oxalato ou outras medidas dietéticas específicas. Por fim, esse caso destaca o sucesso que resulta da cooperação e comunicação entre o patologista e o médico assistente.

Descritores: Nefropatia por Oxalato; Cúrcuma; Curcumina.

ABSTRACT

We present a case of a 69-year-old man who presented for routine check-up and was incidentally found to have kidney failure with an initially unrevealing history and bland urinary sediment. He was diagnosed with oxalate nephropathy in the setting of chronic turmeric supplementation and chronic antibiotic therapy with associated diarrhea. Our case provides several key insights into oxalate nephropathy. First, the diagnosis requires a high index of clinical suspicion. It is uncommonly suspected clinically unless there is an obvious clue in the history such as Roux-en-Y gastric bypass or ethylene glycol poisoning. Diagnosis can be confirmed by histopathologic findings and corroborated by serum levels of oxalate and 24-hour urinary excretion. Second, the diagnosis can often be missed by the pathologist because of the characteristics of the crystals unless the renal pathologist has made it a rule to examine routinely all H&E sections under polarized light. This must be done on H&E, as the other stains dissolve the crystals. Third, one oxalate crystal in a routine needle biopsy is considered pathologic and potentially contributing to the AKI or to the CKD in an important way. Fourth, secondary oxalosis can be largely mitigated or prevented in many cases, especially iatrogenic cases. This can come through the surgeon or the gastroenterologist providing proper instructions to patients on an oxalate-restricted diet or other specific dietary measures. Lastly, this case highlights the success that results from cooperation and communication between the pathologist and the treating physician.

Keywords: Oxalate Nephropathy; Turmeric; Curcumin.



APRESENTAÇÃO DO CASO

Um homem caucasiano de 69 anos compareceu ao seu médico de cuidados primários (PCP, do inglês *primary care physician*) para uma consulta de rotina. A avaliação laboratorial mostrou elevação incidental na creatinina sérica (CrS) para 3,14 mg/dL (TFGe 19 mL/min/1,73 m² pela creatinina sérica), com valor basal de 1,1 mg/dL (TFGe 73 mL/min/1,73 m²) seis meses antes. Ele sentia-se bem, sem nenhuma queixa além da dor crônica na virilha. Quatro anos antes da consulta, ele apresentou dor na virilha que foi atribuída à prostatite, para a qual recebeu diversas rodadas de antibioticoterapia com fluoroquinolona, complicada por diarreia crônica não infecciosa. Três anos antes, ele foi submetido a uma cirurgia de descompressão devido a uma compressão do nervo pudendo, para a qual recebeu ibuprofeno 1.200 mg por dia durante dois meses para controle da dor. Sua revisão dos sistemas foi negativa, sem febre, perda de peso, sintomas respiratórios, sintomas musculoesqueléticos ou sintomas urinários. Ele morava em casa com sua esposa na região da Nova Inglaterra. Não houve nenhuma viagem recente. Ele negou qualquer picada de inseto conhecida. Não houve exposições ocupacionais de alto risco. Seu histórico médico anterior também incluía dislipidemia. Seu histórico familiar incluía o pai com nefrolitíase. Seus medicamentos incluíam tansulosina, sinvastatina, pregabalina, spray nasal de fluticasona e suplementação com vitaminas B6 e B12 e carbonato de cálcio. Não houve alterações recentes na medicação. Ele não apresentava alergias conhecidas a medicamentos. Negou tabagismo ou uso de drogas ilícitas. Não havia histórico significativo de consumo de álcool. No exame, sua pressão arterial era de 159 / 72 mm Hg. Não havia edema. O restante de seu exame estava normal. Os exames laboratoriais revelaram hemoglobina de 11,2 g/dL e albumina sérica de 4,2 g/dL. A urinálise mostrou pequena esterase leucocitária e ausência de hematúria ou proteinúria. O sedimento urinário era inespecífico. A avaliação sorológica para doença autoimune foi negativa. O restante dos resultados laboratoriais está resumido na Tabela 1. Ele foi posteriormente hospitalizado para avaliação e manejo da insuficiência renal. Realizou-se um procedimento de diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial foi formulado com base nas seguintes características relevantes do caso: um

