

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
Programa de pós-graduação em Saúde

Ana Luisa Silveira Vieira Tollendal

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO COMO FATOR DE
RISCO PARA O DECLÍNIO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM
PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Juiz de Fora

2018

Ana Luisa Silveira Vieira Tollendal

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO COMO FATOR DE RISCO PARA O DECLÍNIO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, Área de concentração: Saúde Brasileira, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antonio Basile Colugnati

Co-orientador: Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos

Juiz de Fora

2018

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Tollendal, Ana Luisa Silveira Vieira.

Avaliação dos níveis séricos de ácido úrico como fator de risco para o declínio da taxa de filtração glomerular em pacientes com doença renal crônica / Ana Luisa Silveira Vieira Tollendal. -- 2018. 94 f. : il.

Orientador: Fernando Antonio Basile Colugnati

Coorientador: Marcus Gomes Bastos

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2018.

1. Doença renal crônica. 2. Ácido úrico. 3. Hiperuricemia. I. Colugnati, Fernando Antonio Basile, orient. II. Bastos, Marcus Gomes, coorient. III. Título.

Ana Luisa Silveira Vieira Tollendal

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO COMO FATOR DE RISCO PARA O DECLÍNIO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, Área de concentração: Saúde Brasileira, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde.

Aprovada em ____ de ____ de ____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando Antonio Basile Colugnati - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos – Coorientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Fabiana Oliveira Bastos Bonato
Universidade Federal de São Paulo

Profa. Dra. Natália Maria da Silva Fernandes
Universidade Federal de Juiz de Fora

AGRADECIMENTOS

Agradeço a cada uma das pessoas que passou pelo meu caminho com palavras e gestos de incentivo.

Ao orientador, Professor Doutor Fernando Antonio Basile Colugnati, pelos conhecimentos e orientação dispensados.

Ao co-orientador, Professor Doutor Marcus Gomes Bastos, por ter me aberto tantas portas, por acreditar no meu trabalho e por me inspirar a sonhar.

Ao grande incentivador desta etapa da minha vida, José Muniz Pazeli Júnior, por ter me apresentado o mundo da pós-graduação, pelas inúmeras e incansáveis ajudas durante tantas dificuldades e por ser ter sido meu parceiro de profissão, de fruição e de vida.

Ao Professor Doutor Rogério Baumgratz de Paula, por sua amizade e preocupação.

Ao Professor Doutor Bruno do Valle Pinheiro, por seu generoso incentivo.

À Professora Doutora Natália Maria da Silva Fernandes, pela sua forma altruísta de ensinar e pelo exemplo de competência.

À minha amiga Fabíola Cristianne e Silva Araújo Pereira, pela amizade e pela paciente e preciosa contribuição ao fazer a revisão ortográfica desta dissertação.

A cada um dos mestres e colegas da pós-graduação, por serem parte da minha construção acadêmica e evolução profissional.

Aos funcionários da Fundação IMEPEN, por toda disponibilidade e presteza em colaborar.

Aos meus amigos e colegas de trabalho, Andrea Silva Matos, Anderson Tavares Rodrigues e Aida Aguilar Nunes, que por muitas vezes me substituíram para que eu pudesse estar presente em Juiz de Fora e, em especial, ao amigo Júlio Cesar Amaral Teixeira, com quem felizmente divido grande parte dos meus laços profissionais, pela disponibilidade em me ajudar e pela ternura e respeito com que me acolheu em sua vida e na da sua família.

Aos queridos Rodrigo Schinniger Assun Garcia, pela presença e amizade nesta caminhada, e Priscila Néria Milagres, que prontamente me ajudou quando precisei.

À minha irmã Mônica Silveira Vieira, pelo exemplo inquestionável de dedicação, de seriedade e de compromisso em ser a melhor profissional que se pode ser.

Ao meu pai, meu exemplo de prazer diário com o ofício escolhido, e à minha mãe, pela preocupação e pensamentos constantes.

A Deus, sempre comigo.

“Enquanto eu tiver perguntas e não houver
resposta continuarei a escrever”

Clarice Lispector

RESUMO

Introdução: A doença renal crônica (DRC) se tornou uma preocupante questão de saúde pública em todo o mundo devido às suas crescentes incidência e prevalência e ao impacto em morbimortalidade por ela desencadeado. O tratamento da DRC se baseia na intervenção em seus fatores de risco. Entretanto, os fatores atualmente conhecidos e sua abordagem não têm sido suficientes para conter a doença. Por esse motivo, torna-se imprescindível a busca por outros fatores associados à sua patogênese. Nesse sentido, a hiperuricemia tem sido apontada, nas últimas décadas, como uma condição associada à DRC, porém sem que ainda tenha sido estabelecida uma associação causal entre ambas. Objetivos: 1. Avaliar as evidências sobre o impacto da hiperuricemia na incidência e progressão da DRC, através de revisão sistemática da literatura; 2. Avaliar o impacto dos níveis séricos de ácido úrico (AU) sobre o declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) em uma população de pacientes com DRC. Métodos: Primeiramente, realizou-se revisão sistemática da literatura com busca por artigos publicados no período entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2016, utilizando-se a combinação de palavras-chave “*chronic renal insufficiency AND hyperuricemia AND uric acid*” nos bancos de dados Lilacs e Pubmed. Os resumos dos artigos foram avaliados por dois pesquisadores, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Na segunda fase do estudo, 788 pacientes incidentes no ambulatório de DRC do Centro Hiperdia Minas/Juiz de Fora tiveram seus registros eletrônicos analisados e o impacto dos níveis de AU na progressão da DRC foi avaliado. Resultados: Relativamente à revisão sistemática, foram encontrados 150 estudos envolvendo seres humanos, dos quais 22 foram elegíveis, 13 estudos avaliaram incidência e 11 avaliaram progressão da DRC (aumento de creatinina, variação da taxa de filtração glomerular, início de terapia renal substitutiva); dois avaliaram ambos os desfechos. Todos os treze artigos que avaliaram associação entre hiperuricemia e incidência de DRC mostraram associação positiva entre ambas. Uma metanálise avaliou impacto da hiperuricemia em 190.718 indivíduos e encontrou relação causal independente para incidência de DRC. Em relação à progressão da DRC, os estudos longitudinais apresentaram resultados conflitantes e três estudos randomizados controlados foram identificados, comparando um grupo tratado com alopurinol e um grupo controle, todos com melhora dos desfechos renais no grupo tratado. Os resultados da análise do banco de dados do Centro HIPERDIA mostraram que pacientes admitidos com hiperuricemia, ou seja, AU maior do que 6,8mg/dL, apresentaram risco quase duas vezes maior (IRR=1,91 95% IC: 1,21-3,00, p=0,005) de progressão rápida da DRC (TFG>5mL/min/ano). Além disso, para cada 1 mg/dL de aumento nos níveis basais de AU houve risco anual 48%

maior de progressão rápida (IRR=1,48 95% IC:1,16-1,88, p=0,001). Conclusão: A revisão sistemática sugeriu que hiperuricemia se associa de forma independente com incidência de DRC, porém seu papel na progressão da doença ainda é controverso. Entre os pacientes com DRC do Centro Hiperdia Minas/Juiz de Fora, os níveis séricos aumentados de AU associaram-se a maior risco de progressão rápida da doença renal crônica.

Palavras-chave: doença renal crônica; hiperuricemia; ácido úrico; alopurinol

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) has become a worrisome public health problem worldwide due to its increasing incidence and prevalence as well as its impact on morbidity and mortality. Treatment of CKD is based on risk factor intervention. However, currently known factors and their approach are insufficient to stop the disease. For this reason, it is imperative to search for other factors associated with its pathogenesis. Hyperuricemia has been identified as a condition associated with CKD, but causal association between them has not yet been proved. **Objectives:** 1. To evaluate the impact of hyperuricemia on the incidence and progression of CKD through a systematic review of the literature; 2. To evaluate the impact of serum uric acid levels on the decline of the glomerular filtration rate (GFR) in a population of chronic renal patients. **Methods:** Initially a systematic review of the literature was carried out between January 2005 and December 2016. The combination of keywords "chronic renal insufficiency AND hyperuricemia AND uric acid" was used to search in the Lilacs and Pubmed databases. The articles' abstracts were evaluated by two researchers according to established inclusion and exclusion criteria. Secondly, the electronic records of 788 patients of the CKD outpatient clinic of the Hiperdia Minas/Juiz de Fora Center were analyzed and the impact of uric acid levels on the progression of CKD was evaluated. **Results:** A total of 150 studies involving humans were found. Twenty two were eligible; 13 studies evaluated incidence and 11 evaluated progression of CKD (increase in creatinine, variation of glomerular filtration rate, initiation of renal replacement therapy); two of the articles evaluated both outcomes. All thirteen articles that assessed the association between hyperuricemia and incidence of CKD showed a positive association between both. A further meta-analysis of 190,718 individuals evaluated the impact of hyperuricemia on the incidence of CKD and found an independent causal relationship. Regarding the progression of CKD, longitudinal studies presented conflicting results; three randomized controlled trials compared a group treated with allopurinol and a control group, all with improvement of the renal outcomes within the treated group. The Hiperdia Center database analysis results showed that patients admitted with hyperuricemia, that is, uric acid higher than 6.8mg/dL, presented almost twice the risk (IRR = 1.91 95% CI: 1, 21-3.00, p = 0.005) of rapid progression of CKD (TFG > 5mL/min/year). In addition, for each 1 mg/dL increase in the uric acid levels baseline, there was an additional 48% annual risk of progression (IRR = 1.48 95% CI: 1.16-1.88, p = 0.001). **Conclusion:** The systematic review suggested that hyperuricemia is independently related to the incidence of CKD, however, its

role in disease progression is still controversial. Among patients with CKD, increased serum uric acid levels were associated with an increased progression of chronic kidney disease.

