

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

FERNANDA PACHECO MAGALHÃES E SILVA

Influência da oxalúria na progressão da doença renal crônica

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo
2023

FERNANDA PACHECO MAGALHÃES E SILVA

Influência da oxalúria na progressão da doença renal crônica

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Hugo Abensur

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Fernanda Pacheco Magalhães e
Influência da oxalúria na progressão da doença
renal crônica / Fernanda Pacheco Magalhães e Silva. -
- São Paulo, 2023.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Nefrologia.
Orientador: Hugo Abensur.

Descritores: 1.Doença renal crônica 2.Oxalúria
3.Oxalato 4.Inflamação 5.Receptor MCP-1

USP/FM/DBD-317/23

Responsável: Erialva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Àqueles que, por amor, me ensinam e levam a ser uma pessoa melhor: A Deus, minha família, meus amigos e mestres, dedico este trabalho a vocês.

AGRADECIMENTOS

Descobri em uma passagem bíblica uma grande riqueza da vida: Eclesiastes 4 diz que “é melhor serem dois do que um, pois um ajuda o outro a alcançar o sucesso. Se um cair, o outro o ajuda a levantar-se. Mas quem cai sem ter quem o ajude está em sérios apuros”. Durante minha vida, tive muitas pessoas que não só me levantaram, mas também impulsionaram. Posso dizer, com alegria e gratidão, que este trabalho é resultado de muitos esforços e contribuições. Por isso, gostaria de agradecer:

À minha família, em especial minha mãe, que mesmo em tantas condições adversas que tivemos, fez de tudo para que eu pudesse ter acesso ao ensino. Por ela me amar e me ensinar tanto sobre a vida, sou eternamente grata. Ao meu irmão também, por sempre ser meu companheiro e incentivador.

Ao meu marido, por todo o amor, companheirismo, cuidado e paciência. Sou muito feliz e grata por ter você, por tudo que construímos até aqui, e ainda iremos construir.

Aos meus amigos queridos, que com palavras de incentivo me motivam, e oferecem todo o apoio quando preciso, a vida fica mais leve com vocês ao meu lado.

Ao meu orientador e mestre, Prof. Dr. Hugo, por tanto ter me ensinado, não apenas no mestrado, mas também no dia a dia da prática clínica, no cuidado ao paciente e com tantos ensinamentos que levarei para toda a vida. Por ter acreditado em mim, neste trabalho, por ter doado seu tempo e dedicação, sou imensamente grata.

Ao Prof. Dr. João Egídio, por ter me acolhido quando cheguei na equipe de hemodiálise e ter me ensinado tanto, a cada encontro. Por ter acreditado em mim e me incentivado ao estudo e pesquisa, por ter me impulsionado de tantas formas nesses anos que temos trabalhado juntos. À dra. Maria Regina, por todo acolhimento, parceria, escuta e dedicação ao trabalho multidisciplinar e no cuidado do paciente. Sou muito grata por ter a oportunidade de aprender com os melhores.

À equipe de nefrologia e hemodiálise da BP, que há anos tem forjado meu amor pela nefrologia e pela assistência aos pacientes. Pelo acolhimento e parceria que me possibilitam ser cada dia melhor. Ficou fácil amar a nefrologia tendo vocês comigo.

Aos pacientes que me ensinam tanto sempre, que confiam a mim o seu cuidado e que me acompanham na jornada da vida, trazendo sentido a tudo que faço.

À FMUSP, HC e equipe por toda a dedicação ao ensino e pesquisa, por disponibilizar programas de excelência, estrutura e por todo apoio oferecido nesses anos.

Ao LIM-12, em especial à Talita, por toda disposição nas análises e parceria nestes anos.

À USP por ter me formado, desde a graduação, uma pessoa apaixonada pelo ensino e pesquisa, por ter disponibilizado os melhores mestres nesse percurso e por ser referência de excelência acadêmica que tanto me orgulha.

Ao Instituto Presbiteriano Mackenzie por ter acreditado em mim e financiado meus estudos desde a infância. Por ter me permitido conhecer professores incríveis que foram responsáveis por eu estar aqui hoje, com tanta gratidão e colhendo os frutos desse investimento.

Às boas nutricionistas que tive o prazer e privilégio de trabalhar e aprender tanto até aqui. Que me ensinam a ser uma profissional e uma pessoa melhor, que tanto admiro e me inspiro diariamente. Embora tenha conhecido muitas profissionais incríveis, gostaria de destacar e agradecer aquelas que me impulsionaram durante o planejamento e a execução deste trabalho: Franciele, Erica, Marina, Maria Emília, Graziela e Michelle.

A todos aqueles que não citei, mas que construíram quem sou e tem sua colaboração na entrega deste trabalho, meus agradecimentos.

RESUMO

Silva FPM. Influência da oxalúria na progressão da doença renal crônica [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Sabe-se que a deposição de cristais de oxalato causa alterações histológicas no parênquima renal, danos tubulares, necrose epitelial, inflamação e fibrose intersticial, levando à diminuição da função do órgão por dano celular. Recentemente, estudos investigando a relação direta do oxalato com prejuízo na função renal, independentemente de calcinose renal, têm sido publicados. Já foram encontradas evidências da toxicidade celular do oxalato envolvendo mecanismos do sistema imune inato. Fica evidente, portanto, a necessidade de mais estudos que explorem esse tema. Foram avaliados 52 pacientes, sendo 52% diabéticos, com idade média de $67,25 \pm 12,41$ anos, com Doença Renal Crônica (DRC), estágios 3A, 3B e 4, que passaram por consulta com nefrologistas do ambulatório e que possuíam no mínimo 2 mensurações de creatinina sérica coletadas previamente com intervalo de 10 a 14 meses entre elas (o intervalo médio foi de $363,58 \pm 33,64$ dias). A perda de função renal foi avaliada através da variação do ritmo de filtração glomerular estimado (RFG_e). Foram avaliadas a razão oxalato/creatinina (ROx/cr) e a razão MCP-1/creatinina (RM/cr) no final do período – e foi feita a suposição que a oxalúria coletada no momento presente seria representativa do último ano. Os pacientes selecionados também preencheram o recordatório alimentar de 24h referente ao consumo do dia anterior, além de um breve questionário de frequência alimentar de alimentos ricos em oxalato.

O RFG_e foi de $28,37 \pm 9,1$ e $27,18 \pm 9,39$ ml/min/1,73m², inicial e final, respectivamente. A perda de função renal foi de $1,2 \pm 4,4$ ml/min/ano. A ROx/cr foi de $20,27 \pm 8,2$ mg/g e a RM/cr foi de $80,70 \pm 86,31$ ng/g. Não foram encontradas correlações entre a ROx/cr e a perda de função renal ($r=0,212$, $P>0,05$) e nem entre RM/cr e a ROx/cr ($r=0,106$, $p>0,05$). A ingestão de oxalato também não se correlacionou com a perda de função renal ($r=-0,024$, $p>0,05$). Neste estudo não conseguimos encontrar uma correlação entre a perda de função renal e a excreção urinária de oxalato. Uma possível explicação é que a perda de função renal em um ano neste grupo de pacientes que recebe tratamento conservador otimizado foi inferior à verificada na literatura. Os resultados também sugerem que essa associação pode não ser imediata ou ter impacto clínico forte o suficiente para ser detectada em curto prazo e em uma amostra limitada. O estudo também identificou associações do MCP-1 com filtração glomerular, proteinúria e tendência de associação com perda de função renal, mas não houve associação com oxalúria. Recomenda-se que futuras pesquisas sejam conduzidas com maior duração e amostras mais abrangentes.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica. Oxalúria. Oxalato. Inflamação. MCP-1.

ABSTRACT

Silva FPM. Influence of oxaluria on chronic kidney disease progression [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

It is known that the deposition of oxalate crystals causes histological changes in renal parenchyma, tubular damage, epithelial necrosis, inflammation, and interstitial fibrosis, leading to decreased organ function due to cellular damage. Recently, studies investigating the direct relationship between oxalate and renal impairment, independent of kidney stones, have been published. Evidence of oxalate's cellular toxicity involving mechanisms of the innate immune system has been found. Therefore, the need for further studies exploring this topic becomes evident. Fifty-two patients were evaluated, with 52% being diabetic, with a mean age of 67.25 ± 12.41 years, and having Chronic Kidney Disease (CKD) stages 3A, 3B, and 4. They had undergone consultation with nephrologists at the outpatient clinic and had at least 2 measurements of serum creatinine collected previously, with an interval of 10 to 14 months between them. Renal function decline was assessed through the variation of estimated glomerular filtration rate (eGFR). Oxalate/creatinine ratio (Ox/cr) and MCP-1/creatinine ratio (MCP-1/cr) were evaluated at the end of the period, assuming that the oxaluria collected at that moment would be representative of the last year. The selected patients also completed a 24-hour dietary recall for the previous day's consumption, in addition to a brief food frequency questionnaire about oxalate-rich foods. The initial and final eGFR values were 28.37 ± 9.1 and 27.18 ± 9.39 ml/min/1.73m², respectively, with a renal function decline of 1.2 ± 4.4 ml/min/year. The Ox/cr was 20.27 ± 8.2 mg/g, and the MCP-1/cr was 80.70 ± 86.31 ng/g. No correlations were found between Ox/cr and renal function decline ($r=0.212$, $P>0.05$) or between MCP-1/cr and Ox/cr ($r=0.106$, $p>0.05$). Oxalate intake also showed no correlation with renal function decline ($r=-0.024$, $p>0.05$). In this study, we were unable to find a correlation between renal function decline and urinary oxalate excretion. One possible explanation is that the renal function decline in one year in this group of patients receiving optimized conservative treatment was lower than that reported in the literature. The results also suggest that this association may not be immediate or have a strong enough clinical impact to be detected in the short term and in a limited sample. The study also identified associations of MCP-1 with glomerular filtration, proteinuria, and a tendency to associate with renal function decline, but no association with oxaluria was observed. Future research is recommended to be conducted with longer duration and larger samples.

Keywords: Chronic Kidney Disease. Oxaluria. Oxalate. Inflammation. MCP-1.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Classificação da DRC.....	14
Figura 2 –	Mecanismo inflamatório e prejuízo na função renal.....	18
Figura 3 –	Resumo do desenho de estudo.....	24
Figura 4 –	Fluxograma de atendimento aos pacientes.....	25
Figura 5 –	Desfecho numérico: Razão oxalato/creatinina – ROx/cr (mg/g) e perda de função renal/ano (ml/min/1,73m ²).....	32
Figura 6 –	Correlação ROx/cr (mg/g) e EPI-CKD 2 (ml/min/1,73m ²).....	34
Figura 7 –	Correlação ROx/cr (mg/g) e proteinúria (proteína/creatinina – mg/g).....	35
Figura 8 –	Correlação ROx/cr (mg/g) e MCP-1/creatinina (ng/g).....	35
Figura 9 –	Correlação ROx/cr (mg/g) e IMC (kg/m ²).....	36
Figura 10 –	Correlação ROx/cr (mg/g) e ingestão de oxalato em 24h (g).....	36
Figura 11 –	Correlação ROx/cr (mg/g) e ingestão total de cálcio (mg) em 24h.....	37
Figura 12 –	Correlação ROx/cr (mg/g) e ingestão de oxalato pelo questionário de frequência alimentar.....	37
Figura 13 –	Correlação total de oxalato ingerido (g/24h) e perda de função renal/ano (ml/min/1,73m ²).....	38
Figura 14 –	Correlação do total de oxalato ingerido (g/24h) e EPI-CKD 2 (ml/min/1,73m ²).....	39
Figura 15 –	Correlação total de oxalato ingerido (g/24h) e proteinúria (mg/g)	39
Figura 16 –	Correlação oxalato ingerido (g/24h) e ingestão total de cálcio (mg).....	40
Figura 17 –	Correlação oxalato ingerido (g/24h) e MCP-1/creatinina (ng/g).....	40
Figura 18 –	Correlação MCP-1/creatinina (ng/g) e perda de função renal/ano (ml/min/1,73m ²) (p=0,0622).....	41
Figura 19 –	Correlação MCP-1/creatinina (ng/g) e taxa de filtração glomerular estimada pelo EPI-CKD 2 (ml/min/1,73m ²).....	42
Figura 20 –	Correlação MCP-1/creatinina (ng/g) e proteinúria (mg/g).....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características descritivas da amostra estudada.....	29
Tabela 2 – Características numéricas basais da amostra estudada.....	30
Tabela 3 – Razão Oxalato/creatinina (ROx/cr em mg/g) por Faixa de Perda de função renal/ano - (Ponto de corte 2 ml/min/1,73m ²).....	33
Tabela 4 – Razão Oxalato/creatinina (ROx/cr em mg/g) por Faixa de Perda de função renal/ano - (Ponto de corte 1,2 ml/min/1,73m ²).....	33
Tabela 5 – Razão Oxalato/creatinina (ROx/cr em mg/g) por Faixa de Perda de função renal/ano - (Ponto de corte 0,91 ml/min/1,73m ²).....	34
Tabela 6 – Correlação Razão Oxalato/creatinina (ROx/cr em mg/g) e ingestão de oxalato pelo questionário de frequência alimentar.	38
Tabela 7 – Correlação total de oxalato ingerido (g/24h) e ingestão de oxalato pelo questionário de frequência alimentar.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcentagem
<	Menor que
>	Maior que
≤	Menor ou igual a
≥	Maior ou igual a
=	Igual a
BRA	Bloqueador do receptor de Angiotensina 2 do tipo 1
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COR	Coeficiente de correlação
CRIC	do inglês, <i>Chronic Renal Insufficiency Cohort Study</i>
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio padrão
DRC	Doença Renal Crônica
EPI-CKD	do inglês, <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
H	Horas
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
IECA	Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
KDIGO	do inglês, <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KDOQI	do inglês, <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
MAX	Máximo
MCP-1	do inglês, <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MIN	Mínimo
NLR	do inglês, <i>NOD-like-receptor</i>
NLRP3	do inglês, <i>NLR - pyrin domain containing 3</i>
NOD	do inglês, <i>Nucleotide oligomerization domain</i>
Q1	Primeiro quartil
Q3	Terceiro quartil

RAC	Razão Albumina/creatinina
RFG _e	Ritmo de Filtração Glomerular estimado
RM/cr	Razão MCP-1/creatinina
ROx/cr	Razão Oxalato/creatinina
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 Doença renal crônica	13
1.2 Hiperossalúria e nefropatias	15
1.3 Inflamação e DRC	16
1.4 Processo inflamatório induzido pelo oxalato e DRC	17
2. JUSTIFICATIVA	20
3. HIPÓTESE	21
4. OBJETIVOS	22
4.1 Objetivo geral	22
4.2 Objetivos secundários	22
5. MÉTODOS	23
5.1 Tamanho amostral	23
5.2 Critério de inclusão e exclusão	23
5.3 Desenho de estudo	23
5.4 Visão geral do estudo	24
5.5 Variáveis avaliadas	26
5.6 Análise estatística	27
6. RESULTADOS	28
6.1 Análise descritiva da população estudada	28
6.2 Análise das variáveis	31
7. DISCUSSÃO	43
8. CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS	47
ANEXOS	57

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença renal crônica

Os rins são responsáveis pela manutenção do equilíbrio homeostático, filtração de solutos e excreção de produtos das vias metabólicas do organismo, além de drogas e medicamentos. Também contribuem para a secreção de enzimas e hormônios com importante papel regulador no corpo humano¹.

A Doença Renal Crônica (DRC) é caracterizada pela deterioração da estrutura e/ou função renal por mais de 3 meses com consequente retenção de solutos e líquidos no sangue, e implicações para a saúde. Os rins do indivíduo com DRC tendem a perder sua função gradativamente, e, ao atingir o nível de filtração glomerular em torno de 10 ml/min/1,73m², pode ser indicada terapia renal substitutiva, como diálise ou transplante renal. Tal perda de função pode apresentar diferentes etiologias e evolui com atrofia tubular, incapacidade de regeneração das células renais, vasculopatia, glomeruloesclerose, necrose epitelial e fibrose intersticial².