TABELA 1 AVALIAÇÃO LABORATORIAL INICIAL OU PRECOZE

	Valor laboratorial	Intervalo de referência
Sódio (mmol/L)	135	137–146
Potássio (mmol/L)	4,2	3,5–5,3
Cloreto (mmol/L)	100	98–107
Dióxido de carbono (mmol/L)	23	23–32
NUS (mg/dL)	83	5–25
Creatinina (mg/dL)	3,14	0,6–1,4
Cálcio (mg/dL)	8,9	8,6–10,3
Albumina (g/dL)	4,2	4,0–5,0
Aspartato aminotransferase (U/L)	15	10–49
Fosfatase alcalina (U/L)	69	35–130
Hemoglobina (g/dL)	11,2	12,0–17,0
Hematócrito (%)	35,8	35,0–50,0
Contagem de plaquetas (per mm ³)	159.000	150.000–400.000
Urinálise		
pH	5,0	5,0–8,0
Sangue	Negativo	Negativo
Glicose	Negativo	Negativo
Cetonas	Negativo	Negativo
Proteína	Negativo	Negativo
Leucócito Esterase	Pequeno	Negativo
Glóbulos vermelhos (por campo de alta potência)	1	0–2
Glóbulos brancos (por campo de alta potência)	4	0–5
Proteína total na urina (mg/dL)	<4,0	<4,0

*A alanina aminotransferase sérica e a relação albumina/creatinina urinária não foram coletadas na primeira visita ao hospital.

homem de 69 anos com piora rápida da função renal sem hematúria ou proteinúria no contexto de dor crônica no nervo pudendo - inicialmente atribuída à prostatite e, posteriormente, atribuída ao aprisionamento do nervo pudendo, diarreia crônica associada a antibióticos e exposição crônica a anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

NEFROPATIA OBSTRUTIVA SECUNDÁRIA À DISFUNÇÃO DA BEXIGA SECUNDÁRIA AO APRISIONAMENTO DO NERVO PUDENDO

O nervo pudendo é um nervo sensorial e somático que se origina das segunda, terceira e quarta raízes nervosas sacrais. O nervo percorre três áreas principais

após deixar o plexo sacral: a região glútea, o canal pudendo e o períneo. O nervo inerva a genitália externa de ambos os sexos e fornece inervação aos esfíncteres da bexiga e do reto. A excitação do nervo pudendo resulta na contração do esfíncter uretral externo e, em coordenação com o esfíncter interno, mantém a pressão vesical mais elevada durante a fase de enchimento vesical. A sinalização para o nervo após essa fase leva ao relaxamento do esfíncter externo, seguido pelos nervos simpáticos que causam o relaxamento do esfíncter interno. Essa coordenação de eventos leva à micção da bexiga. As lesões do nervo pudendo têm sido associadas à disfunção miccional¹.

De 7 a 24% da população é diagnosticada com “dor pélvica crônica” ou dor pudenda, vulvodínia, neuralgia pudenda ou proctalgia crônica¹. Essas síndromes de dor permanecem mal compreendidas, e as orientações sobre diagnósticos e tratamentos ainda são limitadas. Nosso paciente apresentava um histórico significativo de dor pélvica crônica e foi submetida à cirurgia de descompressão do nervo pudendo. Ele não apresentava sinais ou sintomas de retenção urinária antes ou após a cirurgia, bem como nenhuma alteração no calibre ou na força do jato urinário, nenhuma frequência ou urgência urinária ou sintomas de bexiga irritável. Ele não tinha histórico de hiperplasia prostática benigna (uma das causas mais comuns de doença em homens idosos). Além disso, apresentou uma ultrassonografia renal que indicou um tamanho de rim D e E de 10,6 cm e 12,2 cm, respectivamente, e negativa para hidronefrose.

NEFRITE INTERSTICIAL ALÉRGICA SECUNDÁRIA AO USO DE AINES

A nefrite intersticial alérgica é caracterizada histologicamente por edema intersticial renal e pela presença de células inflamatórias. Os infiltrados inflamatórios são compostos principalmente por linfócitos, macrófagos, eosinófilos e células plasmáticas. Normalmente, os glomérulos e os vasos não são afetados. Alterações fibróticas podem ser observadas dentro de 7 a 10 dias se o processo inflamatório se mantiver persistente.