Keywords: chronic kidney disease; hyperuricemia; uric acid; allopurinol

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Etapas na produção do urato.....	23
Figura 2 – Bioquímica do AU e sua homeostase.....	24
Figura 3 – Excreção tubular e reabsorção renal de AU.....	25
Figura 4 – Etapas de seleção dos artigos da revisão sistemática	41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição da amostra de acordo com as categorias da DRC.....	55
Gráfico 2 – Níveis médios de ácido úrico por categoria da DRC	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estadiamento da DRC proposto pelo K/DOQI e revisado pelo KDIGO	20
Tabela 2 – Características dos estudos que relacionam hiperuricemia à incidência de doença renal crônica.....	45
Tabela 3 – Características dos estudos que relacionam hiperuricemia à progressão de doença renal crônica.....	47
Tabela 4 – Análise descritiva das variáveis na linha de base para toda a amostra e por categoria da DRC	52
Tabela 5 – Análise descritiva das variáveis na linha de base para indivíduos com AU acima e abaixo da mediana da amostra (6,8mg/dL) e porcentagem de indivíduos que apresentaram progressão rápida	56
Tabela 6 – Análise descritiva das variáveis na linha de base para indivíduos com declínio da TFGe maior e menor que 5mL/min/ano	59
Tabela 7 – Modelo de regressão linear para declínio da TFGe	61
Tabela 8 – Modelo de regressão linear generalizado para análise do impacto de variáveis no declínio da TFGe. O tempo de acompanhamento foi definido como variável <i>offset</i>	61
Tabela 9 – Modelo de regressão de Poisson para análise longitudinal do impacto de variáveis na progressão rápida da DRC (ajustado para tempo de acompanhamento)	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AU	Ácido úrico
BRA	Bloqueador de receptor da angiotensina
CR	Creatinina
CV	Cardiovascular
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
DRC	Doença renal crônica
ECR	Estudo controlado randomizado
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HR	<i>Hazard ratio</i>
I/DRC	Incidência de DRC
IC	Intervalo de confiança
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IMC	Índice de massa corpórea
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LP	Estudo longitudinal prospectivo
LR	Estudo longitudinal retrospectivo
M	Metanálise
ND	Não descrito
OR	Razão de chance
P/DRC	Progressão de DRC
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
RAC	Relação albumina/creatinina
RR	Risco relativo
TFG	Taxa de filtração glomerular

TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TRS	Terapia renal substitutiva
T	Estudo transversal
TX	Transplante

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	19
2.2 ÁCIDO ÚRICO E SEU METABOLISMO.....	22
2.3 HIPERURICEMIA	26
2.4 TRATAMENTO DA HIPERURICEMIA ASSINTOMÁTICA.....	28
3 CENTRO HIPERDIA MINAS	29
4 OBJETIVOS	31
4.1 OBJETIVO GERAL.....	31
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
5 MÉTODOS	32
5.1 PRIMEIRA ETAPA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	32
5.1.1 Processo de elaboração da revisão sistemática	32
5.2 SEGUNDA ETAPA: ANÁLISE DO BANCO DE DADOS DO CENTRO HIPERDIA MINAS (CHDM/JF).....	33
5.2.1 Amostra.....	33
5.2.2 Análise estatística.....	34
6 RESULTADOS	35
6.1 PRIMEIRA ETAPA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	35
6.2 SEGUNDA ETAPA: ANÁLISE DO BANCO DE DADOS DO HIPERDIA/JUIZ DE FORA	51
7 DISCUSSÃO	62
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
9 CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS	69
ANEXO I	75
ANEXO II	77

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é reconhecida como uma doença de grande impacto na saúde pública em todo o mundo (LEVEY et al., 2007) devido às suas altas taxas de morbimortalidade e às suas crescentes incidência e prevalência (CHANG et al., 2010; SEDAGHAT et al., 2013).

O tratamento da DRC baseia-se na abordagem dos seus fatores de risco, sendo alguns deles classicamente conhecidos, como a hipertensão arterial (HAS), o diabetes mellitus (DM) e a proteinúria. A intervenção médica nesses pilares, entretanto, não tem sido suficiente para reduzir o impacto da DRC (CHANG et al., 2010).

Dessa maneira, torna-se importante que fatores de risco ainda desconhecidos sejam identificados, de forma a aumentar as possibilidades de prevenção e tratamento da doença (CHANG et al., 2010; SEDAGHAT et al., 2013). Um dos fatores de risco propostos nas últimas décadas é a hiperuricemia (HSU et al., 2009).

A hiperuricemia é comumente observada em pacientes com DRC (SEZER et al., 2014) e está relacionada a três condições clássicas: 1) acúmulo sérico fisiológico de ácido úrico (AU), devido ao declínio da sua taxa de excreção, proporcionalmente à redução da taxa de filtração glomerular (TFG); 2) participação na patogênese das principais doenças de base da DRC, a HAS e o DM (MADERO et al., 2009; ZOPPINI et al., 2011); 3) precipitação de cristais de urato e seu acúmulo nos túbulos e interstício renais, classicamente conhecidos como nefropatia gotosa (JOHNSON et al., 2013).

Embora os elevados níveis séricos de AU estejam associados à DRC, não está claro se a hiperuricemia seria apenas um marcador de redução da TFG ou se ela teria papel causal no desenvolvimento da referida doença (SEDAGHAT et al., 2013).

A hipótese de uma relação de causalidade entre hiperuricemia e patogênese da DRC surgiu a partir de trabalhos experimentais que mostraram que ratos submetidos a elevados níveis de AU desenvolvem alterações histopatológicas potencialmente indutoras de DRC, como o estresse oxidativo e a disfunção endotelial, com consequente desenvolvimento de hipertensão sistêmica e glomerular, associadas ao aumento da resistência vascular renal e redução do fluxo sanguíneo local (SANCHEZ-LOZADA et al., 2008); a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com desenvolvimento de arterioesclerose de arteríola aferente e hipertrofia glomerular, além de glomeruloesclerose e doença intersticial renal (MAZZALI et al., 2001; NAKAGAWA et al., 2003).

Mais recentemente, estudos epidemiológicos foram realizados com o objetivo de avaliar o impacto da hiperuricemia como causa e fator de progressão da DRC em humanos, porém seus resultados são conflitantes (KAMEI et al., 2014). Além deles, estudos de intervenção que avaliaram o impacto de medicações hipouricemiantes na evolução da DRC sugerem, mas não confirmam, o benefício do seu uso (GOICOECHEA et al., 2015; SEZER et al., 2014; SIU et al., 2006).

Portanto, o papel do AU na gênese e na progressão da DRC permanece em questionamento, o que motivou a realização de uma revisão sistemática da literatura a respeito do tema e a avaliação do impacto da hiperuricemia em base populacional de doentes renais crônicos atendidos no ambulatório de DRC do Centro Hiperdia Minas (CHDM/JF).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

O termo doença renal crônica foi definido, em 2002, pelo *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification* (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2003), como:

“Lesão renal por ≥ 3 meses, definida por alterações estruturais ou funcionais dos rins, com ou sem declínio da taxa de filtração glomerular, manifestada por anormalidades patológicas ou por marcadores de lesão renal, incluindo alterações na composição do sangue ou da urina ou alterações em exames de imagem;
TFG $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ por ≥ 3 meses, com ou sem lesão renal”

Em 2012, a *National Kidney Foundation*, grupo responsável pela publicação do *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification*, revisou os conceitos e orientações a respeito da DRC, o que deu origem ao *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP, 2013). O KDIGO descreveu a definição atualmente utilizada de DRC como:

“alterações da função ou estrutura renal, presentes por > 3 meses, com implicações para a saúde”

O KDIGO recomenda que a taxa de filtração glomerular (TFG) seja estimada pela fórmula CKD-EPI, que foi desenvolvida pelo grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) e apresentada e publicada em 2009 (LEVEY et al., 2009). A fórmula CKD-EPI é expressa pela seguinte equação: $\text{TFG} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}} \times 1.018$ [para sexo feminino] _ 1.159 [para sexo masculino], onde Scr é a creatinina sérica, κ é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens, α é -0.329 para mulheres e -0.411 para homens, min significa o mínimo entre Scr/ κ ou 1 e máximo indica o máximo entre Scr/ κ ou 1.

O KDIGO recomenda, também, que o estadiamento da DRC seja realizado baseado na causa da DRC, na categoria da TFG e na categoria da albuminúria (Tabela 1).

Tabela 1 – Estadiamento da doença renal crônica, baseado na TFG e na proteinúria, proposto pelo KDIGO.

Categorias da DRC	Taxa de filtração glomerular (mL/min/1,73m ²)	Proteinúria (RAC) (mg/g)
1	≥ 90	
2	60-89	< 30
3a	45-59	
3b	30-44	>30
4	15-29	
5	<15	

Fonte: Modificado de LEVEY et al, 2011.

Legenda: RAC - Relação albumina/creatinina

O desenvolvimento das diretrizes acima citadas e das respectivas definições e estadiamento da DRC foi motivado pela necessidade de padronização do seu manejo, desde que se percebeu que essa doença vinha sendo subdiagnosticada e, conseqüentemente, abordada de forma inadequada (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2003).