A DRC é um importante problema de saúde pública, que tem aumentado em conjunto com as doenças crônicas não transmissíveis. A prevalência de DRC é elevada, sendo que cerca de 10% da população tem algum grau de disfunção renal³. Em 2017, estimou-se que a DRC atingiria de 10 a 16% da população mundial⁴, sendo a 12^a causa de óbito mundial no ano de 2017, e estima-se que em 2040 será a quinta causa de mortalidade global⁵.

De acordo com o Inquérito Brasileiro de Diálise de 2020, da Sociedade Brasileira de Nefrologia, mais de 144 mil pacientes realizam tratamento dialítico no Brasil, sendo que, em 2020, mais de 44 mil pessoas iniciaram a Terapia Renal Substitutiva, representando um aumento de 3,6% em relação ao ano anterior⁶. A taxa de mortalidade nessa população é elevada e se mantém constante, devido à concomitância de complicações cardiovasculares e comorbidades associadas⁵. No Brasil, as principais causas de DRC são: hipertensão arterial sistêmica (HAS); diabetes mellitus (DM); doenças glomerulares; e doença renal policística autossômica dominante⁶.

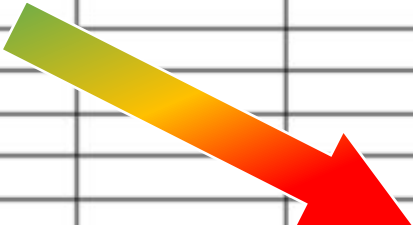
Com relação ao ritmo de filtração glomerular estimada (RFG_e), os pacientes são classificados em 5 categorias, sendo a categoria 3 subdividida em 3A e 3B, conforme ilustrado na Figura 1. Pacientes com RFG_e menor do que 60 ml/min/1,73m² são

considerados portadores de DRC, e aqueles com RFGe superior a 60 ml/min/1,73m² são considerados portadores de DRC desde que apresentem um marcador de lesão estrutural². A equação EPI-CKD 2021⁷ tem sido mais indicada para avaliação da função renal, pois, para ela, faz-se necessário apenas que sejam lançados os valores da creatinina sérica, a idade e o sexo do paciente.

O principal marcador de lesão renal estrutural é a albuminúria². A albumina pode ser dosada em uma amostra isolada de urina junto com a dosagem de creatinina urinária, e é expressa em mg de albumina por grama de creatinina a relação albumina/creatinina (RAC). Valores iguais ou superiores a 30mg/g indicam DRC². Pacientes com RAC menores do que 30mg/g são classificados como A1, entre 30 e 300 mg/g como A2, e maior que 300mg/g como A3 (Figura 1)². Existem outros marcadores de lesão renal estrutural, como anormalidades do sedimento urinário, eletrolíticas por distúrbios tubulares, da biópsia renal e dos exames de imagem².

Figura 1 – Classificação da doença renal crônica

		Albuminúria Persistente		
		A1	A2	A3
		<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
Ritmo de Filtração Glomerular ml/min/1,73 m ²	G1	≥ 90		
	G2	60-89		
	G3a	45-59		
	G3b	30-44		
	G4	15-29		
	G5	< 15		



G= Ritmo de Filtração Glomerular (ml/min/1,73m²); A= Albuminúria (razão albumina/creatinina em amostra isolada). Risco de mortalidade por todas as causas e cardiovascular aumenta no sentido da flecha. Adaptada de KDIGO 2012 (2).

À medida que a DRC progride, surgem complicações relacionadas à perda da função renal, como anemia, distúrbio mineral ósseo, acidose metabólica, hipercalemia, dentre outras². A piora da função renal e o aumento da albuminúria também estão relacionados com o incremento na mortalidade por causas cardiovasculares⁸.

As orientações do KDIGO propõem medidas para atrasar o avanço da DRC, como o bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRAA), o controle da HAS e de parâmetros metabólicos como níveis de glicose, acidose e ácido úrico, controle da

ingestão proteica para 0,8g/kg/dia ou menor que 1,3g/kg/dia, diminuição da ingestão de sódio e a melhora dos hábitos e estilo de vida⁹. Não foram publicadas até o momento diretrizes sobre o controle de oxalato como fator para retardar a evolução da DRC, entretanto, alguns estudos vêm apontando essa relação^{10,11,12,13,14}.

1.2. Hiperoxalúria e nefropatias

O oxalato presente no plasma e urina é a forma iônica do ácido oxálico. Ele tem origem exógena (aproximadamente 10%) e endógena, sendo o produto da metabolização de diversos compostos, animais e vegetais, como vitamina C e colágeno^{15,16}. O oxalato é sintetizado no fígado, e excretado principalmente nos rins, tendo papel potencialmente tóxico no organismo, principalmente se ingerido ou sintetizado em grandes quantidades, podendo causar danos teciduais em diversos órgãos, especialmente nos rins^{17,18,19}.

A hiperoxalúria é uma desordem metabólica caracterizada pela excreção urinária de oxalato maior que 40mg em 24h¹⁹, ou pela Razão Oxalato/creatinina (ROx/cr) maior que 48mg/g acima de 7 anos e em adultos²⁰. Esse fenômeno pode ocorrer de forma primária devido ao aumento da produção endógena de oxalato, conseqüente à deficiência enzimática ou secundária, decorrente do alto consumo ou maior absorção intestinal desse composto¹⁹.

Na população brasileira, um trabalho registrou que a hiperoxalúria foi encontrada em 11% de uma população de 578 pacientes com calculose renal, entretanto, não há trabalhos avaliando a excreção de oxalato na urina em outras populações²¹. Num estudo realizado por Hoppe et al., 30% dos pacientes foram diagnosticados com hiperoxalúria quando já apresentavam DRC²², o que aponta a importância de se aprofundar nessa condição clínica e seus desfechos relacionados à função renal.

Tal desordem leva à deposição de cristais de oxalato nos rins, podendo acarretar desde aumento da inflamação local à litíase renal e DRC²³. Esta deposição de cristais causa alterações histológicas no parênquima renal, danos tubulares semelhantes quando induzidos por sobrecarga de adenina, necrose epitelial, inflamação e fibrose intersticial, levando à diminuição da função do órgão por dano celular^{24,25,26,27,28}.

Podem ser encontrados na literatura relatos de perda de função renal causada pela ingestão excessiva de oxalato, derivado principalmente de alimentos de origem vegetal, através dos mecanismos patológicos citados^{29,30,31,32,33}. Nos últimos anos,

também foi possível observar maior incidência de nefropatia induzida por oxalato causada pelo aumento da suplementação de vitamina C no contexto da pandemia de COVID-19³⁴.

Estudos recentes têm sido realizados para investigar a relação direta do oxalato com prejuízo na função renal, independentemente de calculose renal^{35,36,37}. Um estudo retrospectivo realizado com 3.123 pacientes da *Chronic Renal Insufficiency Cohort Study* (CRIC) encontrou aumento do risco relativo para progressão da DRC associado ao aumento da excreção urinária de oxalato, provavelmente fruto de alterações histológicas¹⁴.

Além disso, foram encontradas evidências da toxicidade celular do oxalato envolvendo mecanismos do sistema imune inato, sugerindo que os inflamassomas têm um importante papel a ser estudado³⁸.

1.3. Inflamação e DRC

Embora o papel da inflamação na piora da progressão da DRC já seja apresentado na literatura, os mecanismos fisiológicos envolvidos ainda estão sendo estudados^{38,39}. Nos últimos anos, os inflamassomas foram apontados como parte importante neste processo, podendo explicar inclusive como as lesões causadas pelo oxalato levariam à piora do quadro de DRC^{19,40}.

A inflamação local pode se iniciar com a presença de patógenos ou em associação ao dano tecidual, como ocorre na deposição dos cristais de oxalato nos tecidos. Quando há dano tecidual, são enviados sinais às células do sistema imune inato através de receptores de reconhecimento que se localizam na membrana ou citoplasma celular. Ocorre, então, a ativação de receptores citoplasmáticos do tipo “oligomerização ligante de nucleotídeo”, conhecidos como *Nucleotide oligomerization domain* (NOD) ou *NOD-like-receptor* (NLR), que geram a formação de complexos proteicos chamados de inflamassomas⁴¹.

O inflamassoma NLRP3 é formado por receptores do tipo NOD contendo Proteína 3 no papel de sensor, uma proteína que realiza papel de adaptadora denominada ASC, e a pró-caspase-1 realizando o trabalho efetor. Quando a proteína sensora detecta sinais de perigo, como dano celular, ela se liga à ASC, que, por sua vez, recruta caspase-1 para a estrutura. O inflamassoma formado gera um processo de autoclivagem gerando a caspase-1 ativa, que induz a ativação de compostos

inflamatórios como pró-IL-1 β e pró-IL-18, que se convertem na forma ativa IL-1 β e IL-18, e são liberados para o meio extracelular. Um recente estudo em que camundongos hiperoxalúricos deficientes de NLRP3 não evoluíram com nefrocalcinose, sendo este o curso natural da doença, apontou o inflamassoma como componente decisivo e possível alvo terapêutico a ser estudado⁴².

Quando a cascata inflamatória induzida pelo inflamassoma é ativada, os marcadores IL-1 β e IL-18 são liberados no meio e ativam citocinas que levam ao dano celular, como o *Monocyte Chemotactic Protein-1* (MCP-1)^{43,44,45}. O MCP-1 é uma quimiocina que tem papel regulador da resposta imune e inflamatória, e é considerado importante marcador de inflamação intersticial dos rins, fibrose tecidual e inibidor da angiogênese local, presente na patogênese e progressão da DRC, correlacionando-se com o declínio do RFG^e⁴⁶.

Essa quimiocina atua particularmente na progressão da lesão túbulo-intersticial renal, através do recrutamento de células da linhagem monócitos-macrófagos e estimulação da liberação de histamina pelos basófilos, contribuindo para a indução da fibrose túbulo-intersticial. A presença de MCP-1 está correlacionada ao quadro de obstrução em modelos experimentais, e seu bloqueio tem sido associado à atenuação da nefrite intersticial, lesão tubular e fibrose induzidas pela proteinúria⁴⁷. O MCP-1 urinário pode ser considerado um biomarcador importante, independente da presença de comprometimento renal e imunossupressão, por ser um mediador inflamatório nos distúrbios renais e indicador de fibrose local, sendo utilizado como preditor de desfechos envolvendo a DRC e outras doenças renais que podem surgir a partir das lesões e injúrias celulares^{48,49,50}.

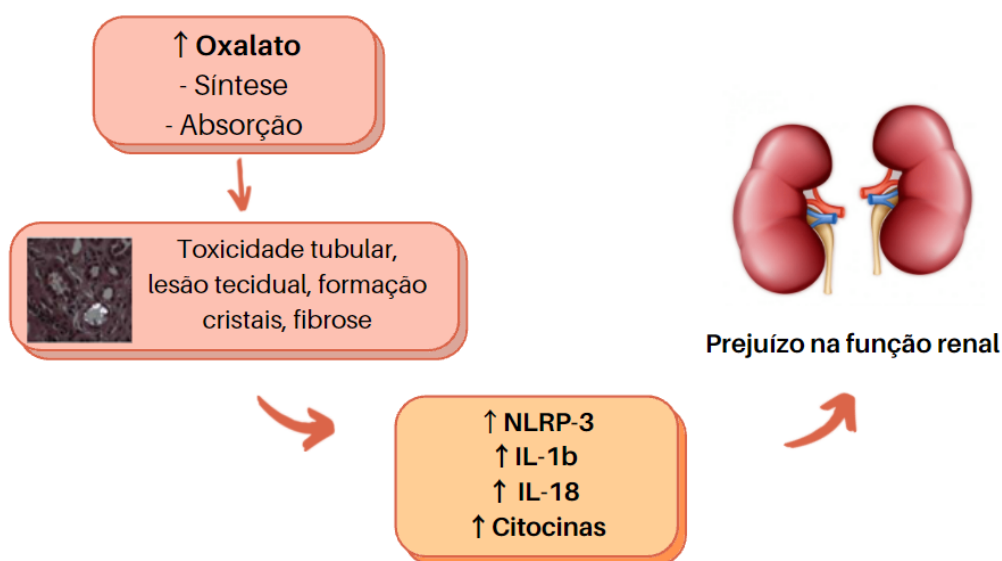
1.4. Processo inflamatório induzido pelo oxalato e DRC

Atualmente, é possível encontrar na literatura trabalhos que investigam o dano renal causado pela inflamação induzida pelo aumento de oxalato no organismo (Figura 2). Em um estudo feito com camundongos que receberam altas doses de oxalato solúvel e uma dieta pobre em cálcio, os roedores apresentaram aumento da expressão de NLRP3 pelos rins, levando à insuficiência renal. Por outro lado, os camundongos NLRP3^{-/-} do estudo foram protegidos da insuficiência renal progressiva e da mortalidade. Observou-se também que neste experimento a homeostase do oxalato se manteve, excluindo a hipótese de que poderia haver alguma alteração

intestinal desconhecida a influenciar a ação do oxalato, e concluindo que o papel do inflamassoma NLRP3, aumentado na presença maior de oxalato, é de extrema importância na progressão da piora da função renal e mortalidade por DRC⁴¹.

Outro trabalho realizado com camundongos também apontou que cristais de oxalato de cálcio desencadeiam a resposta imune inata dependente de IL-1 β através da ativação do inflamassoma NLRP3, em fagócitos mononucleares intrarrenais, e danificam diretamente as células tubulares. Esses resultados sugerem que o bloqueio de IL-1 β e NLRP3 pode prevenir danos renais na nefrocalcinose⁴⁴. Em um terceiro estudo, camundongos deficientes de NLRP3 apresentaram redução da liberação de citocinas pró-inflamatórias e do MCP-1, protegendo esses camundongos do desenvolvimento da nefropatia diabética em comparação com os demais⁵¹.

Figura 2 – Mecanismo inflamatório pode levar a prejuízo na função renal



Os mecanismos de lesão tecidual e inflamação estão conectados e podem interferir no funcionamento dos rins através de dano celular e ação de citocinas. Adaptado de Mulay SR, 2014 (38).

Em adição a esses trabalhos, um relato de caso recente apresentou um paciente com DRC que teve perda expressiva de filtração glomerular induzida por oxalato associada ao consumo de grandes quantidades de hortaliças verdes e cruas. Embora no exame de imagem não tenha sido revelado cálculo renal, na biópsia foi possível observar deposição extensa de cristais de oxalato de cálcio, responsáveis por causar edema e injúria tubular, inflamação e fibrose intersticial. Este paciente havia iniciado

há três meses uma dieta rica em vegetais folhosos verdes, ricos em oxalato, e neste intervalo de tempo sua filtração glomerular basal passou de 34 ml/min/1.73 m² para 7 ml/min/1.73 m², sendo necessário iniciar hemodiálise⁵².

Além disso, com o objetivo de minimizar possíveis lesões teciduais, inflamação, fibrose e evitar prejuízo renal, estudos também têm investigado estratégias para o controle da absorção e excreção de oxalato no organismo, como o seu controle de ingestão dietética, que tem se mostrado eficaz para diminuir a excreção desse componente em pacientes com nefropatias^{52,53,54,55}. O uso de bactérias que possam metabolizar o oxalato no intestino, embora estudos recentes apresentem resultados controversos, é uma alternativa a ser investigada^{56,57,58,59,60}.

Fica evidente, portanto, a necessidade de mais estudos que explorem esse tema, que se mostra cada vez mais relevante do ponto de vista clínico e de saúde pública para o retardamento da progressão de DRC.

2. JUSTIFICATIVA

Estudos fora do país têm apontado associação da oxalúria com maior risco de progressão da DRC^{13,14,36,37}, sendo necessário investigar tal correlação em nossa população. Há também pouca evidência do padrão da ingestão de oxalato em pacientes com DRC. Ambas as informações podem contribuir para novas estratégias na prevenção da progressão da DRC.