A nefrite intersticial é uma causa frequente de lesão renal aguda e pode estar associada a erupções cutâneas, febres baixas, eosinofilia periférica e eosinofilúria. A nefrite intersticial induzida por medicamentos é responsável pela maioria dos casos². Teoricamente, qualquer medicamento pode levar ao desenvolvimento de nefrite intersticial, e a lista

de medicamentos implicados na nefrite intersticial está em constante expansão. Além disso, a nefrite intersticial pode estar associada a infecções (por exemplo, citomegalovírus, *Streptococcus*) e a condições inflamatórias e autoimunes (por exemplo, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico); no entanto, em muitos casos, a nefrite intersticial é idiopática.

A base do tratamento continua sendo a retirada do agente agressor e a administração de glicocorticoides. No entanto, não há dados definitivos que sugiram que os glicocorticoides sejam benéficos no caso de nefrite intersticial induzida por AINEs, que está associada à síndrome nefrótica e à infiltração de células T³. Existem relatos documentados de que a nefrite intersticial resistente aos esteroides pode se beneficiar do tratamento com regimes imunossupressores, como ciclofosfamida, ciclosporina ou micofenolato de mofetila⁴.

AZOTEMIA PRÉ-RENAL SECUNDÁRIA À DEPLEÇÃO DE VOLUME DECORRENTE DE DIARREIA

A possibilidade de se tratar de um caso de azotemia pré-renal é sustentada pela combinação de um histórico comprovado de perdas de fluidos gastrointestinais e de sedimento urinário brando. Embora o paciente não tenha apresentado evidências claras de depleção de volume no exame clínico, a avaliação da responsividade a fluidos por meio da administração de fluidos intravenosos e do monitoramento da trajetória da creatinina sérica pode ser um teste diagnóstico e terapêutico útil.

HISTOPATOLOGIA

A biópsia renal foi avaliada por microscopia óptica, de imunofluorescência e eletrônica de rotina. A amostra consistiu em córtex e medula e incluiu 48 glomérulos, 3 dos quais apresentaram esclerose global. O córtex revelou atrofia tubular moderada, fibrose intersticial e infiltração leve por células inflamatórias mononucleares (Figura 1A). Diversos túbulos continham cristais que eram revelados mais facilmente sob luz polarizada (Figura 1B). Os cristais eram incolores, refratários, de formato irregular e apresentaram uma iridescência característica (Figuras 2A e B). Esses cristais são preservados apenas nas seções coradas com hematoxilina e eosina (H&E), uma vez que são solubilizados nas etapas utilizadas na maioria das outras colorações especiais. A microscopia de imunofluorescência revelou apenas fibrina dispersa no interstício e no lúmen de alguns túbulos.