Atualmente, sabe-se que a incidência e a prevalência da DRC estão aumentando em todo o mundo (LEVIN et al., 2017; SEDAGHAT et al., 2013). A prevalência estimada para populações ocidentais e orientais é de 10,8 a 14,8% da população (ZHANG et al., 2012) (CHEN et al., 2008; SARAN et al., 2017).

Dados dos Estados Unidos servem de referência a respeito da prevalência da DRC, em função da expressiva população desse país e da robustez das pesquisas realizadas. Segundo o 2016 *USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States*, último censo

americano, que compilou dados de 2011 a 2014, a prevalência de DRC continua aumentando. Atualmente, 14,8% da população americana avaliada apresenta DRC, com percentual maior de pessoas na categoria 3 (SARAN et al., 2017).

O Brasil não possui sistema robusto de informações a respeito da epidemiologia da doença renal (PICCOLLI et al, 2017). No Brasil, dentre 2.467.812 pacientes com HAS e/ou DM cadastrados no programa Hiperdia do Ministério da Saúde em 29 de março de 2004, a frequência de DRC era de 6,63% (175.227 casos) (ROMAO JUNIOR, 2004).

Alguns estudos populacionais pequenos mais recentes indicam que a prevalência da DRC no Brasil varia entre 10,6% e 17,6% (PEREIRA et al, 2016; ALVES et al., 2017).

Um único estudo brasileiro avaliou a prevalência dessa doença levando-se em consideração a TFG e os níveis de albuminúria e encontrou 11,4% de doentes com DRC em uma população caucasiana do sul do país, aleatoriamente selecionada (PICCOLLI et al, 2017).

A DRC tornou-se um grave problema para o sistema público, não apenas devido ao impacto na saúde, mas também em função dos altos custos gerados para a economia, em todo o mundo.

O Medicare, sistema de saúde americano para beneficiários com idade igual ou superior a 65 anos, declarou despesa com a DRC superior a 50 bilhões de dólares em 2014, o que representa 20% de todos os gastos para essa faixa etária. Para doentes com idade inferior a 65 anos, os gastos ultrapassaram 8 bilhões de dólares em 2014, o que corresponde a 44% dos gastos gerais para essa população.

Além do impacto econômico, a DRC tem chamado a atenção pelos seus desfechos clínicos desfavoráveis e seu impacto negativo na produtividade dos doentes (COUSER et al., 2011). A doença está relacionada a pior qualidade de vida e redução da expectativa de vida para todas as idades (LEVIN et al., 2017).

Do ponto de vista clínico, o controle da progressão da DRC e dos desfechos por ela gerados ocorre através da intervenção em seus fatores causais. Na ausência de terapia curativa para essa doença, é importante propor intervenções terapêuticas que possam, de fato, ser efetivas em reduzir a velocidade de progressão da mesma (JALAL et al., 2013).

A DRC é, na verdade, uma síndrome causada por múltiplas doenças, sendo as mais frequentes, a HAS, o DM, as glomerulopatias e a doença renal policística do adulto. Entretanto, até a presente data, o conhecimento disponível sobre as causas e mecanismos de perda da função renal e os tratamentos disponíveis ainda se mostram insuficientes para reduzir o seu impacto e retardar satisfatoriamente a sua progressão (LEVIN et al., 2017).

Por esse motivo, torna-se necessária a identificação de fatores de risco ocultos, de forma que possam ser tratados e, conseqüentemente, permitir a atenuação da progressão da DRC na população.

Nesse cenário, a hiperuricemia, ou seja, o acúmulo de níveis séricos de AU acima dos níveis de normalidade, vem sendo estudada como possível causa de DRC e também como fator de risco para sua progressão.

2.2 ÁCIDO ÚRICO E SEU METABOLISMO

O AU é o produto final do metabolismo das purinas em humanos (GLANTZOUNIS et al., 2005). É um composto à base de carbono ($C_5H_4N_4O_3$; 2,6,8-trioxipurina), metabolizado no fígado a partir de ácidos nucleicos advindos da dieta e do metabolismo endógeno das purinas (MALLAT et al., 2016). No plasma, em pH fisiológico, apresenta-se em forma de urato (MANDAL; MOUNT, 2015), sendo dois terços excretados pelos rins e um terço pelos intestinos (ROCH-RAMEL; GUIBAN, 1999).

Os ácidos nucleicos são os precursores das purinas adenina e guanina. Ambas sofrem uma cascata de reações bioquímicas fisiológicas, catalisadas pela enzima xantina oxidase, resultando em hipoxantina e xantina e, em última instância, em urato. As etapas da produção do urato estão pormenorizadas na Figura 1 (MANDAL; MOUNT, 2015).

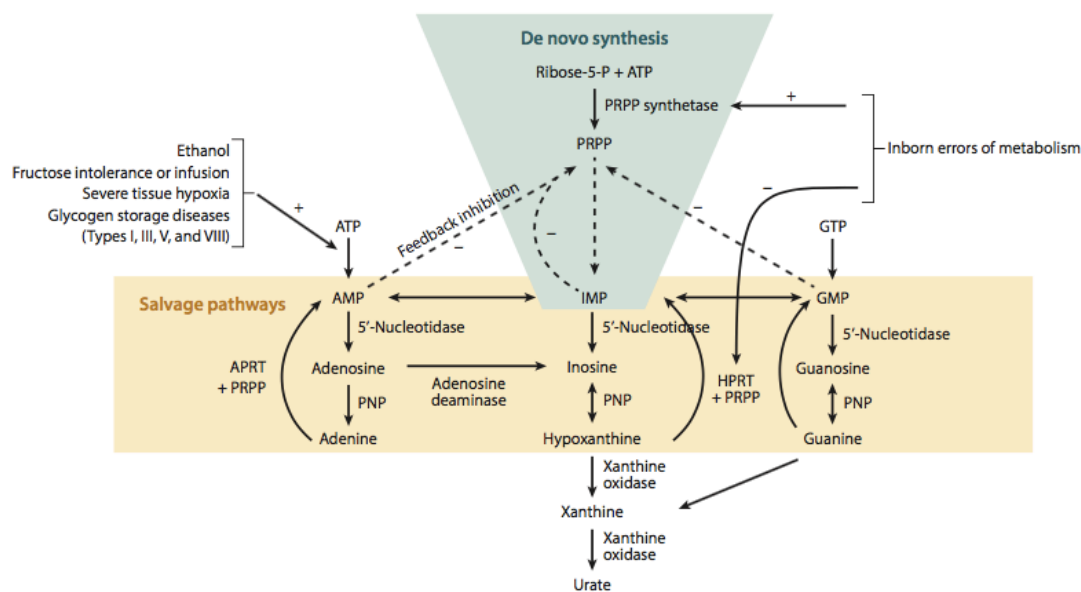


Figura 1 – Etapas da produção do urato: 1) A ressíntese inicia-se com o 5-fosforibosil 1-pirofosfato (PRPP), que é produzido pela adição de outro grupo fosfato a partir do trifosfato de adenosina (ATP) ao açúcar chamado ribose-5-fosfato (ribose-5-P). Essa etapa é realizada pela família das enzimas sintetase PRPP. 2) As bases de purina derivadas de ácidos nucleicos teciduais são reutilizadas através da via de resgate. A enzima fosforibosiltransferase hipoxantina-guanina (HPRT) transforma hipoxantina em monofosfato de inosina (IMP) e guanina em guanina monofosfato (GMP). Apenas uma pequena quantidade de pacientes com superprodução de urato tem erros inatos do metabolismo confirmados, com a superatividade da PRS e a deficiência de HPRT. Além disso, condições associadas à degradação de ATP levam ao acúmulo de difosfato de adenosina e monofosfato de adenosina (AMP), que podem ser rapidamente degradados em AU. (O sinal (+) significa estimulação; o sinal (-) indica a inibição. Outras abreviações: APRT: adenina fosforibosiltransferase; GTP: trifosfato de guanina; PNP: nucleotídeo fosforilase de purina) (Adaptado de MANDAL e MOUNT, 2015).

Em adultos saudáveis, os níveis médios de concentração sérica do AU se aproximam do limite de solubilidade do mesmo, ou seja, 6,8 mg/dL. A partir deste nível, ocorre formação de cristais de urato monossódico (MAIUOLO et al., 2016).

Habitualmente, as mulheres cursam com níveis séricos inferiores aos dos homens. Segundo Maiuolo *et al*, os intervalos de referência normal para o AU sérico nos sexos feminino e masculino são de 1,5 a 6,0 mg/dL e de 2,5 a 7,0 mg/dL, respectivamente (MAIUOLO et al., 2016).

Cerca de um terço dos níveis de AU é degradado pela microbiota dos intestinos, processo este conhecido como uricolise intestinal (BOBULESCU; MOE, 2012). Os dois terços restantes são eliminados pelos rins, conforme esquematizado na Figura 2 (JALAL et al., 2013).