3. HIPÓTESE

Há associação entre oxalúria e perda da função renal em pacientes com DRC.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Verificar se a oxalúria está associada à progressão da DRC.

4.2. Objetivos secundários

Associar oxalúria com inflamação através da dosagem do marcador MCP-1 na urina dos pacientes.

Associar ingestão dietética de oxalato com oxalúria.

Associar ingestão dietética de oxalato com diminuição do RFG_e.

5. MÉTODOS

O estudo foi realizado com pacientes do ambulatório de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), em conformidade com os princípios estabelecidos na Declaração de Helsinki, e recebeu aprovação inicial do Comitê de Ética em Pesquisa para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP com o número de registro 30202920.2.0000.0068 (Anexo A). Todos os participantes foram devidamente informados sobre o estudo e forneceram seu consentimento através da assinatura do TCLE antes do início da pesquisa.

5.1. Tamanho amostral

Não foram encontrados dados na literatura para subsidiar o cálculo amostral, portanto, foram selecionados para o estudo pacientes elegíveis no período de coleta que realizaram acompanhamento no ambulatório de Nefrologia do HCFMUSP, tratando-se de uma amostra por conveniência. Ao todo, foram incluídos 52 pacientes.

5.2. Critério de inclusão e exclusão

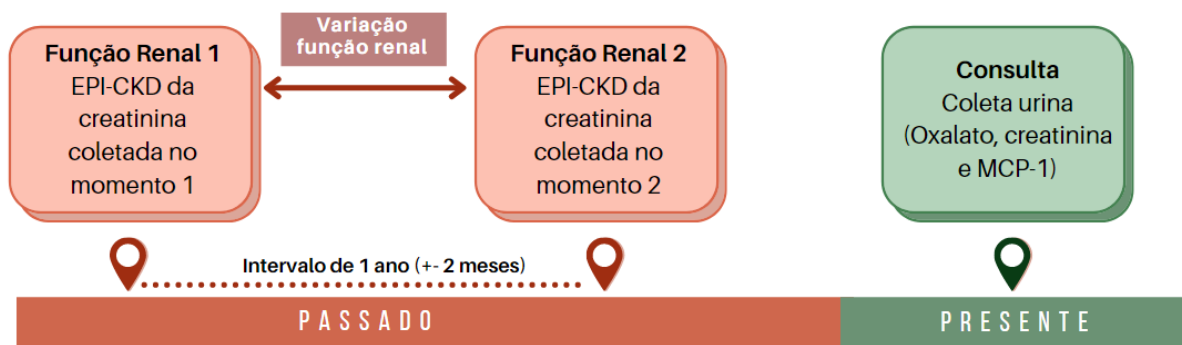
Os critérios de inclusão foram: pacientes acima de 18 anos, com DRC em estágios 3A, 3B e 4, que passaram por consulta com nefrologistas do ambulatório no período da coleta de dados, e que possuíam no mínimo 2 mensurações de creatinina sérica coletadas previamente com intervalo de 10 a 14 meses entre elas.

Os critérios de exclusão foram: pacientes com hiperoxalúria primária, doença inflamatória intestinal ou vesicular, com uso crônico de antibióticos, em suplementação de ácido ascórbico, que tenham sido submetidos à cirurgia de gastroplastia prévia e com déficit cognitivo que impossibilitasse o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

5.3. Desenho de estudo

O desenho de estudo é uma *coorte* retrospectiva, sendo que os parâmetros urinários tiveram análise transversal (Figura 3).

Figura 3 – Resumo do desenho de estudo: A variação de função renal foi avaliada retrospectivamente e a coleta de oxalato e MCP-1 teve análise transversal



5.4. Visão geral do estudo

Os pacientes selecionados foram participantes do ambulatório de Nefrologia do HCFMUSP, que já recebem acompanhamento com nefrologistas há pelo menos um ano (± 2 meses) e que possuem 2 mensurações de creatinina nesse período com intervalo de 10 a 14 meses entre elas.

A perda de função renal foi avaliada através da variação do RFG_e calculada pela equação EPI-CKD⁶¹. Para realizar o cálculo do RFG_e e determinação da perda de função renal no período, foram utilizadas duas dosagens de creatinina sérica obtidas do prontuário eletrônico do paciente no último ano (± 2 meses), sendo essa coleta, portanto, retrospectiva.

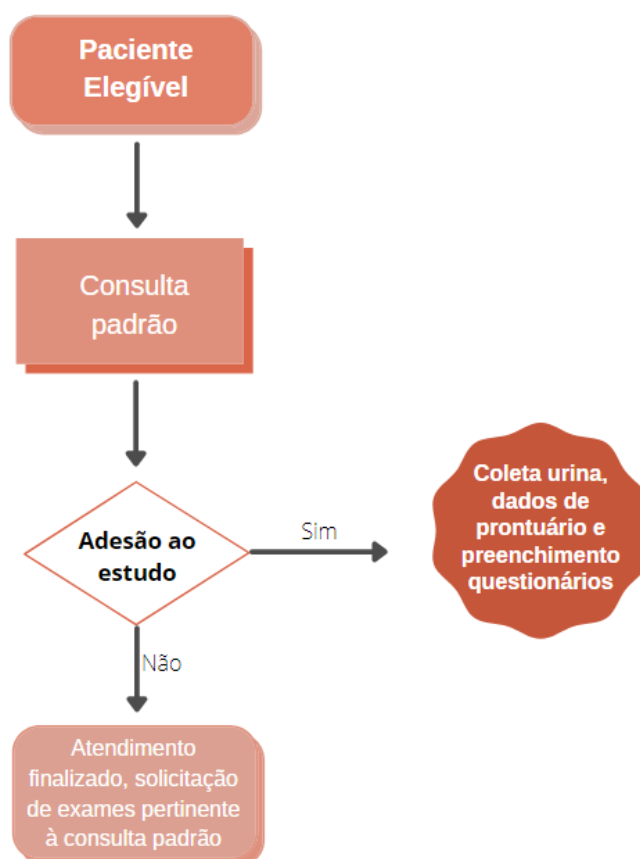
Para mensurar a oxalúria, foram dosados o oxalato excretado e a ROx/cr na amostra de urina simples. Essa amostra foi coletada após a consulta com o nefrologista, no momento da inclusão do estudo. Como não há dosagem de oxalato realizada no passado, foi feita a suposição de que a oxalúria coletada no momento presente seria representativa do último ano. A análise da oxalúria e da ROx/cr seguiu a metodologia e os valores de adequação que já foram publicados na literatura^{62,63,64,65,66}, e o jejum foi considerado desnecessário, levando em conta a viabilidade da coleta e visto que a alimentação do dia parece ter pouca influência no resultado da amostra⁶⁷.

Os pacientes selecionados participaram da consulta convencional com equipe médica, e, se aceitaram participar do estudo após a leitura e concordância com o TCLE, preencheram o recordatório alimentar 24h (anexo B) no dia da consulta,

referente ao consumo do dia anterior, além de um breve questionário sobre a frequência de consumo de alimentos mais ricos em oxalato: carambola; espinafre; amendoim; chá mate; chá preto; chá verde; chá industrializado (tipo *Iced Tea*®); amêndoas; castanhas; beterraba; e cacau. Esse inquérito foi preenchido pelo próprio pesquisador ou por um profissional treinado para manter a padronização da coleta.

Após a entrega do TCLE assinado (Anexo C), foi realizada a coleta de urina para dosagem da relação oxalato creatinina e de MCP-1 (Figura 4).

Figura 4 – Fluxograma de atendimento aos pacientes no ambulatório de Nefrologia



A análise de oxalúria foi realizada pelo Laboratório Fleury® em parceria com o Laboratório Central do HCFMUSP pelo método colorimétrico automatizado, e a análise do marcador inflamatório não padrão MCP-1 foi feita pelo Laboratório de Pesquisa Básica em Doenças Renais (LIM-12) da FMUSP. O MCP-1 urinário foi medido por ensaio imunoenzimático seguindo as instruções do Kit *Human CCL2/MCP-1 DuoSet® ELISA* da marca *R&D Systems*®. A concentração do MCP-1 urinário foi normalizada pela concentração de creatinina urinária e expressa em ng/g.

Os recordatórios alimentares de 24h (R24H) preenchidos foram avaliados com o software Dietbox®, utilizando preferencialmente a base de dados da Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos (TACO)⁶⁸, e a tabela Tucunduva⁶⁹. A quantidade de oxalato foi determinada com base na Tabela de Holmes, elaborada pela *Harvard School of Public Health*⁷⁰. Em caso de falta de informação de alimentos nesta tabela, foram utilizadas tabelas da FAO Bangladesh 2014⁷¹, NUTTAB 2010⁷² e tabelas da USDA^{73,74}. Na ausência de informação de algum alimento nestas tabelas, o oxalato foi calculado através do valor do item com maior similaridade na composição. Não existem tabelas brasileiras que reúnam informações de oxalato em diversos alimentos, como ocorre no exterior.

O TCLE foi aplicado pelo pesquisador ou profissional treinado, durante o momento da consulta, em um local tranquilo e que possibilitou a total compreensão do projeto e de sua participação nele.

5.5. Variáveis avaliadas:

a) socioeconômicas:

- idade;
- sexo;
- escolaridade;
- etnia.

b) clínicas:

- doença de base;
- comorbidades associadas;
- estágio DRC;
- peso, altura e índice de massa corporal (IMC);
- fumo;
- creatinina sérica (Método Cinético Colorimétrico em mg/dL);
- oxalato urinário (Método Enzimático Colorimétrico em mg);
- razão oxalato/creatinina (ROx/cr em mg/g);
- razão MCP-1/creatinina (ng/g);
- uso de medicação IECA/BRA;
- filtração glomerular estimada (EPI-CKD);
- perda de função renal/ano (ml/min/1,73m²);

- média de pressão sistólica e diastólica (mmHg);
- média de fósforo (mg/dL);
- hemoglobina glicada (%);
- proteinúria (mg de proteína/g de creatinina);
- ingestão de oxalato no recordatório (mg);
- frequência de consumo de alimentos mais ricos em oxalato;
- proteína ingerida no recordatório alimentar (total em g e g/kg);
- calorias ingeridas no recordatório alimentar (total em kcal e kcal/kg);
- cálcio ingerido no recordatório alimentar (em mg).

5.6. Análise estatística

Os dados do estudo foram coletados e gerenciados usando a ferramenta eletrônica de captura de dados REDCap (*Research Electronic Data Capture*)^{75,76}. Os dados foram descritos considerando a média, o desvio padrão, o valor máximo, mínimo, quartis para as variáveis quantitativas e tabelas de frequência para as variáveis qualitativas. As análises serão realizadas considerando a significância de 0,05.

Para avaliar as características dos pacientes em relação à perda de função renal, utilizamos o teste exato de Fisher para variáveis categóricas e Mann-Whitney para as variáveis numéricas.

Com o intuito de verificar a associação entre a perda de função renal e a oxalúria, pela ROx/cr, aplicamos o coeficiente de correlação de Pearson. Posteriormente, classificamos a perda de função renal em três categorias, utilizando os pontos de corte de 2 (média de perda de função renal do serviço), 1,20 (valor médio) e 0,91 (mediana da amostra). Realizamos, então, o teste de Mann-Whitney para comparar essa classificação com a oxalúria.

Os dados foram analisados pelo software R v4.2.1⁷⁷, considerando a significância de 0,05.

6. RESULTADOS

6.1. Análise descritiva da população estudada

Foram coletados dados de 52 pacientes. Deste total, 65,4% eram do sexo masculino, a média de idade foi de 67 anos (19 a 83 anos), e 73% se identificaram como brancos. Da amostra analisada, 32 pacientes responderam sobre a escolaridade, sendo que 14 indivíduos (43,8%) cursaram o ensino fundamental incompleto, 7 (21,9%) cursaram o ensino médio completo, 4 (12,5%) cursaram o fundamental completo, 3 cursaram o ensino superior completo (9,4%), 2 (6,3%) cursaram o ensino médio incompleto, 1 (3,1%) cursou o ensino superior incompleto e 1 (3,1%) declarou-se analfabeto.

Quanto às variáveis descritivas clínicas, 35 (67,3%) dos pacientes apresentaram nefrosclerose hipertensiva como doença de base, 14 (26,9%) nefropatia diabética e 9 (17,3%) outras causas. São hipertensos 85% da amostra (44 pacientes) e 27 pacientes (52%) são diabéticos. 19 pacientes (36,5%) se declararam fumantes ou ex-fumantes. Mais da metade (57,7%) dos pacientes faz uso de medicações IECA ou BRA, 61,5% (32 indivíduos) encontram-se no estágio 4 da DRC, 31% no estágio 3B, e 7,5% no estágio 3A.

Com o objetivo de avaliar o consumo de oxalato habitual e não apenas em um único dia, foi desenvolvido um pequeno questionário de frequência alimentar, contendo os alimentos com maior teor de oxalato que foram mais mencionados na literatura nos últimos cinco anos. Houve a exclusão de ruibarbo por não ser um alimento comum em nossa região. A frequência da ingestão foi preenchida considerando os seguintes critérios: se não é consumido nenhum alimento da lista com frequência semanal: não é frequente. Se consumido 1 a 3 alimentos da lista, entre 1 e 2 vezes na semana: consumo pouco frequente. Se consumido mais do que 3 alimentos da lista, 1 a 2 vezes na semana, ou se consumido 1 a 3 alimentos da lista, de 3 a 4 vezes na semana: consumo médio. Se consumido mais do que 3 alimentos da lista, de 3 a 4 vezes na semana ou se consumido 1 alimento mais do que 5x na semana: alto consumo. Os dados coletados encontram-se na Tabela 1. A tabulação das variáveis numéricas com as características basais da amostra encontra-se na Tabela 2.

Tabela 1 – Características descritivas da amostra estudada

		N de pacientes	% da amostra
Sexo	Feminino	18	34,6%
	Masculino	34	65,4%
Escolaridade	Analfabeto	1	3,1%
	Fundamental incompleto	14	43,8%
	Fundamental completo	4	12,5%
	Médio incompleto	2	6,3%
	Médio completo	7	21,9%
	Superior incompleto	1	3,1%
	Superior completo	3	9,4%
Etnia	Branca	38	73,1%
	Outra	14	26,9%
Doença de base	Nefrosclerose hipertensiva	35	67,3%
	Nefropatia DM	14	26,9%
	Outra	9	17,3%
Comorbidades	HAS	44	84,6%
	DM	27	51,9%
	Outra	47	90,3%
Fumante	Não	33	63,5%
	Sim	19	36,5%
Medicação IECA/BRA	Não	22	42,3%
	Sim	30	57,7%
Estágio DRC	3A	4	7,7%
	3B	16	30,8%
	4	32	61,5%
Ingestão de oxalato	Não é frequente	14	27,5%
	Pouco consumo	19	37,3%
	Médio consumo	12	23,5%
	Muito consumo	6	11,8%

Tabela 2 – Características numéricas basais da amostra estudada

	Média	Desvio padrão	IC 95% da média		Mínimo	Mediana	Máximo
Idade (anos)	67,25	12,40	61,78	73,55	19,00	70,50	83,00
IMC (kg/m ²)	27,89	6,16	25,81	30,16	17,96	27,89	50,09
EPI-CKD 1 (ml/min/1,73m ²)	28,37	9,11	23,14	30,61	15,00	27,50	51,00
EPI-CKD 2 (ml/min/1,73m ²)	27,18	9,39	23,61	31,52	11,00	25,75	51,00
Perda de função renal/ano (ml/min/1,73m ² /ano)	1,2	4,40	0,93	2,09	-5,17	0,91	13,07
Ingestão oxalato (mg) - R24H	88,44	67,63	53,42	123,16	5,0	69,0	331,70
Razão Oxalato/creatinina na urina (mg/g)	20,27	8,20	15,94	21,76	5,88	18,18	41,98
Oxalato urinário (mg/L)	17,81	8,92	13,92	22,41	6,00	16,00	44,00
MCP-1/creatinina (ng/g)	80,70	86,31	36,07	89,19	21,74	52,55	572,30
Proteína/creatinina (mg/g)	615,19	766,94	200,17	624,00	0,00	300,00	3200,00
Média da pressão sistólica (mmHg)	139,79	23,54	122,74	147,42	92,00	138,00	227,00
Média da pressão diastólica (mmHg)	74,54	10,30	67,49	76,18	45,00	75,00	95,00
Hemoglobina glicada (%)	6,44	1,36	6,11	7,37	3,40	6,44	10,30
Média de fosforo (mg/dL)	3,60	0,57	3,35	3,68	1,60	3,50	5,40
Proteína ingerida total (g)	50,44	20,27	41,30	60,28	13,80	52,50	100,00
Proteína ingerida por kg de peso (g/kg)	0,71	0,36	0,53	0,89	0,17	0,69	2,11
Ingestão total de Calcio (mg)	405,00	248,24	253,50	533,50	61,00	322,00	1100,00
Ingestão total de calorias (kcal)	1161,70	492,46	970	1322	436	1078	3,016
Calorias/kg (kcal/kg)	16,14	7,62	12,99	18,31	4,59	15,01	40,87

A média da função glomerular 1 obtida pelo EPI-CKD foi de 28,37 ml/min/1,73m² (DP 9,11) e a média da função glomerular 2 foi de 27,18 ml/min/1,73m² (DP 9,39). A média de dias entre coleta 1 e 2 foi de 363 dias e a média da perda de função renal em um ano foi de 1,2 ml/min/1,73m² (DP 3,58).