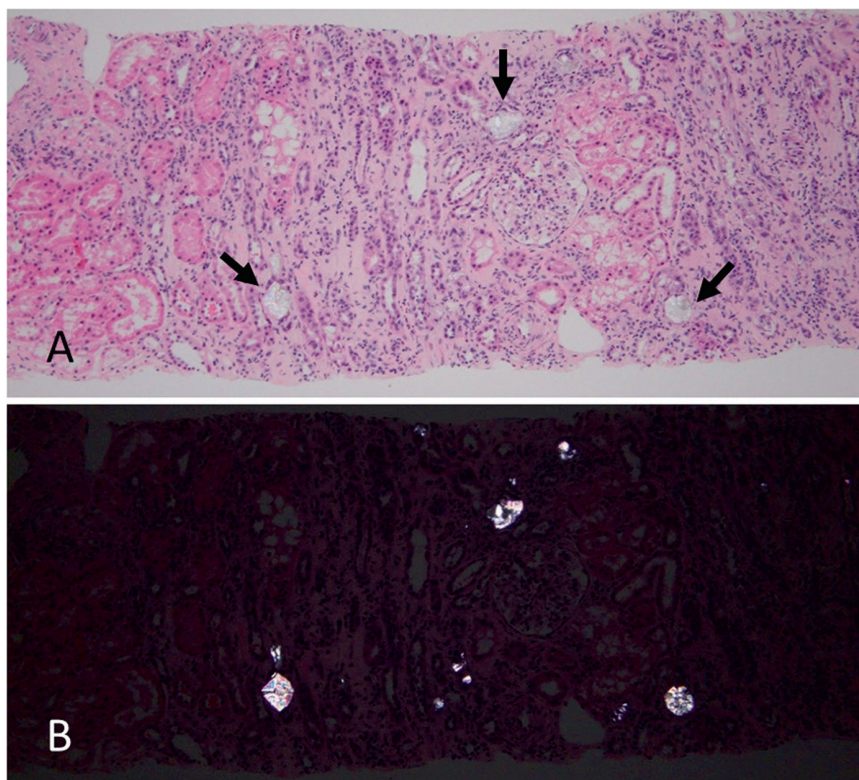


Figura 1. Microscopia óptica da biópsia renal do paciente. A. Seção de parafina corada com hematoxilina e eosina (H&E) mostrando nefrite intersticial leve e lesão tubular aguda destacada pela distensão dos túbulos. As setas apontam para cristais de oxalato de cálcio. B. A mesma seção histológica vista sob luz polarizada, revelando birrefringência (dicroísmo) dos cristais de oxalato de cálcio.

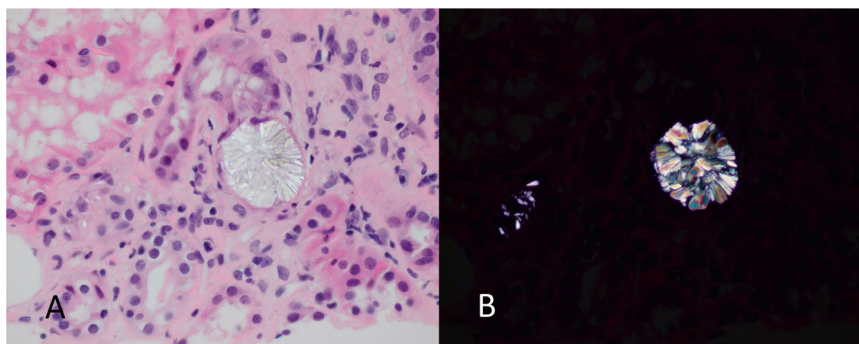


Figura 2. A. Cristal de oxalato de cálcio dentro de um túbulo distendido em ampliação maior (H&E). B. Os cristais apresentam uma iridescência característica quando vistos sob luz polarizada.

Não foram observados depósitos de imunoglobulina ou complemento nos glomérulos ou ao longo das membranas basais tubulares (não demonstrado). A microscopia eletrônica mostrou uma leve expansão da matriz mesangial, espessamento mínimo das membranas basais glomerulares e leves alterações inespecíficas nos túbulos não afetados pelos cristais de oxalato de cálcio.

DIAGNÓSTICO FINAL

O diagnóstico final foi: depósitos generalizados de oxalato de cálcio nos túbulos (oxalose renal)

associados a lesão tubular aguda, nefrite intersticial crônica e extensa atrofia tubular e fibrose intersticial.

FOLLOW-UP

Na primeira admissão hospitalar, o paciente recebeu glicocorticoides para uma suposta nefrite intersticial. Infelizmente, sua insuficiência renal continuou a piorar e ele começou a receber terapia renal substitutiva. Foi realizada uma biópsia renal. Após a biópsia revelar oxalose renal, o patologista entrou em contato com o nefrologista responsável pelo tratamento para discutir os achados e analisar as possíveis causas de oxalose

primária e secundária nesse paciente. O nefrologista entrevistou o paciente novamente em busca de uma causa identificável para a oxalose. Depois de mais questionamentos, o paciente relatou que havia começado a tomar 2 gramas de cúrcuma (curcumina) dois anos antes da apresentação, para servir como anti-inflamatório adicional e aliviar a dor crônica causada pelo aprisionamento do nervo. Ele manteve o uso de cúrcuma até o momento da apresentação. Exames adicionais revelaram um nível sérico de oxalato (obtido após o início da diálise) de 14,4 $\mu\text{mol/L}$ (intervalo de referência < 1,9 $\mu\text{mol/L}$). Seu nível de oxalato urinário em 24 horas foi de 68 mg (intervalo de referência de 7 a 24 mg). Além disso, observou-se que ele apresentava um nível de citrato na urina de 24 horas de 40 mg (intervalo de referência > 450 mg/dia). O teste genético foi negativo para quaisquer variantes patogênicas nos genes que codificam alanina-glioxilato aminotransferase, D-glicerato desidrogenase ou 4-hidroxi-2 oxoglutarato aldolase. O patologista foi informado sobre a exposição à cúrcuma após entrar em contato com o nefrologista novamente, antes de finalizar o relatório patológico. A suplementação com cúrcuma foi descontinuada, e o paciente foi aconselhado a evitar AINEs. Ele iniciou uma dieta com restrição ao oxalato, evitando o consumo de espinafre, chocolate e chá preto. Ele começou a tomar citrato de potássio 20 mEq diariamente para tratar a hipocitratúria. Também começou a suplementação com carbonato de cálcio nas refeições para que houvesse ligação com o oxalato da dieta. Quatro meses após o início da terapia, seu débito urinário aumentou. O clearance de creatinina na urina de 24 horas foi de 29 mL/min. A hemodiálise foi interrompida. Um ano após a interrupção da diálise, ele permanece bem, com DRC estável e uma TFGe de 22 mL/min/1,73 m². Atualmente, está na lista para transplante renal.