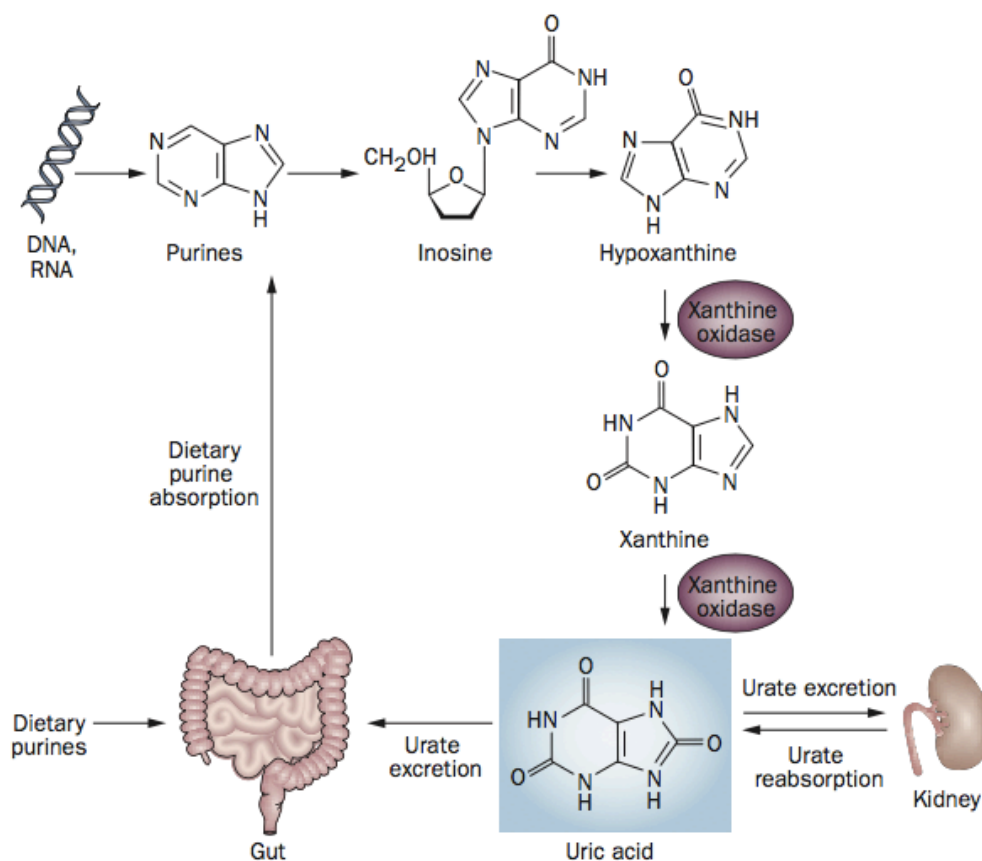


Figura 2 - Bioquímica do AU e sua homeostase. As purinas são absorvidas pela dieta através do intestino e sintetizadas no organismo e/ou derivadas da degradação do DNA e RNA endógenos. Elas são oxidadas pela xantina oxidase. O AU é o principal produto final do metabolismo da purina em seres humanos. A maior parte do AU é excretada pelo rim na forma de urato e, o restante, pelas fezes. Uma quantidade substancial de AU é reabsorvida no túbulo proximal do rim (Adaptado de ROCK et al., 2013)

A dinâmica renal do metabolismo do AU acontece no túbulo proximal. O segmento S1 do túbulo proximal é responsável pela reabsorção do AU, através de transportadores que o trocam por ânions intracelulares. No segmento S2, o AU é secretado e, em porções mais distais do túbulo ocorre a reabsorção pós-secretória. O resultado final é a eliminação de cerca de 10% do AU filtrado (MAIUOLO et al., 2016).

Em uma ótica pormenorizada, o urato é transportado dos capilares sanguíneos peritubulares para as células dos túbulos proximais através dos transportadores OAT1 e OAT3, localizados na membrana basolateral. Posteriormente, é secretado do espaço intra-celular para a luz tubular, através dos carreadores SLC17A1 e SLC17A3, proteína 4 e ATP-binding cassette G2, localizados

na membrana luminal. A reabsorção, da luz tubular novamente para o interior das células, é mediada pelo transportadores urato 1, OAT4 e OAT10, localizados na membrana luminal. Do interior da célula, de volta aos capilares peritubulares, o transporte é feito através do transportador de glicose 9, localizado na membrana basolateral. (BORGHI et al., 2014)

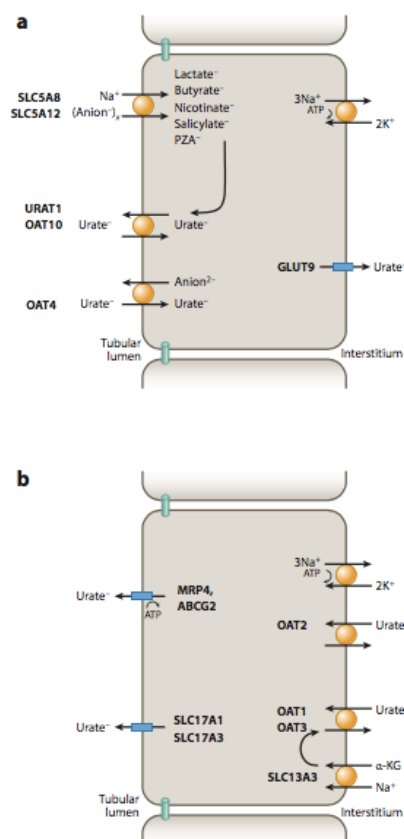


Figura 3 – Excreção tubular e reabsorção renal de AU. Vias de transporte do urato nas células dos túbulos proximais. (a) Reabsorção de urato: O transporte de ânions dependentes de Na^+ pelo SLC5A8 e SLC5A12 aumenta as concentrações intracelulares de ânions que se permutam com urato luminal (URAT1/OAT10). OAT4 permuta o urato com ânions divalentes. GLUT9 é a via de saída para o urato na membrana basolateral. (PZA indica pirazinoato). (b) Secreção de urato: O urato entra na célula pela membrana basolateral pela via de permuta com o α -cetoglutarato (α -KG), mediada por OAT1 e OAT3 ou em troca de ânions desconhecidos via OAT2. Na membrana apical, o urato é secretado através de MRP4, ABCG2, NPT1 e/ou NPT4 (Adaptado de MANDAL e MOUNT, 2015).

O AU tem efeitos benéficos ao organismo, que somente foram descritos a partir da década de 1990 (BORGHI et al., 2014), especialmente como um elemento antioxidante natural (JOHNSON et al., 2003). Quimicamente, é considerado um agente redutor responsável por quase

metade da proteção sérica antioxidativa no organismo. Baixas concentrações de AU previnem a inativação oxidativa de enzimas endoteliais como a cicloxigenase e a enzima conversora de angiotensina e contribuem também para a preservação da produção do óxido nítrico, elemento estratégico para a vasodilatação endotelial (ROCK; KATAOKA; LAI, 2013).

A dinâmica muda quando os níveis séricos de AU aumentam além dos níveis de normalidade, situação esta conhecida como hiperuricemia (BORGHI et al., 2014).

2.3 HIPERURICEMIA

Não há consenso na literatura sobre o conceito de hiperuricemia. As definições utilizadas variam de acordo com o aspecto a ser considerado: valor de normalidade laboratorial, níveis séricos associados a doenças ou valores de relevância patofisiológica (STAMP; DALBETH, 2017).

Uma definição aceitável e bastante utilizada é a de que a hiperuricemia é o acúmulo sérico de AU acima do seu nível máximo de solubilidade na água, ou seja, 6,8 mg/dL (JALAL et al., 2013).

A hiperuricemia se estabelece devido à produção aumentada do AU, secreção reduzida ou ambos (JALAL et al., 2013). O acúmulo do AU acima dos valores de normalidade pode ocorrer como resultante de fatores que aumentam sua concentração (consumo de dieta rica em proteínas e em álcool, defeitos enzimáticos do metabolismo das purinas, alto *turnover* celular) ou devido à alteração na sua excreção renal (redução da filtração glomerular ou aumento da absorção tubular) (JOHNSON et al., 2003).

Até meados do século XX, acreditava-se que a hiperuricemia induzia doença renal em pacientes com gota através da deposição de cristais de urato nos túbulos e interstício renais, condição esta que ficou conhecida como nefropatia gotosa (JOHNSON et al., 2013).

Estudos posteriores evidenciaram, porém, que a deposição dos cristais de urato não era responsável pela perda de função renal encontrada nesses pacientes e que, por outro lado, muitos indivíduos com disfunção renal relacionada à hiperuricemia não apresentavam deposição de

cristais à avaliação histopatológica renal. Esses achados motivaram novo interesse pelo elo entre hiperuricemia e DRC e o conceito de “nefropatia gotosa” foi abandonado (JOHNSON et al., 2013).

Estudos experimentais que induziram hiperuricemia em animais foram determinantes para comprovar importantes alterações renais funcionais e estruturais causadas pelo AU (TALAAT; EL-SHEIKH, 2007). Dentre as alterações funcionais, destacam-se indução de estresse oxidativo, com consequente disfunção endotelial e desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica e hipertensão glomerular secundária à redução do fluxo sanguíneo renal e aumento da resistência vascular renal (SÁNCHEZ-LOZADA et al., 2005; (SÁNCHEZ-LOZADA et al., 2008); ativação do sistema renina-angiotensina, com arterioesclerose da arteríola aferente e hipertrofia glomerular (NAKAGAWA et al., 2002), além de doença intersticial e glomeruloesclerose (MAZZALI et al., 2001; NAKAGAWA et al., 2003); estado inflamatório sistêmico (JOHNSON et al., 2003) e intra-renal (KANG et al., 2005). As alterações estruturais incluem aumento precoce da peso renal, devido à hipertrofia glomerular (NAKAGAWA et al., 2003), arteriopatía, infiltrado inflamatório intersticial e fibrose (MAZZALI et al., 2001).

De posse dos conhecimentos a respeito das alterações histológicas e hemodinâmicas induzidas pela hiperuricemia em animais, estudos populacionais foram realizados no intuito de avaliar o impacto da hiperuricemia assintomática na patogênese e progressão da DRC em humanos.