A média de oxalúria dos pacientes foi de 17,81 mg/L (DP 8,92), e a média da ROx/cr foi de 20,27 mg/g (DP 8,20). A média da hemoglobina glicada foi de 6,44% (DP 1,36) e a média de fósforo sérico foi de 3,6 mg/dL (DP 0,57). A média da proteinúria pela razão proteína/creatinina foi de 615,19 mg/g (DP 766,94). A média da razão MCP-1/creatinina foi de 80,70 ng/g (DP 86,31). A média de pressão sistólica dos pacientes foi de 139,79 mmHg (DP 23,24) e a média de pressão diastólica foi de 74,54mmHg (DP 10,30). A média de peso dos pacientes foi de 76kg (47,3kg a 123kg), enquanto a média do IMC foi de 27,89 kg/m² (DP 6,16).

Do total de pacientes analisados, um se recusou a preencher os inquéritos alimentares. Pelo questionário de frequência alimentar, 27,5% das pessoas não relataram consumo frequente de alimentos ricos em oxalato, 37,3% dos pacientes referiram pouca frequência nesse consumo, 23,5% apresentaram frequência de consumo médio e 11,8% referiram alta frequência de consumo de alimentos mais ricos em oxalato.

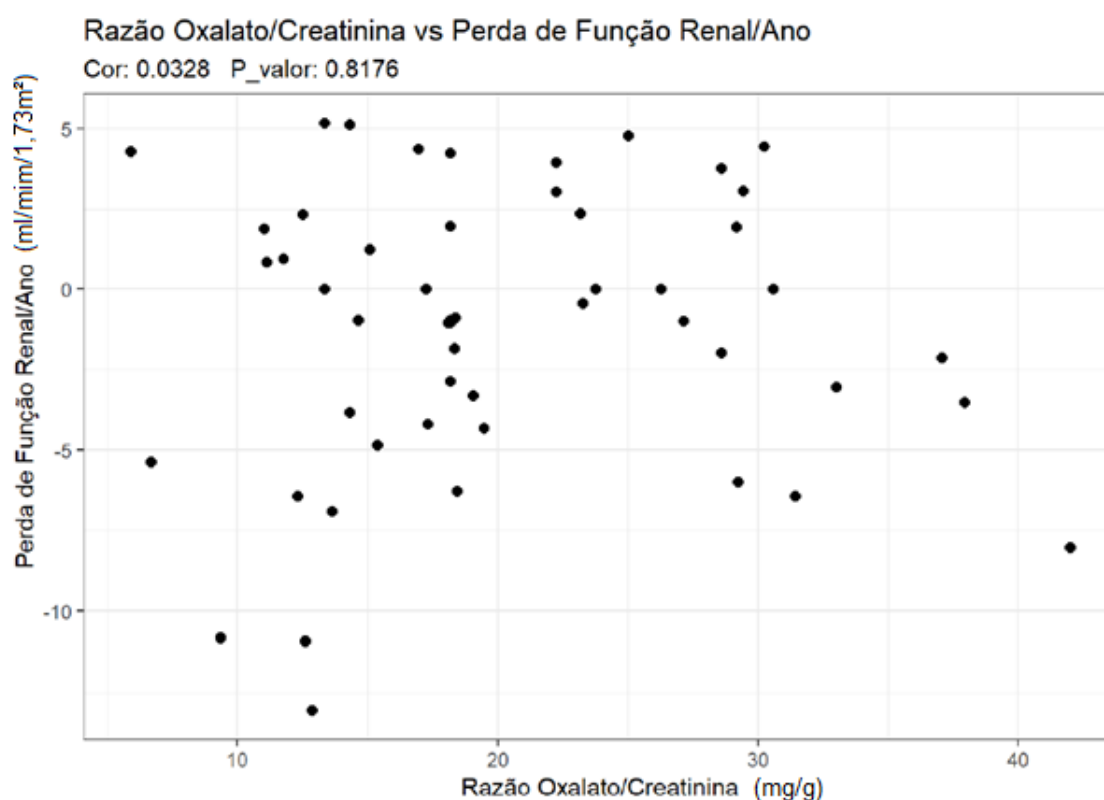
A média de consumo de oxalato diária registrada no recordatório alimentar de 24h foi de 88,44 mg/dia (DP 67,63), sendo o menor consumo 5 mg e o maior 331,70 mg. Dentre os alimentos da literatura apontados com maior teor de oxalato, o maior consumo registrado no R24h foi de amendoim (possui 55mg de oxalato na porção de 56 g e estava presente em 5% dos registros) e chá preto (considerado 15 mg/xícara e presente em 5% dos registros). Foi observado maior consumo de oxalato derivado de outras fontes. As principais fontes de oxalato consumidas em nossa população foram o feijão (25 mg em uma concha e presente em 57% dos registros), pães (10 mg em uma porção e presente em 67% dos registros) e batata (considerado 17-97mg de oxalato por porção a depender do preparo, e referido em 23,5% dos registros).

A média de proteína/kg de peso ingerida foi de 0,71 g/kg (DP 0,36). A média de calorias/kg de peso ingerida foi de 16,14 kcal/kg (DP 7,62). A média de cálcio ingerida foi de 405 mg (DP 248,24).

6.2. Análise das variáveis

Primeiramente, analisamos se houve associação entre oxalúria (pela razão oxalato/creatinina) e a perda de função renal/ano considerando o desfecho numérico, e conforme demonstrado no gráfico da Figura 5, não houve associação estatisticamente significativa (coeficiente de correlação (cor)= 0,0328 e p valor= 0,8176).

Figura 5 – Desfecho numérico: Razão Oxalato/creatinina (ROx/cr em mg/g) e perda de função renal/ano (ml/min/1,73m²) (p=0,8176)



Para analisar a amostra considerando um desfecho categórico, dividimos a nossa população em dois grupos, acima ou abaixo de um valor de corte de perda de função renal por ano, e analisamos o perfil de oxalúria (pela ROx/cr) de cada grupo. Tendo em vista que 2 ml/min/1,73m² é a média de perda de função renal do ambulatório de Nefrologia do HCFMUSP, serviço onde os pacientes do estudo são atendidos, primeiramente dividimos os grupos em perda de função menor ou igual a 2 ml/min/1,73m² (grupo 1) ou maior que 2 ml/min/1,73m² (grupo 2). Não houve associação estatisticamente significativa (p=0,8907)(Tabela 3).

Tabela 3 – Razão Oxalato/creatinina (ROx/cr em mg/g) por faixa de perda de função renal/ano - (Ponto de corte 2 ml/min/1,73m²)

	N	MÉDIA ROx/cr (mg/g)	DP	MIN ROx/cr (mg/g)	Q1 ROx/cr (mg/g)	MEDIANA ROx/cr (mg/g)	Q3 ROx/cr (mg/g)	MAX ROx/cr (mg/g)	P VALOR
GRUPO 1	39	20,31	8,55	6,67	13,96	18,18	26,69	41,98	0,8907
GRUPO 2	13	20,15	7,40	5,88	14,29	22,22	25,00	30,26	

ROx/cr= Razão oxalato/creatinina; DP= Desvio padrão; MIN = mínimo; Q1= 1º Quartil; Q3= 3º Quartil; MAX = máximo.

Posteriormente, analisamos a oxalúria entre os grupos de perda de função menor ou igual a 1,2 ml/min/1,73m² (grupo 1) ou maior que 1,2 ml/min/1,73m² (grupo 2), que foi a média de perda da nossa amostra. Não houve associação estatisticamente significativa (p=0,6814) (Tabela 4).

Tabela 4 – Razão Oxalato/creatinina (ROx/cr em mg/g) por faixa de perda de função renal/ano - (Ponto de corte 1,2 ml/min/1,73m²)

	N	MÉDIA ROx/cr (mg/g)	DP	MIN ROx/cr (mg/g)	Q1 ROx/cr (mg/g)	MEDIANA ROx/cr (mg/g)	Q3 ROx/cr (mg/g)	MAX ROx/cr (mg/g)	P VALOR
GRUPO 1	21	21,29	8,55	10,26	13,64	18,33	29,21	41,98	0,6814
GRUPO 2	31	19,59	7,40	6,61	14,46	18,18	24,36	30,59	

ROx/cr= Razão oxalato/creatinina; DP= Desvio padrão; MIN = mínimo; Q1= 1º Quartil; Q3= 3º Quartil; MAX = máximo.

A média de perda foi maior entre os homens (1,57 ml/min/1,73m² DP 4,38) do que mulheres (0,50 ml/min/1,73m² DP 4,48), porém sem significância estatística (p=0,4154). Houve maior perda entre os diabéticos (2,11 ml/min/1,73m² DP 5,22) do que não diabéticos (0,22 ml/min/1,73m² DP 3,11) e maior entre hipertensos (1,33 ml/min/1,73m² DP 4,43) do que os não hipertensos (0,51 ml/min/1,73m² DP 4,47), porém ambos sem significância estatística (p=0,2921 e p=0,6662 respectivamente). Não houve correlação de perda com etnia (p=0,6547), idade (p=0,584) ou proteína ingerida (p=0,7318).

Também avaliamos a oxalúria entre os grupos perda de função menor ou igual a 0,91 ml/min/1,73m² (grupo 1) ou maior que 0,91 ml/min/1,73m² (grupo 2), que foi a mediana de perda da nossa amostra. Não houve associação estatisticamente significativa (p=0,7486) (Tabela 5).

Tabela 5 – Razão Oxalato/creatinina (ROx/cr em mg/g) por faixa de perda de função renal/ano - (Ponto de corte 0,91 ml/min/1,73m²)

	N	MÉDIA ROx/cr (mg/g)	DP	MIN ROx/cr (mg/g)	Q1 ROx/cr (mg/g)	MEDIANA ROx/cr (mg/g)	Q3 ROx/cr (mg/g)	MAX ROx/cr (mg/g)	P VALOR
GRUPO 1	26	20,89	9,36	6,67	14,38	18,18	28,21	41,98	0,7486
GRUPO 2	26	19,66	7,00	5,88	13,57	18,26	24,68	30,59	

ROx/cr= Razão oxalato/creatinina; DP= Desvio padrão; MIN = mínimo; Q1= 1º Quartil; Q3= 3º Quartil; MAX = máximo.

A seguir, comparamos a oxalúria (ROx/cr) com as variáveis: Taxa de Filtração Glomerular estimada pelo EPI-CKD 2, o mais próximo do momento da coleta de oxalato (cor= -0.1195 e p=0,3989) (Figura 6), proteinúria (cor= 0.2249 e p=0,109) (Figura 7), MCP-1/creatinina (cor= 0.0914 e p=0,5233) (Figura 8), IMC (cor= 0.1821 e p=0,1963) (Figura 9), valor total de oxalato ingerido em 24h (cor= -0.584 e p=0,6837) (Figura 10), ingestão total de cálcio (cor= 0.0311 e p=0,8285) (Figura 11) e questionário de frequência alimentar de oxalato (p=0,3953) (Figura 12 e Tabela 6). Não houve correlação estatisticamente significativa, como apresentamos nos gráficos das figuras a seguir:

Figura 6 – Correlação Razão Oxalato/creatinina (ROx/cr em mg/g) e EPI-CKD 2 (ml/min/1,73m²) (p=0,3989)

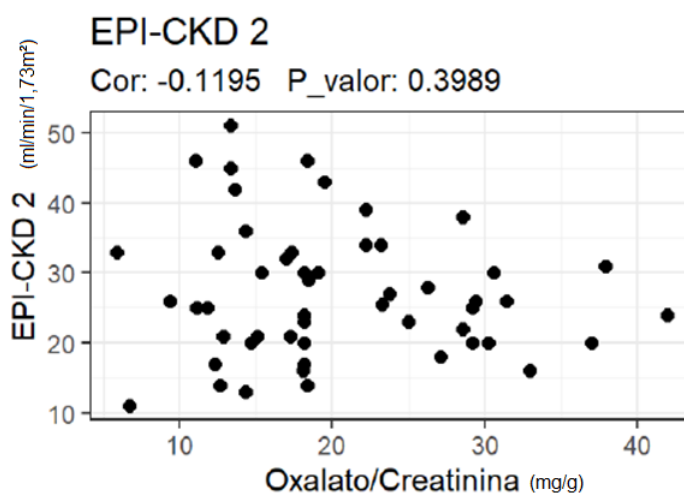


Figura 7 – Correlação entre Razão Oxalato/creatinina (ROx/cr em mg/g) e proteinúria (proteína/creatinina – mg/g) ($p=0,109$)

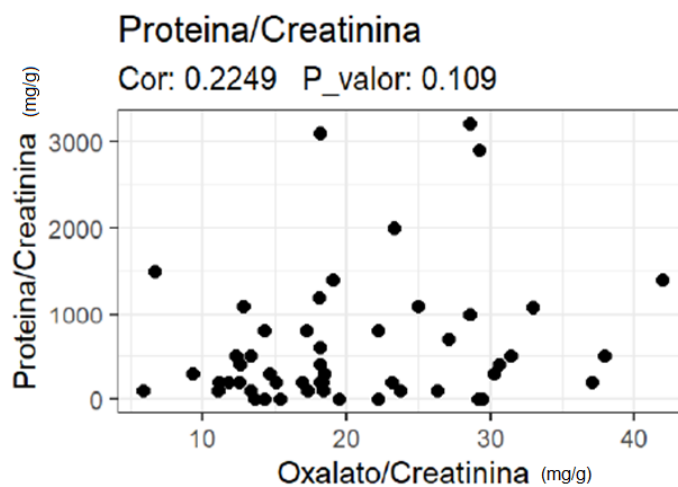


Figura 8 – Correlação entre Razão Oxalato/creatinina (ROx/cr em mg/g) e MCP-1/creatinina (ng/g) ($p=0,5233$)