DISCUSSÃO

Esse relato de caso de um paciente com lesão renal grave, com histórico inicialmente não revelador e sedimento urinário brando, fornece várias sugestões importantes sobre esses casos. Em primeiro lugar, o diagnóstico requer um alto índice de suspeita clínica. A nefropatia por oxalato é raramente suspeitada clinicamente, a menos que haja uma indicação óbvia no histórico, como *bypass* gástrico em Y de Roux ou envenenamento por etilenoglicol (uma minoria de casos). Esse diagnóstico presuntivo deve ser

considerado rotineiramente para qualquer caso de lesão renal aguda (LRA) ou LRA na doença renal crônica (DRC) de etiologia incerta. O diagnóstico pode ser confirmado por achados histopatológicos e corroborado por níveis séricos de oxalato e excreção urinária de 24 horas. Em segundo lugar, o diagnóstico pode frequentemente passar despercebido pelo patologista devido às características dos cristais, a menos que o patologista renal tenha estabelecido como regra examinar rotineiramente todas as seções de H&E sob luz polarizada. Isso deve ser feito com H&E, uma vez que as outras colorações dissolvem os cristais. Terceiro, um único cristal de oxalato em uma biópsia por agulha de rotina é considerado patológico e pode contribuir para a LRA ou DRC de maneira importante. Quarto, a oxalose secundária pode ser amplamente mitigada ou prevenida em muitos casos, especialmente nos casos iatrogênicos. Isso pode ocorrer por meio do cirurgião ou do gastroenterologista fornecendo instruções adequadas aos pacientes sobre uma dieta com restrição ao oxalato ou outras medidas dietéticas específicas, conforme descrito abaixo. Por fim, este caso destaca o sucesso que resulta da cooperação e da comunicação entre um patologista e o médico assistente.

O oxalato é o ânion do ácido oxalato, que é derivado tanto exogenamente da dieta quanto endogenamente do metabolismo normal. Ele é excretado principalmente na urina, em grande parte através da filtração glomerular, mas também com secreção tubular via família de transportadores SLC26⁵. Quando os níveis séricos se acumulam, isso resulta em hiperossalúria.

Esse paciente havia tomado cronicamente doses elevadas de suplementação de cúrcuma. A cúrcuma, com o ingrediente ativo curcumina, tem um teor relativamente alto de oxalato, estimado em 1969 mg de oxalato por 100 gramas de cúrcuma⁶. Nosso paciente consumiu 2 gramas de cúrcuma diariamente, o que corresponde a aproximadamente 40 mg de oxalato por dia. Além disso, seu uso crônico de antibióticos pode ter levado a uma alteração da flora intestinal, o que gera um distúrbio do metabolismo bacteriano do oxalato. Esses fatores podem levar a elevadas concentrações séricas de oxalato que podem se depositar nos rins e resultar em uma resposta inflamatória, causando nefrite tubulointerstitial. E, por fim, a causa de sua hipocitratúria não foi verificada, mas uma possibilidade é a hipocitratúria secundária

à perda gastrointestinal de bicarbonato decorrente de sua diarreia crônica, resultando em acidose, que diminui a excreção renal de citrato⁷. A ausência de acidose metabólica em exames laboratoriais, no entanto, pode constituir um argumento contra isso.