Estudos realizados em base populacional de indivíduos com função renal normal mostram que a presença de hiperuricemia é fator de risco independente para incidência de DRC (LI et al., 2014; OBERMAYR et al., 2008; WEINER et al., 2008). Em uma metanálise que compilou onze estudos epidemiológicos, Li et al. mostraram que a hiperuricemia está associada a um risco aumentado de desenvolver DRC (LI et al., 2014).

Por outro lado, avaliar o impacto da hiperuricemia em indivíduos com DRC instalada é tarefa bastante complexa, uma vez que a maior parte da excreção do AU se dá por via renal e, portanto, a redução da taxa de filtração glomerular inevitavelmente se acompanha de elevação dos níveis séricos de AU (JOHNSON et al., 2013). Estudos que avaliaram o papel da hiperuricemia na progressão da DRC diferem em relação aos resultados encontrados. Alguns deles mostram que a hiperuricemia é achado frequente na DRC, mas não exerce efeito causal sobre a função renal (MADERO et al., 2009; MIYAOKA et al., 2013). Em contra-partida, outros mostram que a hiperuricemia impacta de forma independente na progressão da doença renal (ISEKI, KUNITOSHI; ISEKI; KINJO, 2013; KAMEI et al., 2014).

2.4 TRATAMENTO DA HIPERURICEMIA ASSINTOMÁTICA

Diferentes medicamentos estão disponíveis para tratamento da hiperuricemia, quando indicado.

Os inibidores da xantina oxidase são os medicamentos de escolha para o tratamento da hiperuricemia devido à sua ação tanto nos casos em que esta resulta de produção excessiva de AU, quanto naqueles casos em que há redução da secreção (JALAL et al., 2013). Os principais representantes dessa classe de medicamentos são o alopurinol e o febuxostat.

O alopurinol reduz os níveis séricos de AU por meio da inibição da enzima xantina oxidase (SIU et al., 2006). O febuxostat é um inibidor não seletivo e uma alternativa farmacológica quando há intolerância ao uso do alopurinol (JALAL et al., 2013).

Em estudos experimentais que induziram hiperuricemia em ratos, o tratamento com alopurinol regrediu as alterações histológicas renais provocadas pelo AU como, por exemplo, a hipertrofia glomerular (NAKAGAWA et al., 2003; SÁNCHEZ-LOZADA et al., 2005).

Estudos controlados randomizados foram realizados em pacientes com DRC e hiperuricemia, comparando-se o impacto do tratamento com alopurinol na função renal.

Siu *et al* realizaram um estudo com cinquenta e quatro pacientes hiperuricêmicos e com DRC categoria 3, e mostraram que o grupo tratado com alopurinol, ao final do estudo, não apresentou alteração significativa da creatinina, enquanto no grupo controle foi observada importante redução da função renal (SIU et al., 2006).

Em outro estudo controlado randomizado, Goicoechea *et al* avaliaram o impacto do tratamento da hiperuricemia com alopurinol em um grupo de 113 indivíduos com DRC categoria 3. O grupo tratado apresentou menor perda de taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), além de risco 68% menor de eventos renais (início de terapia renal substitutiva (TRS) e/ou duplicação de creatinina sérica e/ou declínio da TFGe $\geq 50\%$) (GOICOECHEA et al., 2015).

3 CENTRO HIPERDIA MINAS

A Rede Hiperdia Minas, atualmente denominada Centro Estadual de Assistência Especializada, foi criada no estado de Minas Gerais, no ano de 2009, com objetivo de introduzir intervenções capazes de reduzir a morbimortalidade causada por doenças crônicas de importante prevalência na população, como a HAS, o DM e a DRC. Tornou-se uma rede de atenção prioritária à saúde em Minas Gerais, com o intuito de garantir assistência especializada e multiprofissional aos usuários do sistema único de saúde a, contribuindo assim para a redução dos indicadores de morbimortalidade dessas doenças (ALVES JUNIOR, 2011).

Originalmente, os Centros Hiperdia Minas de atenção secundária, modelados e financiados pela Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Minas Gerais (SES/MG), possuíam quatro objetivos principais: prestar assistência especializada aos usuários com HAS, DM e DRC a partir de critérios de gravidade; supervisionar a atenção prestada pelo nível primário de assistência à saúde; promover educação permanente aos profissionais de saúde envolvidos na atenção à saúde e fomentar pesquisas científicas e operacionais em HAS, DM e DRC (JUNIOR, 2011).

O encaminhamento dos pacientes com HAS, DM e DRC, da atenção básica de saúde para o Centro HIPERDIA, segue alguns critérios bem definidos:

- 1) Doentes com HAS: falta de resposta ao uso concomitante de três ou mais medicações anti-hipertensivas prescritas, em doses farmacologicamente eficazes ou nos casos de HAS associada à lesão de órgãos alvo ou suspeita de hipertensão arterial secundária;
- 2) Doentes com DM: DM tipo 1 ou tipo 2 com uso de insulina sem atingir controle metabólico adequado ou que estejam utilizando doses máximas de hipoglicemiantes orais sem atingir as metas glicêmicas desejadas e sem que a insulinização tenha sido possível na atenção primária; ou DM tipo 2 recém-diagnosticado, com indicação de insulinização e que não possa ser realizada na atenção primária à saúde;
- 3) Doença renal crônica: DRC com evolução caracterizada por perda anual da filtração glomerular estimada $> 5\text{mL}/\text{min}/\text{ano}$ ou proteinúria $> 1,0\text{ g}/\text{dia}$ ou proteinúria $< 1,0\text{ g}/\text{dia}$ na presença de hematúria; DRC nos estágios 3b (secundária à HAS e/ou DM), 4 e 5 ou

1, 2 e 3, com uma ou mais das alterações anteriores; indivíduos que apresentem aumento abrupto superior a 30% da creatinina sérica ou diminuição de 25% da TFG_e, ao iniciarem alguma medicação bloqueadora do eixo renina-angiotensina-aldosterona (IMEPEN, 2012).

Na cidade mineira de Juiz de Fora, o Centro Hipertensão Minas (CHDM/JF) foi inaugurado em maio de 2010, através de um convênio firmado entre a SES/MG e a Fundação Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (FUNDAÇÃO IMEPEN), executora do programa.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto da hiperuricemia na taxa de filtração glomerular.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Revisar, sistematicamente, a literatura no que diz respeito aos conhecimentos científicos atuais sobre o impacto dos níveis séricos de ácido úrico na incidência e progressão de doença renal crônica.

2. Analisar a relação entre os níveis séricos de ácido úrico e a taxa de filtração glomerular em uma população de doentes renais crônicos atendida no ambulatório do Centro Hiperdia Minas/Juiz de Fora.

5 MÉTODOS

Este estudo foi dividido em duas etapas. A primeira etapa consistiu na realização de uma revisão sistemática da literatura, com o intuito de identificar e avaliar os dados publicados a respeito da relação entre hiperuricemia e incidência e progressão de DRC, em populações semelhantes àquela estudada na segunda fase do presente estudo.

A segunda etapa consistiu em um estudo longitudinal prospectivo de avaliação do banco de dados do Centro Hipertensão Minas (CHDM/JF) em relação ao impacto dos níveis séricos de AU na progressão da DRC.

5.1 PRIMEIRA ETAPA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

A revisão sistemática foi realizada visando verificar o conhecimento científico corrente a respeito da relação entre níveis séricos de AU e seu impacto na função renal em populações de indivíduos com HAS e/ou DM, com e sem alteração da função renal.

5.1.1 Processo de elaboração da revisão sistemática

O processo de realização da revisão sistemática observou os critérios de *moose checklist* para garantir a qualidade do estudo.

Foram utilizados dois grandes bancos de dados, Pubmed e Lilacs, por se entender serem essas as principais bases de dados acessadas por pesquisadores brasileiros.

As combinações de palavras-chave usadas foram: *chronic renal insufficiency* (MeSH de "*chronic kidney disease*") AND *hyperuricemia* AND *uric acid*, no Pubmed; e doença renal crônica AND hiperuricemia AND ácido úrico, no Lilacs.

Optou-se por restringir a pesquisa aos estudos publicados no período entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2016.

Os títulos e resumos foram lidos e avaliados, com base nos critérios de inclusão e exclusão abaixo descritos, por dois pesquisadores (AL e FC), de forma independente.

Foram considerados critérios de inclusão: 1) população de pacientes com função renal normal e/ou com DRC em tratamento conservador; 2) nefropatia secundária à HAS e/ou a DM; 3) incidência e/ou progressão de doença renal como desfechos clínicos; 4) língua inglesa, portuguesa ou espanhola.

Foram considerados critérios de exclusão: 1) estudos experimentais em animais; 2) estudos de avaliação de eficácia de medicamento experimental; 3) revisões narrativas.

Os estudos selecionados foram apresentados segundo o país que compõem a amostra, o tamanho da amostra, o tipo de desenho, a descrição da população alvo (grupos), o critério de hiperuricemia utilizado, a definição de DRC utilizada, o desfecho avaliado, os efeitos estimados (*Odds Ratio*, Razão de Incidência ou Risco Relativo) e as conclusões.

5.2 SEGUNDA ETAPA: ANÁLISE DO BANCO DE DADOS DO CENTRO HIPERDIA MINAS (CHDM/JF)

Foi realizado um estudo longitudinal retrospectivo de base histórica, com avaliação dos registros clínicos e laboratoriais de pacientes com DRC, a partir do banco de dados eletrônico do ambulatório de DRC do Centro Hiperdia Minas/Juiz de Fora (CHDM/JF).