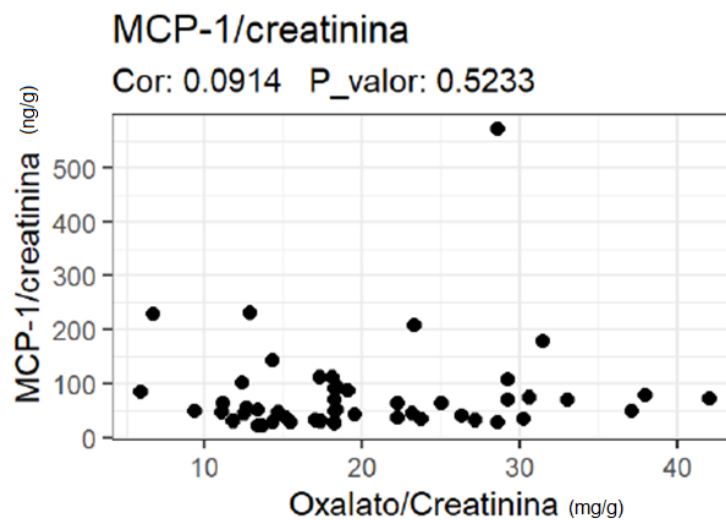


Figura 9 – Correlação entre Razão Oxalato/creatinina (ROx/cr em mg/g) e IMC (kg/m²) (p=0,1963)

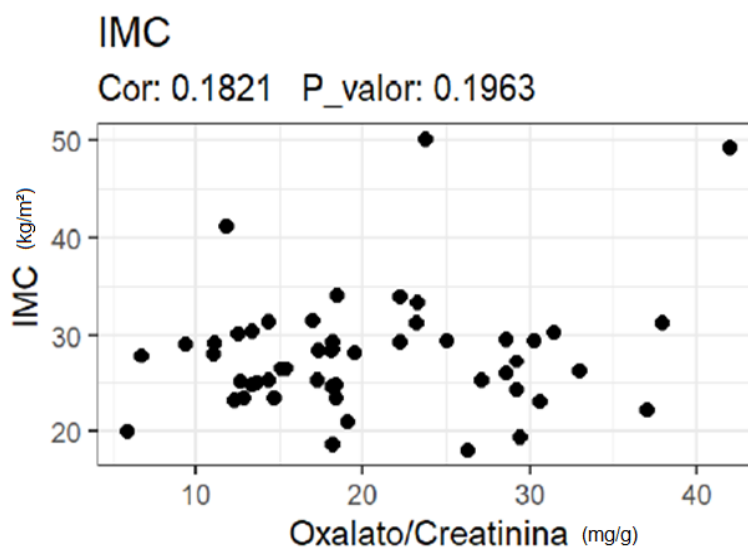


Figura 10 – Correlação entre Razão Oxalato/creatinina (ROx/cr em mg/g) e ingestão de oxalato em 24h (g) (p=0,6837)

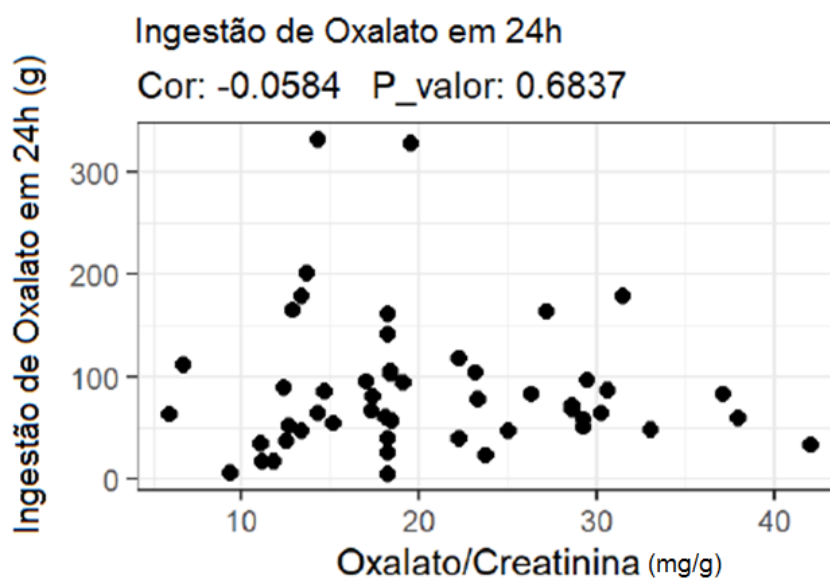


Figura 11 – Correlação entre Razão Oxalato/creatinina (ROx/cr em mg/g) e ingestão total de cálcio (mg) em 24h ($p=0,1963$)

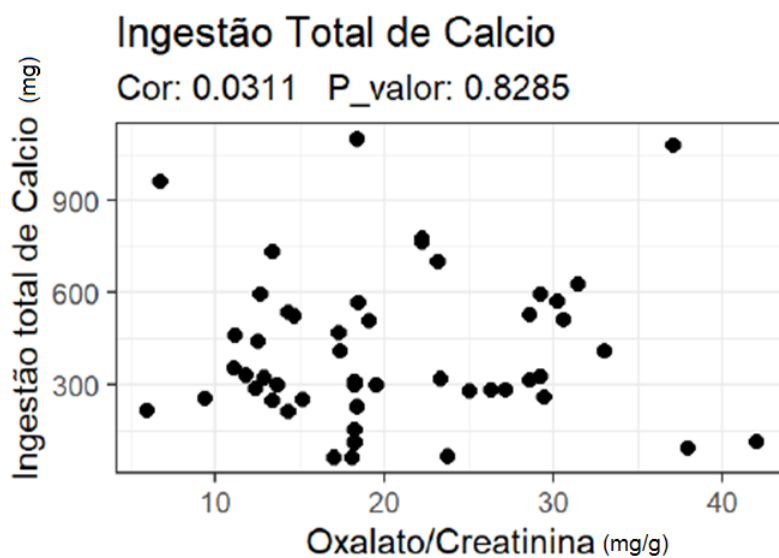


Figura 12 – Correlação entre Razão Oxalato/creatinina (ROx/cr em mg/g) e ingestão de oxalato pelo questionário de frequência alimentar ($p=0,3953$)

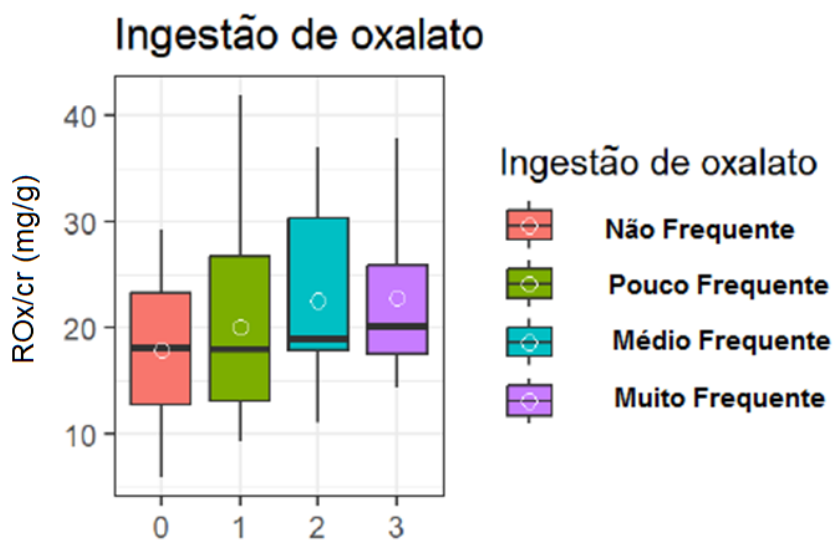


Tabela 6 – Correlação entre Razão Oxalato/creatinina (ROx/cr em mg/g) e ingestão de oxalato pelo questionário de frequência alimentar ($p=0,3953$)

	N	MÉDIA ROx/cr (mg/g)	DP	MIN ROx/cr (mg/g)	Q1 ROx/cr (mg/g)	MEDIANA ROx/cr (mg/g)	Q3 ROx/cr (mg/g)	MAX ROx/cr (mg/g)	P VALOR
NÃO É FREQUENTE	14	17,89	7,54	5,88	12,79	18,18	23,24	29,21	0,3953
POUCO FREQUENTE	19	20,07	8,87	9,33	13,09	18,06	26,78	41,98	
MÉDIO FREQUENTE	12	22,51	7,99	11,11	17,87	18,95	30,32	37,04	
MUITO FREQUENTE	6	22,83	8,63	14,29	17,48	20,20	25,90	37,93	

ROx/cr= Razão oxalato/creatinina; DP= Desvio padrão; MIN = mínimo; Q1= 1º Quartil; Q3= 3º Quartil; MAX = máximo.

Também não houve correlação da ROx/cr com sexo ($p=0,6085$), etnia ($p=0,2882$), HAS ($p=0,3648$), DM ($p=0,2891$), idade ($p=0,4143$) e proteína ingerida ($p=0,4644$).

Adicionalmente, comparamos o valor total de oxalato ingerido em 24h com as variáveis: Perda de função renal/ano ($cor= -0.226$ e $p=0,1108$) (Figura 13), Taxa de Filtração Glomerular estimada pelo EPI-CKD 2 ($cor= 0.0733$ e $p=0,3989$) (Figura 14), proteinúria ($cor= 0.0137$ e $p=0,9238$) (Figura 15), ingestão total de cálcio ($cor= 0.0357$ e $p=0,8035$) (Figura 16), MCP-1/creatinina ($cor= 0.0661$ e $p=0,6485$) (Figura 17), e questionário de frequência alimentar de oxalato ($p= 0,3097$) (Tabela 7). Embora tenha sido observada uma tendência de correlação com o questionário de frequência alimentar, não houve correlação estatisticamente significativa, como apresentamos a seguir:

Figura 13 – Correlação do total de oxalato ingerido (g/24h) e perda de função renal/ano ($ml/min/1,73m^2$) ($p=0,1108$)

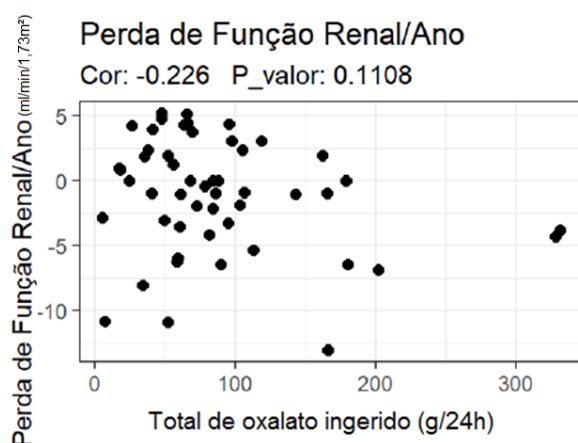


Figura 14 – Correlação do total de oxalato ingerido (g/24h) e EPI-CKD 2 (ml/min/1,73m²) (p=0,609)

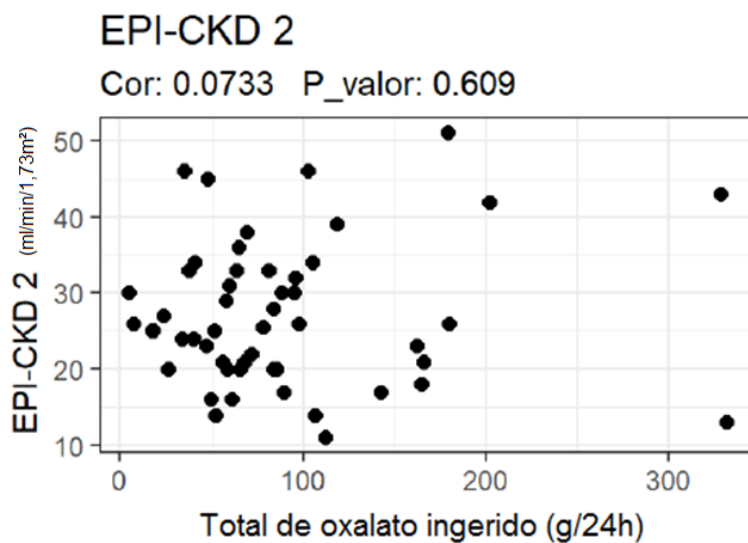


Figura 15 – Correlação total de oxalato ingerido (g/24h) e proteinúria (mg/g) (p=0,9238)

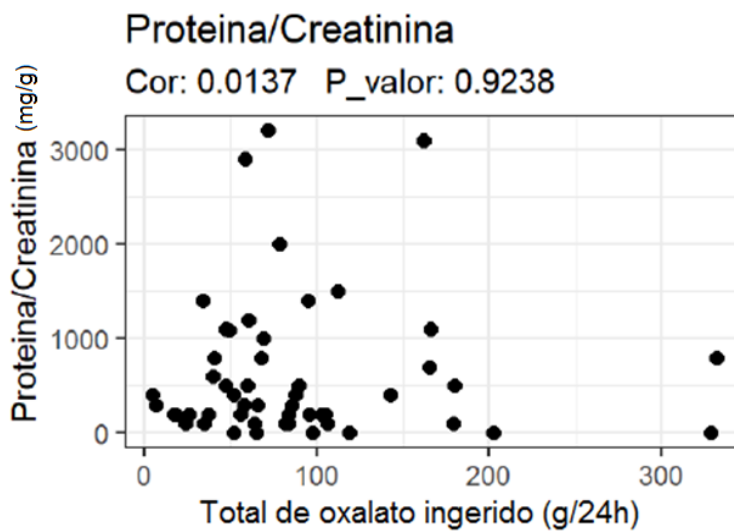


Figura 16 – Correlação total de oxalato ingerido (g/24h) e ingestão total de cálcio (mg) ($p=0,8035$)

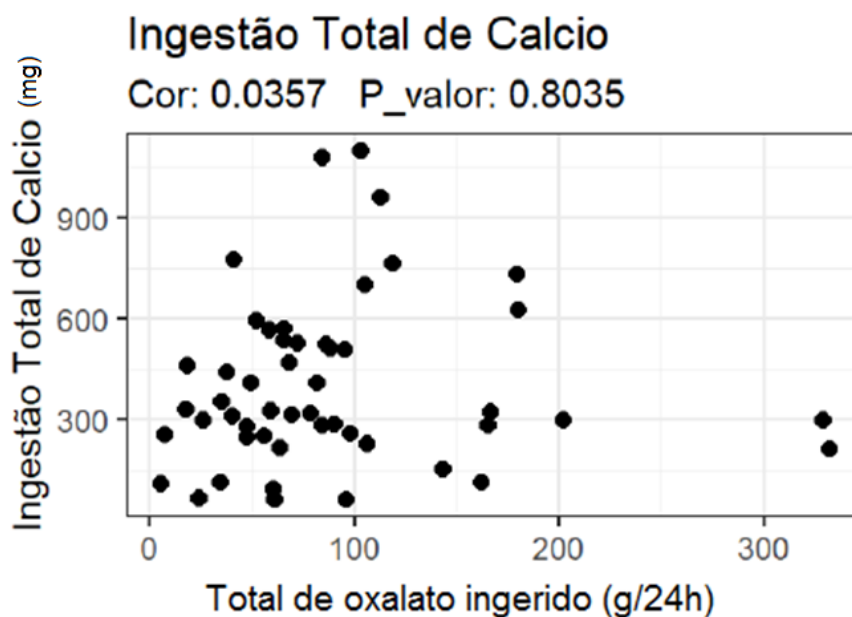


Figura 17 – Correlação total de oxalato ingerido (g/24h) e MCP-1/creatinina (ng/g) ($p=0,6485$)

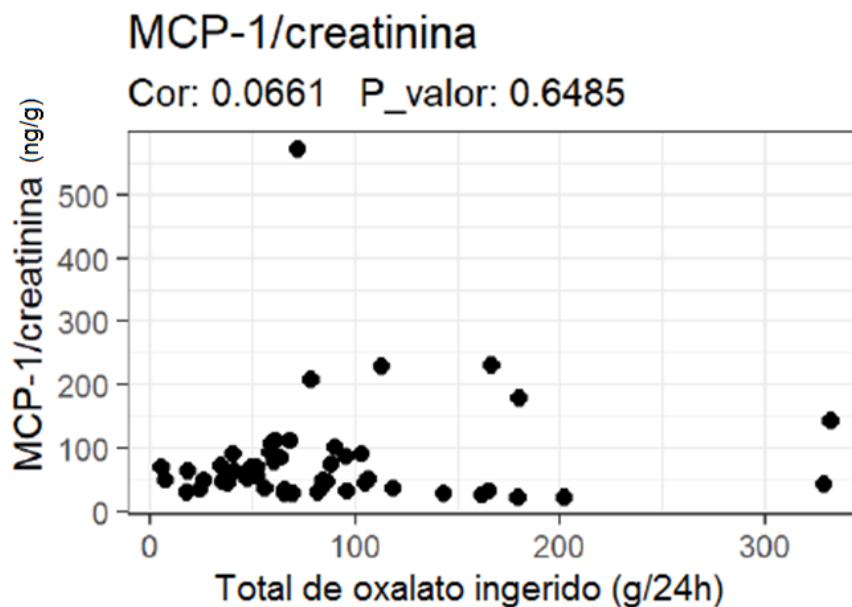


Tabela 7 – Correlação entre total de oxalato ingerido (g/24h) e ingestão de oxalato pelo questionário de frequência alimentar ($p=0,3097$)

	N	MÉDIA OXALATO INGERIDO (g/24h)	DP	MIN OXALATO INGERIDO (g/24h)	Q1 OXALATO INGERIDO (g/24h)	MEDIANA OXALATO INGERIDO (g/24h)	Q3 OXALATO INGERIDO (g/24h)	MAX OXALATO INGERIDO (g/24h)	P VALOR
NÃO É FREQUENTE	14	74,66	40,78	17,2	53,65	67,0	92,25	179,0	0,3097
POUCO FREQUENTE	19	71,63	50,09	5,0	42,30	55,70	93,55	202,0	
MÉDIO FREQUENTE	12	106,39	83,14	18,1	63,70	87,0	115,40	328,5	
MUITO FREQUENTE	6	137,88	108,90	40,6	62,00	115,0	164,25	331,7	

DP= Desvio padrão; MIN = mínimo; Q1= 1º Quartil; Q3= 3º Quartil; MAX = máximo.