A biópsia renal demonstrou características consistentes com o diagnóstico de nefropatia por oxalato (também chamada de oxalose renal) e nefrite intersticial aguda e lesão tubular. A nefropatia por oxalato é um diagnóstico histopatológico caracterizado pela deposição tubular de cristais de oxalato de cálcio, causando uma resposta inflamatória que resulta em nefrite intersticial e eventual fibrose intersticial e atrofia tubular. O diagnóstico depende da avaliação do tecido sob luz polarizada. Em uma

revisão realizada por Rosenstock et al.⁸, a prevalência relatada foi de até 4,07% em uma coorte de biópsia da área metropolitana da cidade de Nova York, mas é necessária uma investigação epidemiológica adicional.

A nefropatia por oxalato pode resultar de hiperoxalúria primária e secundária (Tabela 2). A hiperoxalúria primária (HP) é um grupo de erros metabólicos congênitos que levam à superprodução de oxalato pelo fígado devido à incapacidade do fígado de processar o precursor do oxalato, o glioxilato. O glioxilato é convertido em oxalato com a lactato desidrogenase. O oxalato é pouco solúvel e se liga ao cálcio. A maior filtração de oxalato nos rins resulta em maior deposição de oxalato nos rins, que pode se manifestar como nefrocalcinose, cálculos

TABELA 2 CAUSAS DA OXALOSE

Hiperoxalúria primária	<p>Erro inato do metabolismo</p> <p>Tipo 1: Deficiência de alanina-glioxilato aminotransferase</p> <p>Tipo 2: Deficiência de D-glicerato desidrogenase</p> <p>Tipo 3: 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolase</p>
Hiperoxalúria secundária (entérica)	<p>1. Má absorção de gordura</p> <p><i>Bypass</i> gástrico em Y de Roux</p> <p>Gastrectomia parcial</p> <p>Insuficiência pancreática exócrina</p> <p>Doença inflamatória intestinal</p> <p>Uso de orlistat (inibidor de lipase, usado como medicamento para perda de peso)</p> <p>Síndrome do intestino curto</p> <p>2. Aumento de oxalato na dieta</p> <p>Espinafre, ruibarbo, chocolate, pimenta, chá preto, produtos de soja, feijão, batata, cúrcuma, nozes</p> <p>3. Aumento de precursores de oxalato na dieta</p> <p>Mega doses de vitamina C</p> <p>Envenenamento por etilenoglicol</p> <p>4. Distúrbio da flora intestinal</p> <p>Por meio da eliminação de <i>Oxalobacter formigenes</i> do trânsito colônico normal pelo uso de antibióticos</p> <p>Antibióticos associados ao risco de formação de cálculos</p> <p>Fluoroquinolonas</p> <p>Cefalosporinas</p> <p>Nitrofurantoína</p> <p>Penicilina de amplo espectro (Amoxicilina, Penicilina G)</p> <p>Antibióticos contendo sulfa (sulfametoxazol-trimetoprima)</p>

renais e doença renal em estágio terminal. De fato, é responsável por 1 a 2% dos casos de doença renal pediátrica em estágio terminal⁸. Existem três tipos de HP com base no defeito enzimático, sendo o tipo 1 (defeito na alanina glioxilato aminotransferase) o mais grave do ponto de vista clínico. Um diagnóstico de HP é baseado na combinação de características clínicas de cálculos de cálcio recorrentes, cristais de oxalato no sedimento urinário, uma biópsia mostrando deposição de oxalato ou nefrocalcinose, um nível elevado de oxalato urinário e um teste genético confirmatório para variantes patogênicas nos genes associados (*AGXT*, *GrHPR*, e *HOGA1*). Em casos de função renal reduzida, os níveis de oxalato urinário podem ser reduzidos e, portanto, um nível plasmático elevado pode ser usado. Em casos de teste genético negativo, pode se fazer uma biópsia hepática com coloração para a enzima hepática AGT, cuja ausência é confirmatória.