O banco de dados eletrônico utilizado está alocado em servidor próprio, em uma rede interna com acesso restrito para as áreas de atendimento. As informações são inseridas pelos médicos, enfermeiros e demais profissionais envolvidos no processo. Em estudo anterior, a consistência e validade dos dados registrados foram verificadas e o banco de dados foi devidamente validado.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário – Universidade Federal de Juiz de Fora consentiu a avaliação dos dados através do Parecer: 203/2011, Protocolo: 089-420-2011, CAAE: 0173.0.180;420-11.

Por se tratar de um estudo de registro de dados, não houve necessidade de utilização de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

5.2.1 Amostra

O critério para inclusão de um usuário no banco de dados do CHDM/JF é o encaminhamento do paciente pela atenção primária de saúde dos municípios da área de abrangência, segundo a linha guia da Secretaria de Saúde do estado de Minas Gerais. As informações demográficas referentes aos usuários são levantadas na admissão e as demais variáveis são coletadas nos atendimentos.

Neste estudo, foram avaliados os dados de registro dos pacientes atendidos no ambulatório de DRC do CHDM/JF. Os seguintes critérios de inclusão justificam a admissão dos pacientes neste ambulatório: DRC com evolução caracterizada por perda anual da filtração glomerular estimada $> 5\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2/\text{ano}$ ou proteinúria $>1,0\text{ g}/\text{dia}$ ou proteinúria $<1,0\text{ g}/\text{dia}$ na presença de hematuria; DRC nos estágios 3b (secundária à HAS e/ou DM), 4 e 5 ou 1, 2 e 3, com uma ou mais das alterações anteriores; indivíduos que apresentem aumento abrupto superior a 30% da creatinina sérica ou diminuição de 25% da TFG_e, ao iniciarem alguma medicação bloqueadora do eixo renina-angiotensina-aldosterona (IMEPEN, 2012).

Foram incluídos na amostra do presente estudo os pacientes com idade superior a 18 anos, com diagnóstico de DRC confirmado, incidentes no período de 2010 a 2012, que possuíam registro de três ou mais atendimentos médicos no ambulatório de DRC e que foram acompanhados até o final de 2014. Foram incluídos, portanto, 788 pacientes, os quais apresentam essas condições estabelecidas.

As seguintes variáveis foram avaliadas: demográficas - sexo, idade, cor, cidade de origem, escolaridade, renda, tabagismo, etilismo; clínicas - pressão arterial, peso, altura, índice de massa corporal (IMC); laboratoriais - creatinina sérica, taxa de filtração glomerular estimada, glicemia de jejum, triglicérides, hemoglobina, hemoglobina glicada, colesterol total, HDL e LDL, cálcio total, fósforo e potássio; medicações - inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), betabloqueadores, estatina, ácido acetilsalicílico (AAS), diuréticos, insulina, biguanida, sulfoniluréia e fibrato; outras variáveis - tempo de acompanhamento e número de consultas.

Para avaliação da TFG a partir da dosagem de creatinina sérica foi utilizada a fórmula CKD-EPI, conforme recomendação do KDIGO (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP, 2013).

5.2.2 Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada através do programa *SPSS Statistics* versão 21.

Foram realizadas análises descritivas (média, mediana, percentual, desvio padrão); Teste qui-quadrado e Teste t para comparações categóricas e numéricas, respectivamente; modelo de regressão linear para análise do impacto de variáveis no declínio da taxa de filtração glomerular; modelo de regressão de Poisson para análise longitudinal de progressão da função renal, ajustado para tempo de acompanhamento em anos (*offset*), que fornece a razão de incidência para o desfecho principal e modelos lineares generalizados equivalentes à regressão múltipla linear, com e sem *offset*. O ajuste pelo *offset*, que define o coeficiente desta variável como 1, padroniza os efeitos para variações anuais das variáveis explicativas.

O desfecho principal, avaliado pelo modelo de Poisson, foi a progressão rápida da DRC, definida como declínio da TFGe $> 5\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2/\text{ano}$.

6 RESULTADOS

6.1 PRIMEIRA ETAPA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Os resultados e a discussão da primeira etapa do presente estudo serão apresentados em forma de artigo, intitulado “Impacto da hiperuricemia na incidência e progressão da doença renal crônica: revisão sistemática”.

A versão em inglês deste artigo foi submetido ao *Brazilian Journal of Nephrology* e está apresentada no ANEXO II.

Impacto da hiperuricemia na incidência e progressão da doença renal crônica: revisão sistemática

Ana Luisa Silveira Vieira¹, Marcus Gomes Bastos¹, Fernando Antonio Basile Colugnati¹

¹ Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (NIEPEN), Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

Introdução: Hiperuricemia é um achado frequente em pacientes com doença renal crônica (DRC). A literatura é controversa sobre a relação de causalidade entre hiperuricemia assintomática e DRC.

Objetivo: Avaliar o impacto da hiperuricemia na incidência e progressão da DRC em indivíduos hipertensos e/ou diabéticos, através de revisão sistemática da literatura.

Métodos: Revisão sistemática da literatura por meio dos bancos de dados Pubmed e Lilacs. Utilizou-se a seguinte combinação de palavras-chave: *chronic renal insufficiency* AND *hyperuricemia* AND *uric acid*. Foram encontrados cento e oitenta estudos que envolveram humanos, publicados entre janeiro de 2005 e dezembro de 2016. Os resumos dos artigos foram avaliados por dois pesquisadores, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Vinte e dois artigos reuniram os critérios necessários para inclusão nesta revisão sistemática.

Resultados: Dos vinte e dois estudos analisados, treze avaliaram incidência e onze avaliaram progressão da DRC (aumento de creatinina, variação de ritmo de filtração glomerular, início de terapia renal substitutiva) e dois avaliaram ambos os desfechos. Treze eram do tipo longitudinal, onze prospectivos e dois retrospectivos. Os artigos que avaliaram incidência de DRC apontaram relação positiva com hiperuricemia. Uma metanálise avaliou impacto da hiperuricemia na incidência de DRC em 190.718 indivíduos e encontrou relação causal independente. Em relação à progressão da DRC, os estudos longitudinais apresentam resultados conflitantes. Foram identificados três estudos randomizados controlados, com um grupo tratado com alopurinol comparado ao grupo controle, todos com indicação de melhora dos desfechos renais no grupo tratado.

Conclusão: Esta revisão sistemática sugere que a hiperuricemia se relaciona de forma independente com a incidência de DRC; contudo, seu papel na progressão da doença ainda necessita ser melhor estudado.

Palavras-chave: chronic renal insufficiency; hyperuricemia; uric acid; alopurinol

ABSTRACT

Introduction: Hyperuricemia occurs frequently in patients with chronic kidney disease (CKD). There is no consensus in the literature regarding the causal relationship between asymptomatic hyperuricemia and CKD.

Objective: To evaluate the impact of hyperuricemia on the incidence and progression of CKD in hypertensive and/or diabetic individuals, a systematic review of the literature was conducted.

Methods: This systematic review utilized Pubmed and Lilacs databases. The following keywords were used: *chronic renal insufficiency AND hyperuricemia AND uric acid*. One hundred and eighty studies involving human subjects published between January 2005 and December 2016 were identified. The abstracts of the articles were evaluated by two researchers according to the established inclusion and exclusion criteria.

Results: Twenty-two studies met the criteria for inclusion. Of them, 13 evaluated the incidence of CKD, and 11 evaluated its progression (increase in creatinine levels, variation of glomerular filtration rate (GFR), and initiation of renal replacement therapy); two evaluated both outcomes. Of these studies, 13 studies were longitudinal, 11 were prospective, and two were retrospective. The articles that evaluated the incidence of CKD, including a meta-analysis, showed a positive relationship with hyperuricemia. The longitudinal studies presented conflicting results regarding the progression of CKD. Three randomized controlled trials were identified, in which a group treated with allopurinol was compared to a control group, and all studies showed improved renal outcomes in the treated group.

Conclusion: This systematic review suggests that hyperuricemia is independently related to the incidence of CKD; however, its role in disease progression requires further study.

Keywords: chronic renal insufficiency; hyperuricemia; uric acid; allopurinol

Introdução

As crescentes incidência e prevalência de doença renal crônica (DRC) e as altas taxas de morbimortalidade a ela associadas tornam necessária a identificação de fatores de risco ainda não reconhecidos, a fim de aumentar as possibilidades de prevenção e tratamento dessa doença^{1,2}.

A importância da avaliação dos níveis séricos de AU tem sido, historicamente, negligenciada³ por médicos generalistas e por nefrologistas.

A hiperuricemia é comumente observada em pacientes com doença renal crônica⁴ devido a três condições clássicas: a taxa de excreção do AU se reduz na medida em que a taxa de filtração glomerular (TFG) diminui⁵; a hiperuricemia está envolvida na patogênese das principais doenças de base da doença renal crônica (DRC), hipertensão arterial e diabetes^{6,7}; a precipitação de cristais de urato e seu acúmulo nos túbulos e interstício renais contribuem para a historicamente conhecida nefropatia gotosa³.

Nas últimas décadas, tem-se investigado uma possível relação de causalidade independente entre hiperuricemia assintomática e incidência e progressão da DRC⁸.

Trabalhos experimentais mostraram que animais submetidos a elevados níveis de AU desenvolvem alterações renais, como hipertensão intraglomerular, arteriolesclerose e fibrose intersticial renal³.