Adicionalmente, comparamos o valor de MCP-1/creatinina da urina com as seguintes variáveis: Perda de função renal/ano ($cor= 0.263$ e $p=0,0622$) (Figura 18); Taxa de Filtração Glomerular estimada pelo EPI-CKD 2 ($cor= -0.2701$ e $p=0,0552$) (Figura 19); e proteinúria ($cor= 0.6067$ e $p<0,001$) (Figura 20). Houve uma tendência de associação com perda de função renal/ano e correlação estatisticamente significativa com EPI-CKD 2 e proteinúria, conforme apresentamos a seguir:

Figura 18 – Correlação total de MCP-1/creatinina (ng/g) e perda de função renal/ano ($ml/min/1,73m^2$) ($p=0,0622$)

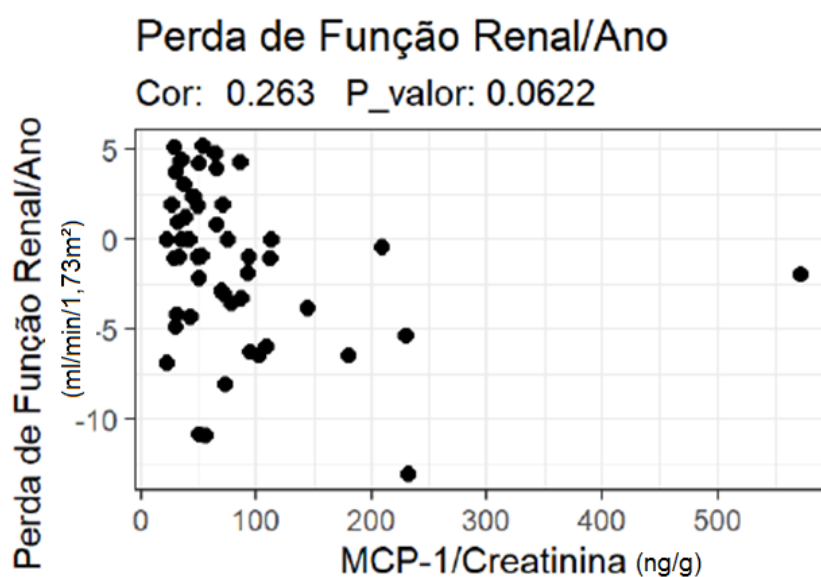


Figura 19 – Correlação total de MCP-1/creatinina (ng/g) e taxa de filtração glomerular estimada pelo EPI-CKD2 (ml/min/1,73m²) (p=0,0552)

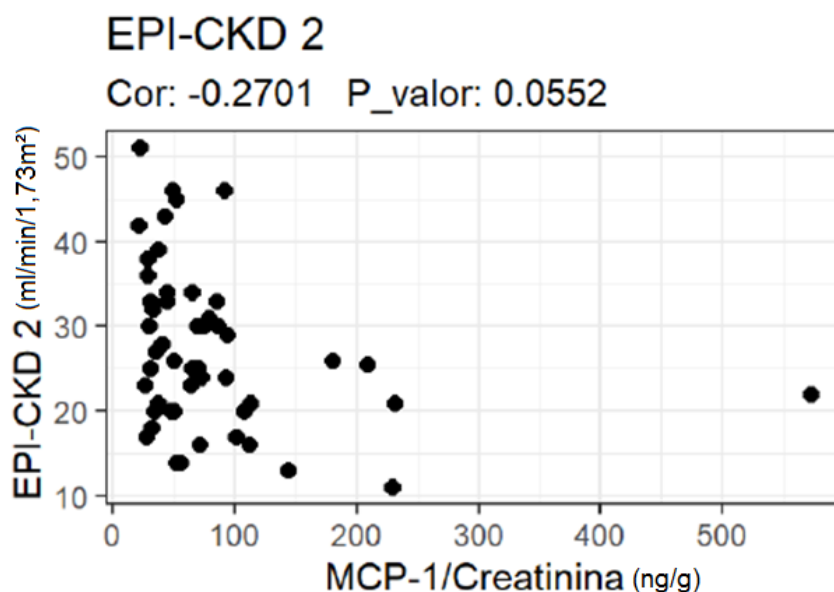
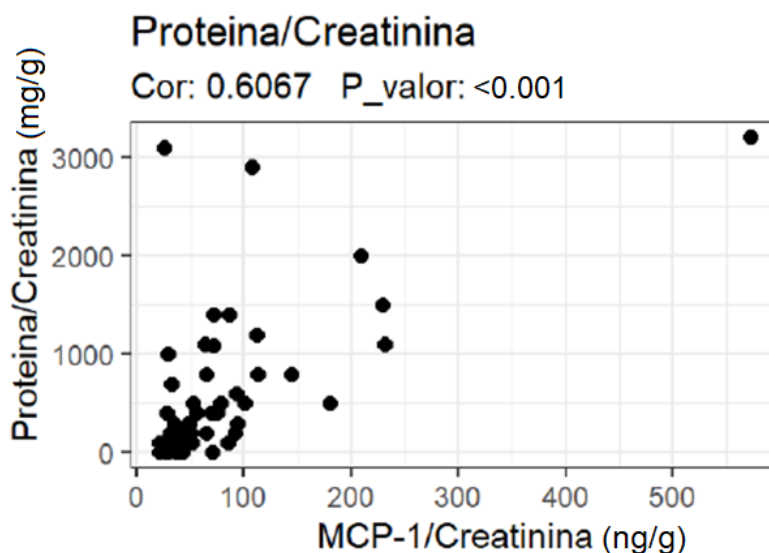


Figura 20 – Correlação total de MCP-1/creatinina (ng/g) e proteinúria (mg/g) (p<0,001)



Por fim, analisamos se havia alguma associação de piora de função renal com a proteína ingerida (g/kg). Não houve associação entre proteína ingerida e perda da função renal (p=0,7318), EPI-CKD 2 (p=0,4528) e proteinúria (p=0,3418).

7. DISCUSSÃO

No presente estudo selecionamos pacientes do ambulatório de Nefrologia do HCFMUSP com DRC de diferentes etiologias. A maior parte dos pacientes possuía DRC em estágio 4 (61,5%). Foi observada perda de função renal por ano menor do que o habitual do serviço, o que justificaria não termos encontrado correlação entre oxalúria e perda de função, visto que em 24 pacientes, quase metade da amostra, sequer houve diminuição da filtração glomerular para comparação. Ao observarmos a literatura, a média de perda de função de 1,2 ml/min/1,73m² foi similar ao encontrado em alguns trabalhos^{78,79,80} e inferior à maioria dos artigos encontrados nos últimos anos^{81,82,83,84,85,86,87}.

Posto que na literatura há estudos que apontam associação significativa entre oxalúria e piora da DRC^{13,14}, o achado deste trabalho pode demonstrar que a associação entre oxalúria e piora da DRC não acontece de forma rápida e com impacto clínico forte o suficiente para ser identificado em uma amostra pequena e em curto período.

Também não encontramos associação entre outras variáveis com a oxalúria, como IMC e DM, e embora na literatura isso já tenha sido observado⁸⁸, trabalhos com camundongos apontam que o aumento da oxalúria nestes grupos pode ser devido à maior ingestão total de alimentos, e não necessariamente à obesidade e resistência à insulina em si⁸⁹.

Os achados referentes ao perfil inflamatório dosado através do MCP-1 foram coerentes com a literatura⁹⁰, apontando associação com filtração glomerular ($p=0,0552$), proteinúria ($p=<0,001$), e tendência de associação com perda de função renal ($p=0,0622$). Não houve associação com oxalúria neste trabalho.

Não encontramos associação entre ingestão dietética de oxalato e oxalúria, ou com diminuição do RFGe na população estudada neste período de tempo. Embora na literatura essa relação seja apontada, isso se dá de forma nebulosa, pois mesmo que a associação da alta ingestão de oxalato com hiperoxalúria seja encontrada em estudos, ainda não se entendeu completamente os mecanismos de ingestão, absorção e excreção na população como um todo, inclusive em pacientes renais crônicos não formadores de cálculos.

Todavia, devemos ter atenção neste sentido, pois a dieta *plant-based* tem se mostrado uma excelente alternativa dietética para os pacientes com doença renal

crônica^{91,92,93,94,95}, porém sabe-se que as principais fontes de oxalato são de origem vegetal, portanto, deve-se ter cuidado com o consumo exagerado e repetitivo de alimentos muito ricos em oxalato para evitar qualquer risco de prejuízo para os rins^{96,97,98,99}.

As diretrizes indicam que uma ingestão diária acima de 200mg de oxalato apresenta risco para formadores de cálculos de repetição¹². Entretanto, os valores limítrofes para a população saudável, ou mesmo de pacientes renais crônicos sem calculose, ainda não foram estabelecidos. A média de ingestão de oxalato em 24h em nossa amostra foi de 88,44mg (DP 67,63), abaixo da média registrada na literatura^{100,101}, entretanto, não temos conhecimento de alguma publicação contendo a média de ingestão de oxalato em uma amostra parecida com a nossa. É possível que a baixa ingestão de oxalato encontrada na nossa população tenha colaborado para a ausência de correlação entre ingestão de oxalato e progressão da DRC.

Uma hipótese que poderia justificar o consumo médio de oxalato estar abaixo da média já publicada é que possivelmente nossos pacientes estejam comendo menos do que outras populações. A ingestão energética em nossa amostra foi de 16,14 kcal/kg/dia (DP 7,62), valor consideravelmente menor do que o encontrado na literatura, que varia de 22 a 26kcal/kg/dia^{102,103}. O valor de energia recomendado, atualizado no KDOQI 2020, para doentes renais crônicos não dialíticos é de 25–35 kcal/kg/dia¹⁰⁴, e foi encontrado que 86% da nossa amostra apresentou um consumo energético abaixo do indicado. Embora a média de ingestão de proteína tenha sido de 0,71g/kg/dia (DP 0,36) e esteja dentro do recomendado de 0,55–0,80 g/kg/dia¹⁰⁴, foi observado que 32% da nossa amostra consumiu menos proteínas do que o recomendado, o que nos leva a considerar a problemática de deficiência de nutrientes em nossa população.

Adicionalmente, vimos que o consumo de cálcio também foi abaixo das recomendações de 1000mg a 1200mg¹⁰⁵, sendo a média de consumo em nossa população de 405,00mg (DP 248,24). Sabe-se que, além de desempenhar um papel fundamental na manutenção de ossos e estruturas do nosso corpo, o cálcio funciona como quelante na absorção do oxalato, reduzindo sua ligação e conseqüentemente sendo um potencial protetor¹⁰⁶. Entretanto, em nosso trabalho não foi encontrada correlação da ingestão de cálcio com oxalúria.

Embora o IMC médio tenha sido de 27,89kg/m² (DP 6,16), sabemos que a desnutrição energético-proteica e carência de micronutrientes em pacientes renais

crônicos é uma realidade que não deve ser ignorada, e pode estar presente inclusive em pacientes com maior IMC^{107,108}. A avaliação do consumo de macro e micronutrientes deve ser investigada sempre que possível, individualmente e coletivamente, para que a desnutrição possa ser combatida.

Em nosso trabalho, alguns vieses devem ser considerados. Primeiramente, tivemos que adequar a coleta para oxalato de urina simples e não 24h, para que fosse possível realizar o trabalho com o paciente em um único momento, e não o fazer retornar ao serviço se expondo em momento de pandemia. Durante o decorrer do trabalho, também tivemos dificuldades de coleta devido à pandemia, com maior escassez dos pacientes e falta de coleta de exames. Como nosso trabalho dependia do comparecimento dos pacientes e da necessidade de possuírem no momento da consulta duas coletas de creatinina com a média de um ano de intervalo entre elas, a pandemia contribuiu para uma amostra de pacientes menor do que o esperado inicialmente.

Também enfrentamos dificuldades para calcular a quantidade de oxalato ingerida, pois, além de não existir uma tabela brasileira com a quantidade de oxalato nos alimentos, é sabido que esses valores podem variar de acordo com as condições de solo e região¹². Por este motivo, encontramos valores de oxalato muito discrepantes em tabelas diferentes para o mesmo alimento, o que se torna um fator de confusão importante para o cálculo. Um exemplo disso foi o chá, especialmente o chá preto, produto alimentício que é muitas vezes citado na literatura pelo alto teor de oxalato, mas que pode ter diferentes origens e composições. Encontramos em diversas referências valores de oxalato que variavam desde 2,24mg/xícara¹⁰⁹ até 224mg/xícara¹¹⁰, e um trabalho demonstrou que até o tempo de infusão pode interferir no valor de oxalato do chá¹¹¹.

Portanto, são necessários mais estudos com oxalato, seja para verificar o impacto clínico de sua produção endógena, ingestão, absorção e excreção em diversas populações, seja para quantificar seu consumo de forma mais confiável na população brasileira. Recomendamos também que mais estudos sejam conduzidos com uma população maior e com mais tempo de acompanhamento, para determinar o impacto da oxalúria com a progressão da doença renal crônica.

8. CONCLUSÃO

Este estudo investigou a relação entre oxalúria e progressão da DRC em uma amostra de pacientes com diferentes causas de doenças renais. Não foi observada associação entre oxalúria em portadores de DRC e diminuição do RFG_e.

Embora existam estudos na literatura que apontem associações significativas entre oxalúria e piora da DRC, os achados deste trabalho sugerem que essa associação pode não se manifestar rapidamente ou com impacto clínico forte o suficiente para ser detectada em um curto período e em uma amostra limitada. Recomendamos que futuras pesquisas sejam conduzidas com uma maior duração do estudo e uma amostra mais abrangente.

Houve associação do MCP-1 com filtração glomerular, proteinúria, e tendência de associação com perda de função renal. Não houve associação com oxalúria.

Embora este estudo tenha enfrentado algumas limitações, como o contexto da pandemia e limitações na coleta e cálculo da quantidade de oxalato ingerido, seus resultados destacam a importância da realização de mais pesquisas sobre oxalúria, abrangendo diferentes populações e avaliando o impacto clínico dessa variável em pacientes com DRC.