Em contraste com a HP, a hiperoxalúria secundária (entérica) se deve a um aumento adquirido na absorção intestinal de oxalato. Isso pode ser devido à má absorção de gordura, aumento do oxalato na dieta, aumento de precursores de oxalato na dieta ou distúrbios da flora intestinal. Com relação à má absorção de gordura, o oxalato normalmente ingerido se liga ao cálcio intestinal para formar oxalato de cálcio insolúvel, que não é absorvido, mas excretado nas fezes. No entanto, a absorção colônica de oxalato solúvel aumenta se o cálcio se tornar indisponível, o que ocorre quando o cálcio livre se liga a ácidos graxos livres durante a má absorção de gordura. Esse fenômeno é observado após *bypass* gástrico em Y de Roux ou gastrectomia parcial, bem como na insuficiência pancreática exócrina e na doença inflamatória intestinal^{5,8}.

Com relação à elevada ingestão de oxalato na dieta, exemplos de alimentos ricos em oxalato incluem ruibarbo, espinafre, beterraba, kiwi, chocolate, chá (*Thea chinensis*), canela e cúrcuma⁹. A quantidade absorvida, no entanto, varia de acordo com o item alimentar⁶. Em um estudo realizado por Tang et al.⁶, os indivíduos receberam 3,0 gramas de canela diariamente ou 2,8 gramas de cúrcuma diariamente por 4 semanas (o que forneceu aproximadamente 55 mg de oxalato por dia). Eles descobriram que a porcentagem de oxalato solúvel em água diferia acentuadamente entre a canela (6%) e a cúrcuma (91%). Além disso, somente a cúrcuma, e não a canela, levou a um nível significativamente aumentado de oxalato urinário, destacando assim a absorção diferencial de oxalato.

Outra maneira de aumentar o oxalato sistêmico é através da ingestão de precursores de oxalato. Dois exemplos notáveis são o ácido ascórbico (vitamina C) e o etilenoglicol. A ingestão de ácido ascórbico em quantidades excessivas tem sido associada à nefrolitíase por oxalato de cálcio. O consumo de etilenoglicol também pode resultar em deposição de oxalato de cálcio e insuficiência renal⁵.

Por fim, a *Oxalobacter formigenes* é uma bactéria aeróbica Gram-negativa que normalmente coloniza o cólon humano. Ela metaboliza o oxalato em ácido fórmico e dióxido de carbono, reduzindo assim a absorção colônica do oxalato⁵. Acredita-se que a antibioticoterapia crônica deplete o *Oxalobacter* intestinal, levando a níveis elevados de oxalato e, conseqüentemente, a um risco aumentado de hiperoxalúria. Dados de estudos recentes sugerem uma associação entre o uso de antibióticos e a nefrolitíase^{5,10}.

Notavelmente, em contraste com os riscos para os rins representados pelo teor de oxalato nos suplementos de cúrcuma, estudos celulares e em animais sugerem que a própria curcumina pode ser benéfica para os rins. Especificamente, a curcumina pode ajudar a restaurar a função das células epiteliais tubulares através da redução da expressão de citocinas inflamatórias, da eliminação de espécies reativas de oxigênio, da limitação da apoptose e da melhora da homeostase mitocondrial¹¹. São necessários estudos clínicos randomizados em humanos para compreender melhor os benefícios e riscos clínicos da suplementação de cúrcuma.

O tratamento depende do tipo de hiperoxalúria. As medidas gerais para ambos os tipos incluem a ingestão vigorosa de líquidos para reduzir as concentrações de cálcio e oxalato urinários e evitar sua precipitação, além da alcalinização da urina com citrato de potássio para reduzir a saturação de oxalato de cálcio na urina. O objetivo é manter o pH da urina entre 6,2 e 6,8¹². Para a hiperoxalúria primária, a suplementação de piridoxina (vitamina B6) é útil na HP tipo 1 porque a piridoxina atua como um cofator para a enzima AGT, e doses elevadas podem estabilizar a enzima. Uma vez que o paciente desenvolva DRC avançada (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²), os preparativos para o transplante devem ser feitos. O defeito enzimático na HP1 é específico do fígado, portanto, o tratamento curativo é o transplante hepático preemptivo ou, se indicado, o transplante simultâneo ou sequencial fígado-rim. Recentemente, o lumasaran tornou-se