Nas últimas três décadas, estudos epidemiológicos foram realizados com o objetivo de avaliar o impacto da hiperuricemia como causa e fator de progressão da DRC. Em 2009, *Bastos et al.*, por meio de avaliação de dados de pacientes com e sem DRC, mostraram que a hiperuricemia parece se comportar como um marcador de doença renal⁹. Os achados dos estudos epidemiológicos são, entretanto, conflitantes⁸. Estudos clínicos que avaliaram o impacto de medicamentos hipouricemiantes na evolução da DRC também tiveram resultados antagônicos.

Apesar do número expressivo de publicações a respeito do assunto, os resultados ainda se mostram controversos e uma avaliação criteriosa da literatura científica se faz necessária para que os resultados desses estudos sejam organizados e disponibilizados com intuito de se avançar no conhecimento sobre o tema e auxiliar na tomada de decisão clínica ou mesmo no planejamento de novos estudos.

Propõe-se aqui uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar os dados disponíveis na literatura, a qual se norteia pelo questionamento: “qual o impacto da hiperuricemia na incidência e progressão da doença renal crônica?”.

Métodos

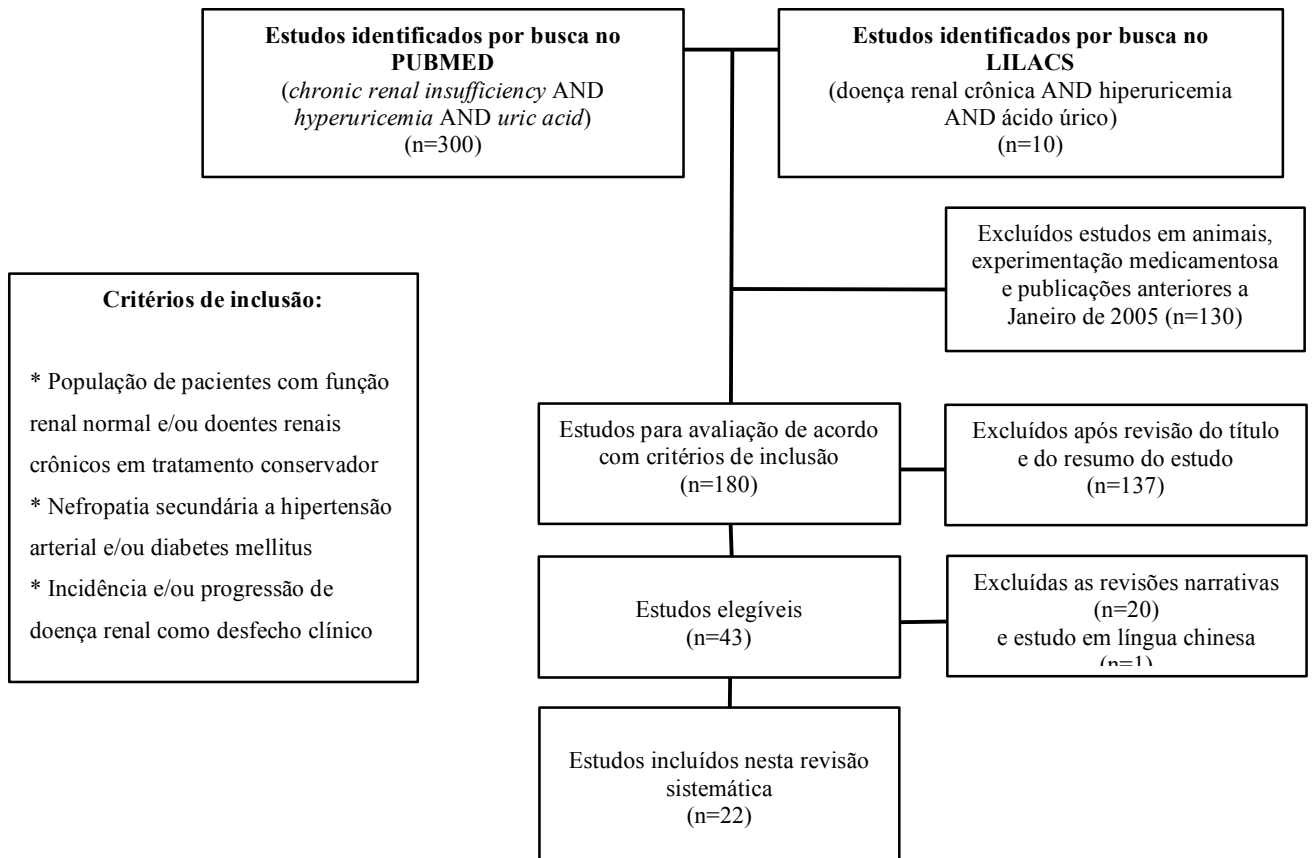
Realizou-se revisão sistemática da literatura através dos bancos de dados Pubmed e Lilacs. As combinações de palavras-chave usadas foram: chronic renal insufficiency (MeSH de "chronic kidney disease") AND hyperuricemia AND uric acid, no Pubmed; doença renal crônica AND hiperuricemia AND ácido úrico, no Lilacs. A pesquisa compilou artigos publicados entre janeiro de 2005 e dezembro de 2016. Os estudos foram avaliados e selecionados por dois pesquisadores (AL e FC), de forma independente. Todos os artigos inicialmente selecionados tiveram seu título e resumo avaliados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: língua inglesa, portuguesa ou espanhola; população de pacientes com função renal normal e/ou com DRC em tratamento conservador; nefropatia secundária a hipertensão arterial e/ou a *diabetes mellitus*; incidência e/ou progressão de doença renal como desfechos clínicos. Foram excluídos os estudos experimentais em animais, estudos de avaliação de eficácia de medicamento experimental e revisões narrativas.

Os estudos selecionados são apresentados segundo o país ou países que compõem a amostra, o tamanho da amostra, o tipo de desenho, descrição da população alvo (grupos), o critério de hiperuricemia utilizado, a definição de DRC utilizada, o desfecho avaliado, os efeitos estimados (*Odds Ratio*, Razão de Incidência ou Risco Relativo) e as conclusões. O processo de revisão sistemática observou os critérios de *Moose checklist* para garantir a qualidade do estudo.

As referências bibliográficas listadas nos artigos selecionados foram revisadas e artigos relevantes nelas encontrados foram incluídos nesta revisão sistemática.

As fases de seleção dos artigos estão representadas a seguir, na Figura 4:

Figura 4 – Etapas de seleção dos artigos da revisão sistemática



Resultados

A pesquisa eletrônica nos bancos de dados selecionados (Pubmed e Lilacs) resultou na identificação de trezentos e dez artigos. Por meio da restrição da busca a artigos publicados entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2016 e da exclusão das experimentações em animais, identificaram-se cento e oitenta artigos. Todos estes tiveram o título e o resumo avaliados de acordo com os demais critérios de inclusão estabelecidos, e então restaram quarenta e três trabalhos. Foram excluídos, ainda, vinte e um artigos; vinte por se tratarem de revisões narrativas e um redigido em língua chinesa. Ao término, restaram vinte e duas publicações, sendo vinte e uma em língua inglesa e uma em língua portuguesa.

As características dos estudos incluídos nesta revisão sistemática estão descritas nas tabelas 1 e 2, nas quais os estudos foram divididos de acordo com o tipo de desfecho: impacto na incidência ou impacto na progressão, respectivamente.

Dos vinte e dois estudos analisados, treze avaliaram a incidência de DRC, onze avaliaram a progressão da DRC (aumento de creatinina, variação de TFG_e, início de terapia renal substitutiva) e dois avaliaram os dois tipos de desfecho. Treze artigos eram do tipo longitudinal, onze eram prospectivos e dois, retrospectivos.

Dos treze estudos longitudinais, oito foram realizados em pacientes com função renal normal; seis concluíram que a hiperuricemia é fator de risco independente para incidência de DRC^{6,8,9,10,11,12} e dois encontraram essa relação apenas em subgrupos: no de homens, em um trabalho¹³, e entre os indivíduos hipertensos, em outro¹.

Ainda em relação aos estudos longitudinais, observou-se que sete foram realizados em pacientes com alteração da função renal na linha de base e avaliaram a associação entre níveis séricos de AU e a progressão da DRC. Iseki *et al* mostraram associação entre aumento do AU e diminuição progressiva do ritmo de filtração glomerular¹⁴. Porém, em dois estudos de menor população, um realizado com 511 doentes em estágio 2 a 4¹⁵ e outro que envolveu 131 pacientes em estágios 4 e 5⁴ da DRC, não houve associação entre hiperuricemia e declínio do TFG_e.

Sedaghat *et al* encontraram discreto declínio no TFG_e (0,18mL/min para cada 1mg/dL de aumento no AU) em uma população de 2.405 indivíduos¹. A associação também foi discretamente positiva no estudo de Kamei *et al*⁸.

Na coorte derivada do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), Madero *et al* avaliaram os níveis de AU na linha de base de 838 pacientes com DRC em estágios 3 e 4 e observaram que a hiperuricemia não tinha associação com progressão da doença renal após *follow up* de dez anos⁷.

A coorte estudada por Levy *et al*, com 16.186 indivíduos, dentre eles pacientes com função renal normal e com DRC (exceto estágios 4 e 5), 30% dos quais foram submetidos ao uso de Alopurinol, mostrou que hiperuricemia se associava de forma independente com declínio do TFG_e e que pacientes tratados que atingiram níveis de AU < 6 mg/dL tiveram 37% de redução no risco de perda funcional renal¹⁶.