REFERÊNCIAS

- 1- Wallace MA. *Anatomy and physiology of the kidney*. AORN J. 1998 Nov;68(5):800, 803-16, 819-20; quiz 821-4. doi: 10.1016/s0001-2092(06)62377-6. PMID: 9829131.
- 2- Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3:1–150.
- 3- Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health* 2015; 0:1–10.
- 4- Stanifer JW, Muiru A, Jafar TH et al. Chronic kidney disease in low and middle-income countries. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(6):868-74.
- 5- Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022 Apr;12(1):7-11. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35529086; PMCID: PMC9073222.
- 6- Nerbass FB, Lima H do N, Thomé FS et al. Brazilian Dialysis Survey 2020. *Braz J Nephrol* [Internet]. 2022 Jul;44(Braz. J. Nephrol., 2022 44(3)):349–57. Available from: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0198>.
- 7- Inker LA et al. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med* 2021; 385:1737-49.
- 8- van der Velde M et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011 Jun;79(12):1341-52.
- 9- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2013;3:1-150.
- 10- Camici M, Balestri PL, Lupetti S et al. Urinary excretion of oxalate in renal failure. *Nephron* 1982; 30: 269-270.
- 11- Costello JF, Smith M, Stolarski C et al. Extrarenal clearance of oxalate increases with progression of renal failure in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1098-1104.
- 12- Glew RH, Sun Y, Horowitz BL et al. Nephropathy in dietary hyperoxaluria: A potentially preventable acute or chronic kidney disease. *World J Nephrol*. 2014 Nov 6;3(4):122-42.
- 13- Waikar SS, Srivastava A, Palsson R et al. Association of Urinary Oxalate Excretion With the Risk of Chronic Kidney Disease Progression. *JAMA Intern Med*. 2019;179(4):542–551.

- 14- Hannan M, Ansari S, Meza N, Anderson AH et al; CRIC Study Investigators; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Risk Factors for CKD Progression: Overview of Findings from the CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Apr 7;16(4):648-659.
- 15- Hagler L, Herman RH. Oxalate metabolism, I. *Am J Clin Nutr*. 1973;26(7):758-765.
- 16- Williams HE. Oxalic Acid and the Hyperoxaluric Syndromes. *Kidney Int*. 1978; 13:410–417.
- 17- Poore RE, Hurst CH, Assimos DG, Holmes RP. Pathways of Hepatic Oxalate Synthesis and Their Regulation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 1997; 272:C289–C294.
- 18- Massey LK, Roman-Smith H, Sutton RA. Effect of dietary oxalate and calcium on urinary oxalate and risk of formation of calcium oxalate kidney stones. *J Am Diet Assoc*. 1993;93:901–906.
- 19- Ermer T, Eckardt KU, Aronson PS et al. Oxalate, inflammasome, and progression of kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016 Jul;25(4):363-71.
- 20- Matos V, Van Melle G, Werner D et al. Urinary oxalate and urate to creatinine ratios in a healthy pediatric population. *Am J Kidney Dis*. 1999 Aug;34(2):e1.
- 21- Peres LAB. Investigação Metabólica de 578 Pacientes com Litíase Urinária no Oeste do Paraná. *Braz. J. Nephrol*. 2005;27(4):196-200. https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v27n4a06.pdf.
- 22- Hoppe B, Langman CB. A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:986–991.
- 23- Garrelfs SF, Rumsby G, Peters-Sengers H et al; Oxal Europe Consortium. Patients with primary hyperoxaluria type 2 have significant morbidity and require careful follow-up. *Kidney Int*. 2019 Dec;96(6):1389-1399.
- 24- Knauf F, Asplin JR, Granja I et al. NALP3-mediated inflammation is a principal cause of progressive renal failure in oxalate nephropathy. *Kidney Int* 2013; 84: 895-901.
- 25- Knoll T, Steidler A, Trojan L et al. The influence of oxalate on renal epithelial and interstitial cells. *Urol Res* 2004; 32: 304-309.
- 26- Schepers MS, van Ballegooijen ES, Bangma CH et al. Oxalate is toxic to renal tubular cells only at supraphysiologic concentrations. *Kidney Int* 2005; 68: 1660-1669.
- 27- Chintanaboina J, Nadasdy T, Manahan F et al. Acute oxalate nephropathy diagnosed by renal biopsy. *Intern Med* 2012; 51: 2249.

- 28- Muñoz Abellán C, Mangold-Gehring S, Micus S et al F. A Novel Model of Chronic Kidney Disease in Rats: Dietary Adenine in Combination with Unilateral Nephrectomy. *Kidney Dis* 2019;3:135-143.
- 29- Syed F, Mena-Gutierrez A, Ghaffar U. A case of iced-tea nephropathy. *N Engl J Med*. 2015 Apr 2;372(14):1377-8.
- 30- Chen CL, Fang HC, Chou KJ et al. Acute oxalate nephropathy after ingestion of star fruit. *Am J Kidney Dis*. 2001 Feb;37(2):418-22.
- 31- Makkapati S, D'Agati VD, Balsam L. "Green Smoothie Cleanse" Causing Acute Oxalate Nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2018 Feb;71(2):281-286.
- 32- Bernardino M, Parmar MS. Oxalate nephropathy from cashew nut intake. *CMAJ*. 2017;189(10):E405–E408.
- 33- Getting JE, Gregoire JR, Phul A, Kasten MJ. Oxalate nephropathy due to 'juicing': case report and review. *Am J Med*. 2013 Sep;126(9):768-72.
- 34- Fong P, Wusirika R, Rueda J et al. Increased Rates of Supplement-Associated Oxalate Nephropathy During COVID-19 Pandemic. *Kidney Int Rep*. 2022 Dec;7(12):2608-2616. doi: 10.1016/j.ekir.2022.09.002. Epub 2022 Sep 11. PMID: 36120391; PMCID: PMC9464307.
- 35- Hannan M, Ansari S, Meza N et al; CRIC Study Investigators. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Risk Factors for CKD Progression: Overview of Findings from the CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Apr 7;16(4):648-659.
- 36- Ali I, Kalra P. Risk prediction in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019 Nov;28(6):513-518.
- 37- Uribarri J. Chronic kidney disease and kidney stones. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020 Mar;29(2):237-242.
- 38- Mulay SR, Evan A, Anders HJ. Molecular mechanisms of crystal-related kidney inflammation and injury. Implications for cholesterol embolism, crystalline nephropathies and kidney stone disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 507-514.
- 39- Gross O, Thomas CJ, Guarda G, Tschopp J. The inflammasome: an integrated view. *Immunol Rev* 2011; 243: 136-151.
- 40- Anders HJ, Muruve DA. The inflammasomes in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1007-1018.
- 41- Knauf F, Asplin JR, Granja I et al. NALP3-mediated inflammation is a principal cause of progressive renal failure in oxalate nephropathy. *Kidney Int* 2013; 84: 895-901.

- 42- Anders HJ, Suarez-Alvarez B, Grigorescu M et al. The macrophage phenotype and inflammasome component NLRP3 contributes to nephrocalcinosis-related chronic kidney disease independent from IL-1-mediated tissue injury. *Kidney Int.* 2018 Mar;93(3):656-669.
- 43- Wang W, Wang X, Chun J et al. Inflammasome-independent NLRP3 augments TGF- β signaling in kidney epithelium. *J Immunol* 2013;190: 1239-1249.
- 44- Mulay SR, Kulkarni OP, Rupanagudi KV et al. Calcium oxalate crystals induce renal inflammation by NLRP3-mediated IL-1 β secretion. *J Clin Invest* 2013; 123: 236-246.
- 45- Lorenz G, Darisipudi MN, Anders HJ. Canonical and noncanonical effects of the NLRP3 inflammasome in kidney inflammation and fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 41-48.
- 46- Musiał K, Bargenda A, Drożdż D, Zwolińska D. New Markers of Inflammation and Tubular Damage in Children with Chronic Kidney Disease. *Dis Markers.* 2017;2017:9389432. doi: 10.1155/2017/9389432. Epub 2017 Jul 20.
- 47- Vianna HR, Soares CMBM, Tavares MS et al. Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. *Braz. J. Nephrol.* 2011;33(3):351-64.
- 48- Eardley KS, Zehnder D, Quinkler M et al. The relationship between albuminuria, MCP-1/CCL2, and interstitial macrophages in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006 Apr;69(7):1189-97. doi: 10.1038/sj.ki.5000212.
- 49- Kim MJ, Tam FW. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 in renal disease. *Clin Chim Acta.* 2011 Nov 20;412(23-24):2022-30. doi: 10.1016/j.cca.2011.07.023. Epub 2011 Aug 7.
- 50- Satirapoj B, Dispan R, Radinahamed P, Kitiyakara C. Urinary epidermal growth factor, monocyte chemoattractant protein-1 or their ratio as predictors for rapid loss of renal function in type 2 diabetic patients with diabetic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2018 Sep 21;19(1):246. doi: 10.1186/s12882-018-1043-x.
- 51- Ahechu P, Zozaya G, Martí P, et al. NLRP3 inflammasome: a possible link between obesity-associated low-grade chronic inflammation and colorectal cancer development. *Front Immunol.* 2018;9:2918.
- 52- Mahmoud T, Ghandour EC, Jaar BG. A hidden cause of oxalate nephropathy: a case report. *J Med Case Rep.* 2021 Mar 8;15(1):106. doi: 10.1186/s13256-021-02732-6. PMID: 33678172; PMCID: PMC7938566.
- 53- Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG. Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney Int* 2001; 59: 270-276.
- 54- Zimmermann DJ, Hesse A, von Unruh GE. Influence of a high-oxalate diet on intestinal oxalate absorption. *World J Urol* 2005; 23: 324-329.

- 55- Hoppe B, Leumann E, von Unruh G et al. Diagnostic and therapeutic approaches in patients with secondary hyperoxaluria. *Front Biosci* 2003; 8: 437-443.
- 56- Jiang J, Knight J, Easter LH, Neiberg R, Holmes RP, Assimos DG. Impact of dietary calcium and oxalate, and *Oxalobacter formigenes* colonization on urinary oxalate excretion. *J Urol* 2011; 186: 135-139.
- 57- Goldfarb DS, Modersitzki F, Asplin JR. A randomized, controlled trial of lactic acid bacteria for idiopathic hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 745-749.
- 58- Okombo J, Liebman M. Probiotic-induced reduction of gastrointestinal oxalate absorption in healthy subjects. *Urol Res* 2010; 38: 169-178.
- 59- Al-Wahsh I, Wu Y, Liebman M. Acute probiotic ingestion reduces gastrointestinal oxalate absorption in healthy subjects. *Urol Res* 2012; 40: 191-196.
- 60- Robijn S, Hoppe B, Vervaeet BA, D'Haese PC, Verhulst A. Hyperoxaluria: a gut-kidney axis? *Kidney Int* 2011; 80: 1146-1158.
- 61- Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014 May;63(5):713-35.
- 62- Milliner DS, Harris PC, Cogal AG, et al. Primary Hyperoxaluria Type 1. 2002 Jun 19 [Updated 2017 Nov 30]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
- 63- Itami N, Yasoshima K, Akutsu Y, Nonomura K. Spot-urine screening for primary hyperoxaluria. *Nephron*. 1990;56(3):337-8. doi: 10.1159/000186167.
- 64- von Schnakenburg C, Byrd DJ, Latta K et al. Determination of oxalate excretion in spot urines of healthy children by ion chromatography. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1994 Jan;32(1):27-9. doi: 10.1515/cclm.1994.32.1.27.
- 65- Kompani F, Gaedi Z, Ahmadzadeh A et al. Values of Urinary Mineral Excretion in Healthy Iranian Children. *J Ped Nephrol* [Internet]. 2015Jan.6 [cited 2021Oct.16];3(1):26-0.
- 66- Dursun I, Çelik İ, Poyrazoglu HM et al. Urinary oxalate to creatinine ratios in healthy Turkish schoolchildren. *Ren Fail*. 2017 Nov;39(1):146-152. doi: 10.1080/0886022X.2016.1256308. Epub 2016 Nov 15.
- 67- Taylor EN, Curhan GC. Determinants of 24-hour urinary oxalate excretion. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Sep;3(5):1453-60. doi: 10.2215/CJN.01410308. Epub 2008 Jul 23.
- 68- Núcleo de estudos e pesquisa em alimentação - NEPA. Tabela brasileira de composição dos alimentos - TACO. 4ed. Campinas: NEPA/UNICAMP, 2011. Disponível em: <https://www.cfn.org.br/wp->

content/uploads/2017/03/taco_4_edicao_ampliada_e_revisada.pdf. Acesso em 05 de abril de 2020.

69- Philippi ST. Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional. 2012.

70- Harvard School of Public Health. HSPH Nutrition Department's oxalate documentation. Disponível em: <http://regepi.bwh.harvard.edu/health/Oxalate/files>. Acesso em 10 de Junho de 2019.

71- Institute of Nutrition and Food Sciences, Centre for Advanced Research in Sciences, University of Dhaka. Food Composition Table for Bangladesh. Disponível em: http://www.fao.org/fileadmin/templates/food_composition/documents/FCT_10_2_14_final_version.pdf. Acesso em 05 de abril de 2020.

72- Food Standards Australia New Zealand. Nutrient tables for use in Australia. Disponível em : <http://www.foodstandards.gov.au/science/monitoringnutrients/nutrientables/Pages/default.aspx>. Acesso em 05 de abril de 2020.

73- Agriculture Research Service, U.S. Department of Agriculture. Oxalic Acid Content of Selected Vegetables. Disponível em: <http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=9444>. Acesso em 05 de abril de 2022.

74- Agriculture Research Service, U.S. Department of Agriculture. Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases. Disponível em: <http://sun.ars-grin.gov/duke/highchem.html>. Acesso em 05 de abril de 2022.

75- PA Harris, R Taylor, R Thielke et al. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support, J Biomed Inform. 2009 Apr;42(2):377-81.

76- PA Harris, R Taylor, BL Minor et al. REDCap Consortium, The REDCap consortium: Building an international community of software partners, J Biomed Inform. 2019 May 9 [doi: 10.1016/j.jbi.2019.103208]

77- R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>

78- Kendrick J, Shlipak MG, Targher G et al. Effect of lovastatin on primary prevention of cardiovascular events in mild CKD and kidney function loss: a post hoc analysis of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. Am J Kidney Dis. 2010 Jan;55(1):42-9.

79- Ricardo AC, Yang W, Sha D et al. CRIC Investigators. Sex-Related Disparities in CKD Progression. J Am Soc Nephrol. 2019 Jan;30(1):137-146.

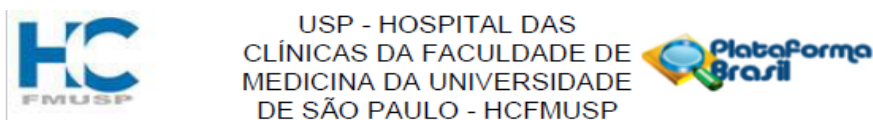
- 80- Tsai CW, Ting IW, Yeh HC, Kuo CC. Longitudinal change in estimated GFR among CKD patients: A 10-year follow-up study of an integrated kidney disease care program in Taiwan. *PLoS One*. 2017 Apr 5;12(4):e0173843.
- 81- Orlandi PF, Xie D, Yang W et al. CRIC Study Investigators; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Slope of Kidney Function and Its Association with Longitudinal Mortality and Cardiovascular Disease among Individuals with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Dec;31(12):2912-2923.
- 82- Polonia J, Azevedo A, Monte M, Silva JA, Bertoquini S. Annual deterioration of renal function in hypertensive patients with and without diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2017 Jun 26;13:231-237.
- 83- Kovesdy CP, Coresh J, Ballew SH et al. CKD Prognosis Consortium. Past Decline Versus Current eGFR and Subsequent ESRD Risk. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Aug;27(8):2447-55.
- 84- Fischer MJ, Hsu JY, Lora CM et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. CKD Progression and Mortality among Hispanics and Non-Hispanics. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Nov;27(11):3488-3497.
- 85- Zicarelli MT, Patella G, Bolignano D et al. Nephrosclerosis impacts time trajectory of renal function and outcomes in elderly individuals with chronic kidney disease. *J Investig Med*. 2021 Dec;69(8):1411-1416.
- 86- Chang WX, Arai S, Tamura Y et al. Time-dependent risk factors associated with the decline of estimated GFR in CKD patients. *Clin Exp Nephrol*. 2016 Feb;20(1):58-70.
- 87- Sukmark T, Sukmark S. Predictors of faster progression in chronic kidney disease. *J Med Assoc Thai*. 2014 Aug;97(8):812-9. PMID: 25345256.
- 88- Efe O, Verma A, Waikar SS. Urinary oxalate as a potential mediator of kidney disease in diabetes mellitus and obesity. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019 Jul;28(4):316-320.
- 89- Xiang H, Chen H, Liu Y, Dodd D, Pao AC. Role of insulin resistance and the gut microbiome on urine oxalate excretion in ob/ob mice. *Physiol Rep*. 2022 Jul;10(14):e15357.
- 90- Titan SM, Vieira JM Jr, Dominguez WV et al. Urinary MCP-1 and RBP: independent predictors of renal outcome in macroalbuminuric diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications*. 2012 Nov-Dec;26(6):546-53.
- 91- Joshi S, McMacken M, Kalantar-Zadeh K. Plant-Based Diets for Kidney Disease: A Guide for Clinicians. *Am J Kidney Dis*. 2021 Feb;77(2):287-296.
- 92- Naber T, Purohit S. Chronic Kidney Disease: Role of Diet for a Reduction in the Severity of the Disease. *Nutrients*. 2021 Sep 19;13(9):3277.