o tratamento de primeira linha para a HP tipo 1. É uma molécula sintética de RNA interferente de fita dupla que inibe o RNA mensageiro da hidroxilase oxidase 1 (HAO1) em hepatócitos. Esse gene normalmente codifica a glicolato oxidase. Com a redução da atividade da glicolato oxidase, há menos glioxilato e, portanto, menos produção de oxalato¹³. Para a hiperoxalúria secundária, a restrição de oxalato na dieta é importante. Além disso, a ingestão simultânea de cálcio (ou produtos lácteos) com alimentos ricos em oxalato pode reduzir a absorção sistêmica, ligando-se ao oxalato e resultando em excreção fecal. A suplementação com probióticos contendo *O. formigenes* parece ser uma terapia atraente para a hiperoxalúria, mas não foi validada como terapia eficaz em estudos com seres humanos⁸. Mais recentemente, o medicamento reloxaliase (uma oxalato descarboxilase recombinante) demonstrou reduzir os níveis de oxalato na urina e no plasma em pessoas com DRC. O reloxaliase está atualmente sob estudo em um ensaio randomizado⁸.

Em resumo, nosso caso nos lembra da importância de se ter um elevado índice de suspeita para nefropatia por oxalato, da importância da comunicação com o patologista para descobrir um diagnóstico, dos riscos potencialmente graves dos suplementos diários de venda livre e da necessidade de mais estudos em humanos sobre a suplementação de cúrcuma para avaliar os riscos clínicos em relação aos benefícios.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer ao paciente por seu apoio na publicação deste relato de caso. Este caso foi apresentado como pôster na *American Society of Nephrology Kidney Week 2021* em San Diego, Califórnia (4 a 7 de novembro de 2021).

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores participaram da concepção do estudo. OW e RZ participaram do desenho do estudo, da aquisição de dados, da análise e interpretação do estudo. OW e RZ redigiram o manuscrito. Todos os autores contribuíram com a avaliação crítica do manuscrito final.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há nenhum apoio financeiro relevante ou outro benefício para nenhum dos autores que possa criar um possível conflito de interesses com relação a este trabalho.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE

O paciente forneceu consentimento informado para a publicação deste relato.

REFERÊNCIAS

1. Possover M, Forman A. Voiding dysfunction associated with pudendal nerve entrapment. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2012;7(4):281–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11884-012-0156-5>. PubMed PMID: 23162676.
2. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010;77(11):956–61. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.89>. PubMed PMID: 20336051.
3. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1984;310(9):563–72. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198403013100905>. PubMed PMID: 6363936.
4. Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Nickolas TL, D'Agati VD, Schwimmer JA, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(4):718–22. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01711105>. PubMed PMID: 17699278.
5. Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. Primary and secondary hyperoxaluria: understanding the enigma. *World J Nephrol.* 2015;4(2):235–44. doi: <http://dx.doi.org/10.5527/wjn.v4.i2.235>. PubMed PMID: 25949937.
6. Tang M, Larson-Meyer DE, Liebman M. Effect of cinnamon and turmeric on urinary oxalate excretion, plasma lipids, and plasma glucose in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(5):1262–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/87.5.1262>. PubMed PMID: 18469248.
7. Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitratúria: pathophysiology and medical management. *Rev Urol.* 2009;11(3):134–44. PubMed PMID: 19918339.
8. Rosenstock JL, Joab TM, DeVita MV, Yang Y, Sharma PD, Bijol V. Oxalate nephropathy: a review. *Clin Kidney J.* 2021;15(2):194–204. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfab145>. PubMed PMID: 35145635.
9. Noonan SC, Savage G. Oxalate content of foods and its effect on humans. *Asia Pac J Clin Nutr.* 1999;8(1):64–74. doi: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-6047.1999.00038.x>. PubMed PMID: 24393738.
10. Joshi S, Goldfarb DS. The use of antibiotics and risk of kidney stones. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(4):311–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0000000000000510>. PubMed PMID: 31145705.
11. Cai Y, Huang C, Zhou M, Xu S, Xie Y, Gao S, et al. Role of curcumin in the treatment of acute kidney injury: research challenges and opportunities. *Phytomedicine.* 2022;104:154306. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154306>. PubMed PMID: 35809376.
12. Lorenzo-Sellares V, Lorenzo V, Torres-Ramírez A, Torres A, Salido E. Primary hyperoxaluria. *Nefrologia.* 2014;34(3):398–412. PubMed PMID: 24798559.
13. Gupta A, Somers MJ, Baum MA. Treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Clin Kidney J.* 2022;15(Suppl. 1):i9–i13. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfab232>.