- 93- Torreggiani M, Fois A, Lippi F et al. Plant-based diets for CKD patients: fascinating, trendy, but feasible? A green nephrology perspective. *Clin Kidney J.* 2022 Dec 9;16(4):647-661.
- 94- D'Alessandro C, Pezzica J, Bolli C et al. Processed Plant-Based Foods for CKD Patients: Good Choice, but Be Aware. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 May 30;19(11):6653.
- 95- Betz MV, Nemecek KB, Zisman AL. Plant-based Diets in Kidney Disease: Nephrology Professionals' Perspective. *J Ren Nutr.* 2022 Sep;32(5):552-559.
- 96- Garland V, Herlitz L, Regunathan-Shenk R. Diet-induced oxalate nephropathy from excessive nut and seed consumption. *BMJ Case Rep.* 2020 Nov 30;13(11):e237212.
- 97- Clark B, Baqdunes MW, Kunkel GM. Diet-induced oxalate nephropathy. *BMJ Case Reports CP* 2019;12:e231284.
- 98- Chaudhari H, Michaud J, Srialluri N et al. Acute Oxalate Nephropathy Caused by Excessive Vegetable Juicing and Concomitant Volume Depletion. *Case Rep Nephrol.* 2022 Jan 31;2022:4349673.
- 99- Mahmoud T, Ghandour EC, Jaar BG. A hidden cause of oxalate nephropathy: a case report. *J Med Case Rep.* 2021 Mar 8;15(1):106. doi: 10.1186/s13256-021-02732-6.
- 100- Taylor EN, Curhan GC. Oxalate intake and the risk for nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Jul;18(7):2198-204.
- 101- O G Mendonça C, Martini LA, Baxmann AC et al. Effects of an oxalate load on urinary oxalate excretion in calcium stone formers. *J Ren Nutr.* 2003 Jan;13(1):39-46.
- 102- Gebretsadik GG, Mengistu ZD, Molla BW, Desta HT. Patients with chronic kidney disease are not well adhered to dietary recommendations: a cross-sectional study. *BMC Nutr.* 2020 Apr 9;6:14.
- 103- D'Alessandro C, Piccoli GB, Barsotti M et al. Prevalence and Correlates of Sarcopenia among Elderly CKD Outpatients on Tertiary Care. *Nutrients.* 2018 Dec 10;10(12):1951.
- 104- Lambert K, Bahceci S, Harrison H et al. Caring for Australians and New Zealanders with Kidney Impairment (CARI) Guideline Group. Commentary on the 2020 update of the KDOQI clinical practice guideline for nutrition in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2022 Jun;27(6):537-540.
- 105- Trinchieri A. Diet and renal stone formation. *Minerva Med.* 2013 Feb;104(1):41-54.

- 106- Mirmiran P, Bahadoran Z, Azizi F. Dietary oxalate-calcium balance and the incidence of hypertension and chronic kidney disease: a prospective study among an Asian population. *Nutr Metab (Lond)*. 2022 Nov 3;19(1):74.
- 107- Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purif*. 2020;49(1-2):202-211.
- 108- MacLaughlin HL, Friedman AN, Ikizler TA. Nutrition in Kidney Disease: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis*. 2022 Mar;79(3):437-449.
- 109- Charrier MJ, Savage GP, Vanhanen L. Oxalate content and calcium binding capacity of tea and herbal teas. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2002;11(4):298-301.
- 110- Brzezicha-Cirocka, J., Grembecka, M. & Szefer, P. Oxalate, magnesium and calcium content in selected kinds of tea: impact on human health. *Eur Food Res Technol* 2016;242, 383–389.
- 111- Lotfi Yagin N, Mahdavi R, Nikniaz Z. Oxalate content of different drinkable dilutions of tea infusions after different brewing times. *Health Promot Perspect*. 2012 Dec 28;2(2):218-22.

ANEXOS

ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP. O protocolo foi submetido inicialmente em 06/01/2020, tendo aprovação final em 02/04/2020



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência da Oxalúria na Progressão da Doença Renal Crônica

Pesquisador: Hugo Abensur

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30202920.2.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.949.584

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto interessante, adequadamente apresentado, escrito de forma clara e completa. O projeto encontra-se fundamentado em referências bibliográficas apropriadas ao objeto de estudo e atualizadas. Trata-se de um estudo com delineamento de coorte retrospectiva, onde serão usados dados de prontuários e entrevistas com os participantes.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo geral do estudo é verificar a associação da oxalúria em portadores de doença renal crônica (DRC) com diminuição do ritmo de filtração glomerular estimado (RFGe). Os objetivos específicos são: 1) estudar a associação entre oxalúria e um marcador de inflamação (MCP-1) na urina dos pacientes e 2) avaliar a associação entre ingestão dietética de oxalato e oxalúria.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos mínimos - Avaliação adequada

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa interessante, adequadamente apresentada, bem fundamentada e com metodologia apropriada ao objeto de estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem considerações. TCLE claro, bem explicado, com linguagem leiga que o revisor considera apropriada.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 02 de Abril de 2020

ANEXO B – Recordatório alimentar de 24h e questionário de frequência entregue aos pacientes

RECORDATÓRIO ALIMENTAR DE 24H E QUESTIONÁRIO DE FREQUENCIA

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO DO INQUÉRITO

* Escreva tudo aquilo que você comeu ou bebeu ontem, do momento que acordou até o momento que foi dormir (mesmo bala, cafezinho, etc);

* Anote por ordem de refeição, é mais fácil de lembrar: Café da Manhã → Lanche da manhã → Almoço → Lanche da tarde → Jantar → Ceia;

* Não escreva algo diferente do que você comeu porque está registrando neste documento; Não deixe de anotar nada, a verdade é muito importante para podermos analisar sua alimentação

*Na tabela de frequência, assinale se você tem o hábito de comer os alimentos citados com frequência maior que 2 dias na semana, mesmo se não estiver no recordatório de 24h. Se você não consome o alimento citado, não precisa assinalar nada.

Exemplo do preenchimento das tabelas:

Você tem o hábito de consumir com frequência (mais de duas vezes na semana) os seguintes alimentos?

Alimento	Entre 1 e 2x/semana	Entre 3 e 4x/semana	Mais de 5x/semana
Carambola			
Espinafre Cru		x	
Amendoim			X
Chá mate, preto, verde	x		
Chá industrializado (tipo Iced Tea®)			
Amêndoas			
Castanhas			
Beterraba	x		
Cacau		x	

Refeição do dia anterior:

Refeição	Alimento	Quantidade
Café da Manhã	Pão francês	1 unidade
	Manteiga	2 passadas de faca
	Café	Meio copo americano
	Leite	Meio copo americano
Almoço	Arroz	2 colheres de arroz
	Feijão	1 concha
	Frango	1 filé pequeno
	Salada de folhas	2 pegadores (meio prato)
	Laranja	1 unidade
	Suco de limão	1 copo
Lanche da tarde	Açúcar do suco de limão	2 col. Sopa
	Banana	1 unidade
	Café com açúcar	1 xícara pequena
Jantar	Macarrão com molho de tomate e carne moída	2 pegadores
	Legumes misturados (cenoura, batata, vagem)	2 colheres de servir arroz
Ceia	Café	1 xícara
	Açúcar para adoçar o café	1 col. Sopa
	Bolacha água e sal	3 unidades

ANEXO C – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aprovado pelo CEP HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

Oxalúria em pacientes com Doença Renal Crônica estágios 3 e 4 e sua associação com progressão da doença renal e marcadores inflamatórios.

PESQUISADORES:

Fernanda Pacheco Magalhães e Silva
Hugo Abensur

O QUE É ESTE DOCUMENTO?

Você está sendo convidado (a) a participar deste estudo que será realizado no Hospital das Clínicas da FMUSP. Este documento é chamado de “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” e explica este estudo e qual será a sua participação, caso você aceite o convite. Este documento também fala os possíveis riscos e benefícios se você quiser participar, além de dizer os seus direitos como participante de pesquisa. Após analisar as informações deste Termo de Consentimento e esclarecer todas as suas dúvidas, você terá o conhecimento necessário para tomar uma decisão sobre sua participação ou não neste estudo. Não tenha pressa para decidir. Se for preciso, leve para a casa e leia este documento com os seus familiares ou outras pessoas que são de sua confiança.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO FEITO?

Estudos fora do país têm apontado que pessoas que tem mais oxalato no corpo (um tipo de sal presente naturalmente nos alimentos) pode ter uma piora mais rápida da Doença Renal Crônica. Queremos saber se isso também acontece aqui no Brasil. Há também desconhecimento de quanto oxalato o paciente com Doença Renal Crônica ingere na dieta do dia a dia. Essas informações podem contribuir para novas estratégias na prevenção da progressão da Doença Renal Crônica.

O QUE ESTE ESTUDO QUER SABER?

Se pacientes com Doença Renal Crônica com muita presença de oxalato na urina perda mais rápida da função renal.

O QUE ACONTECERÁ COMIGO DURANTE O ESTUDO?

Você passará pela consulta com seu nefrologista como costuma fazer e coletará seu exame de urina 24 horas, também como já iria fazer se não participasse do estudo, mas o oxalato urinário e marcador de inflamação serão dosados também. Além disso, irá responder um questionário sobre sua alimentação no último dia, com tudo que comeu e quais quantidades. Você responderá perguntas sobre suas condições socioeconômicas e clínicas, peso e altura. Também veremos como seus rins se comportaram no último ano consultando valores de creatinina anteriores no seu prontuário.

HAVERÁ ALGUM RISCO OU DESCONFORTO SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?

Como além da consulta e exames habituais você responderá algumas perguntas, pode haver o desconforto do preenchimento desses dados e tempo gasto nesse processo. Mas fique tranquilo, você pode a qualquer momento se recusar a responder qualquer pergunta se ela o incomodar. Como em toda pesquisa, há risco de quebra de confidencialidade de dados, porém os pesquisadores declaram que tomarão todos os cuidados para que isso não ocorra.

HAVERÁ ALGUM BENEFÍCIO PARA MIM SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?

É possível que este estudo não traga benefícios diretos a você, mas ao final desta pesquisa, caso sejam encontrados achados relevantes, poderemos direcionar seu tratamento; além disso esses achados poderão trazer benefícios a outras pessoas com Doença Renal Crônica.

QUAIS SÃO AS OUTRAS OPÇÕES SE EU NÃO PARTICIPAR DO ESTUDO?

Você tem a opção de não participar do estudo. Nesse caso seguirá normalmente com seu tratamento, sem responder os questionários e sem dosar os exames adicionais.

A PESQUISA PODE SER SUSPENSA?

O estudo somente poderá ser suspenso após a anuência do CEP e/ou da CONEP (se for o caso) que aprovou a realização da pesquisa, a menos que o encerramento se dê por razões de segurança. Nesse caso, o estudo poderá ser descontinuado sem prévia análise do CEP. Contudo, o pesquisador deve notificar o CEP e/ou a CONEP sobre a suspensão definitiva do estudo.

QUAIS SÃO OS MEUS DIREITOS SE EU QUISER PARTICIPAR DO ESTUDO?

Você tem direito a:

- 1) Receber as informações do estudo de forma clara;
- 2) Ter oportunidade de esclarecer todas as suas dúvidas;
- 3) Ter o tempo que for necessário para decidir se quer ou não participar do estudo;
- 4) Ter liberdade para recusar a participação no estudo, e isto não trará qualquer de problema para você;
- 5) Ter liberdade para desistir e se retirar do estudo a qualquer momento;
- 6) Ter assistência a tudo o que for necessário se ocorrer algum dano por causa do estudo, de forma gratuita, pelo tempo que for preciso;
- 7) Ter direito a reclamar indenização se ocorrer algum dano por causa do estudo;

- 8) Ser ressarcido pelos gastos que você e seu acompanhante tiverem por causa da participação na pesquisa, como por exemplo, transporte e alimentação;
- 9) Ter acesso aos resultados dos exames realizados durante o estudo, se for o caso;
- 10) Ter respeitado o seu anonimato (confidencialidade);
- 11) Ter respeitada a sua vida privada (privacidade);
- 12) Receber uma via deste documento, assinada e rubricada em todas as páginas por você e pelo pesquisador;
- 13) Ter liberdade para não responder perguntas que incomodem você;
- 14) Ter liberdade para retirar o consentimento para que usem ou guardem o guarda material biológico que foi removido de você;

O QUE ACONTECERÁ COM O MATERIAL QUE FOR COLETADO DE MIM?

Sua urina será coletada no laboratório, analisada e depois será descartada. Parte dela será congelada pois iremos analisar todos os marcadores de inflamação de uma só vez. Após esse processo ela será descartada.

SE EU TIVER DÚVIDAS SOBRE OS MEUS DIREITOS OU QUISER FAZER UMA RECLAMAÇÃO, COM QUEM EU FALO?

Fale diretamente com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de São Paulo. Este comitê é formado por pessoas que analisam a parte ética dos estudos e autorizam ele acontecer ou não. Você pode entrar em contato Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) pelos seguintes meios: Endereço - Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

SE EU TIVER DÚVIDAS SOBRE O ESTUDO, COM QUEM EU FALO?

O(A) senhor(a) terá o direito de acesso quando quiser, a qualquer informação que desejar sobre a realização dos exames e procedimentos, bem como as informações contidas nesta declaração, que ficará arquivada em seu prontuário. Os pesquisadores e as formas de contato estão abaixo:

Nome dos pesquisadores: Hugo Abensur e Fernanda Pacheco Magalhães e Silva

Formas de contato:

Hugoabensur@gmail.com; Telefone: 2661-7165

Fernanda.pacheco.silva@usp.br; Telefone: 3505-1048

Se o (a) senhor (a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a Ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Eu entendi o estudo. Tive a oportunidade de ler o Termo de Consentimento ou alguém leu para mim. Tive o tempo necessário para pensar, fazer perguntas e falar a respeito do estudo com outras pessoas. Autorizo a minha participação na pesquisa. Ao assinar este Termo de Consentimento, não abro mão de nenhum dos meus direitos. Este documento será assinado por mim e pelo pesquisador, sendo todas as páginas rubricadas por nós dois. Uma via ficará comigo, e outra com o pesquisador.

CAMPO DE ASSINATURAS

Nome por extenso do participante de pesquisa ou do representante legal	Data	Assinatura
Nome por extenso do pesquisador	Data	Assinatura
Nome por extenso da testemunha imparcial (para casos de analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência visual)	Data	Assinatura