Esta revisão sistemática encontrou também três estudos randomizados, controlados, em pacientes com DRC. Em todos eles, um grupo recebeu terapia com o medicamento

hipouricemiante, alopurinol, e foi comparado a um grupo sem tratamento. Siu *et al* acompanharam 51 pacientes durante um ano e observaram associação entre redução dos níveis de AU em função do tratamento e redução das taxas de desfecho renal (aumento da creatinina $\geq 40\%$, início de terapia renal substitutiva) e ausência de óbitos¹⁷.

Sezer *et al* observaram aumento do TFGe no grupo submetido ao uso da medicação, em um trabalho com 96 indivíduos acompanhados por um ano⁵. Goicoechea *et al* encontraram redução do número de desfechos renais (início de terapia renal substitutiva, duplicação da creatinina, diminuição do TFGe maior do que 50% do valor basal) no subgrupo de 57 indivíduos tratados com alopurinol¹⁸.

Uma metanálise realizada por Zhang *et al*, em 2014, reuniu sete estudos de intervenção e mostrou que o grupo submetido à terapia hipouricemiante apresentou estabilização da função renal e também menor risco de diminuição do TFGe. Os sete estudos analisados tinham características bastante heterogêneas e o *quality grade* foi classificado como C¹⁹. Li *et al* também mostraram associação entre hiperuricemia e incidência de DRC em metanálise de estudos longitudinais com total de 190.718 indivíduos²⁰.

Discussão

Historicamente, os conhecimentos relativos à associação entre hiperuricemia e doença renal crônica limitavam-se à nefropatia gotosa, condição em que cristais de urato precipitados em túbulos e interstício renais podem predispor à DRC³. Nas últimas décadas, entretanto, trabalhos experimentais e epidemiológicos foram realizados para verificar efeito adicional do AU na patogênese da lesão renal.

Em estudos experimentais conduzidos em animais *knockouts* para uricase, a hiperuricemia induziu estresse oxidativo e disfunção endotelial, o que resultou em hipertensão sistêmica e glomerular, além de resistência vascular renal e redução do fluxo sanguíneo para os rins. Observou-se, ainda, ativação do sistema renina-angiotensina, com consequente arterioloesclerose da arteríola aferente e hipertrofia glomerular e glomeruloesclerose²¹. Também foi documentado desenvolvimento de fibrose em interstício renal. Essas alterações, em conjunto, foram reconhecidas como causas do declínio do ritmo de filtração glomerular e proteinúria nos animais estudados³.

A partir do interesse gerado por esses resultados, estudos epidemiológicos foram

desenvolvidos para verificar a relação entre hiperuricemia e DRC em humanos.

Os estudos compilados nesta revisão sugerem que a hiperuricemia se relaciona de forma independente à incidência de doença renal crônica em pacientes de ambos os sexos, hipertensos e/ou diabéticos. Esse resultado não se repetiu na maioria dos estudos em que o desfecho avaliado foi a progressão da DRC em pacientes que já apresentavam alteração da função renal na linha de base.

A explicação para tal diferença é o fato de a principal via de eliminação do AU ser a renal, e, por isso, uma vez instalada a DRC, a hiperuricemia é um achado frequente.

Por esse motivo, o papel do AU na progressão da DRC é difícil de se estabelecer a partir dos estudos epidemiológicos³. A questão que se coloca, então, é: a hiperuricemia seria causa ou somente consequência da doença renal?

Nesta revisão, também foram avaliados estudos de intervenção realizados em pacientes com DRC submetidos à terapia hipouricemiante. Observou-se que o tratamento medicamentoso com alopurinol se associou à progressão mais lenta da doença renal, o que levou os autores a sugerirem que a hiperuricemia pode ser fator de risco para piora da progressão da DRC instalada.

Conclusão

Do ponto de vista clínico, é de extrema relevância conhecer os fatores de risco envolvidos na patogênese da DRC. Alguns fatores modificáveis são bastante conhecidos, como a hipertensão arterial, o *diabetes mellitus* e a proteinúria. Entretanto, o controle rigoroso desses fatores não tem se mostrado suficiente para reduzir as altas taxas de morbimortalidade decorrentes da DRC encontradas em todo o mundo.

A identificação da hiperuricemia como um dos possíveis fatores de risco para DRC aumenta as possibilidades de prevenção e tratamento da doença. Esta revisão sistemática sugere que a hiperuricemia se relaciona à incidência de DRC de forma independente, contudo, seu papel na progressão da doença ainda precisa ser melhor estudado, o que será possível através de ensaios clínicos de intervenção.

Tabela 2 - Características dos estudos que relacionam hiperuricemia à incidência de doença renal crônica

Autor/ Ano	País	n	Tipo	Tempo Segui- mento	Grupos	Critério de hiperuri- cemia	Definição de DRC	Desfecho avaliado	Razão de chance (OR-HR) (95% CI)	Conclusão
Bastos et al., 2009	Brasil	4041	LP	5 anos	Pacientes com função renal normal	≥ 7,0 para homens e ≥ 6,0 mg/dL para mulheres; quartis	TFGe < 60 mL/min/1,73m ² (MDRD)	I/DRC	Homens: RR:2,3 (CI: 1,5 - 3,7) Mulheres: 2,8 (CI: 2,1 - 3,7)	Associação de hiperuricemia com desfecho
Chen et al., 2009	China	5722	T	NA	Amostra populacional (com ou sem HAS e/ou DM), > 40 anos, com ou sem DRC	<4; 4,0-5,9; 6,0-7,9; 8,0-9,9; >10mg/dL	Cr > 1,3 mg/dL	I/DRC	4,0-5,9: 1,43 6,0-7,9: 2,38 8,0-9,9: 6,73 >10: 19,05	Associação de hiperuricemia com desfecho
Chang et al., 2010	China	18020	T	5 anos	Amostra populacional (com ou sem HAS e/ou DM), > 40 anos, estágios 3,4,5 da DRC	> 7,0 para homens e > 6,0 mg/dL para mulheres	TFGe ≤ 60 mL/min/1,73m ² ou alteração da urina rotina	I/DRC	OR 3.649 p<0.0001	Associação de hiperuricemia com desfecho apenas para categoria 3 da DRC
Zoppini et al., 2011	Itália	1449	LP	5 anos	Portadores de DM tipo 2 com função renal normal	≥ 7,0 para homens, ≥ 6,5 para mulheres e/ou uso de Alopurinol	TFGe ≤ 60 mL/min/1,73m ² (MDRD) e/ou RAC ≥ 30mg/mmol	I/DRC	VC: OR 2,01 (p=0,01) VCT: OR 1,20 (p<0,05)	Associação de hiperuricemia com desfecho
Wang et al., 2011	China	99422	LP	3 anos, em média	Pacientes com função renal normal, participantes de programa de <i>check-up</i>	<2,0 e quintis: 2,0-4,5; 4,6-5,4; 5,5-6,2; 6,3-7,2; ≥7,3 mg/dL	TFGe ≤ 60 mL/min/1,73m ² (CKD-EPI e MDRD)	I/DRC	HR 1,03 para ambos sexos. Por quintis, p<0,05 apenas para homens com AU ≥ 7,3 (HR1,54)	Associação de hiperuricemia com desfecho apenas em homens
Ben-Dov, Kark, 2011	Israel	2449	LP	24-28 meses	Pacientes sem DRC. População da coorte <i>Jerusalem Lipid Research Clinic</i>	≥ 7,0 para homens e ≥ 6,0 mg/dL para mulheres	TFGe < 60 mL/min/1,73m ² (MDRD)	I/DRC	HR 2,14 (p < 0,001)	Associação de hiperuricemia com desfecho

Autor/ Ano	País	n	Tipo	Tempo Segui- mento	Grupos	Critério de hiperuri- cemia	Definição de DRC	Desfecho avaliado	Razão de chance (OR-HR) (95% CI)	Conclusão
Ryoo et al., 2013	Coréia	18778	LP	4 anos	Indivíduos com função renal normal, em programa de <i>check-up</i> , portadores ou não de HAS e DM	$\geq 7,0$ mg/dL Quintis: <5,1; 5,1-5,7; 5,7-6; 6,3-7,0; $\geq 7,0$	TFGe ≤ 60 mL/min/1,73m ² (CKD-EPI)	I/DRC	OR: 1,96 para AU $\geq 7,0$ OR: 2,59 para quintil 4 e 3,03 para quintil 5	Associação de hiperuricemia com desfecho
Suzuki et al., 2013	Japão	3126	T	NA	Pacientes com função renal normal, participantes de programa de <i>check-up</i> .	AU $\geq 7,0$	TFGe ≤ 60 mL/min/1,73m ²	Incidência de albuminúria (RAC ≥ 30 mg/g)	Homens: OR 1,83 (p=0,02) Mulheres: OR 1,94 (p=0,03)	Associação de hiperuricemia com desfecho
Sedaghat et al., 2013	Holanda	(1) 2601 (2) 2405	LP	6,5 anos (uma dosagem de AU)	Pacientes com função renal normal	quartis ($\leq 4,5$; 4,5-5; 5-6; > 6 mg/dL)	TFGe ≤ 60 mL/min/1,73m ²	(1) I/DRC (2) P/DRC	(1)HR 1.12 p=0.079 (2)HR 0,18 p<0.001	(1)Associação de hiperuricemia e I/DRC em hipertensos (2)Declínio de 0,18mL/min no TFGe para cada 1 mg/dL de AU
Li et al., 2014	China	190718	M	ND	Pacientes com função renal normal	ND	TFGe < 60 mL/min/1,73m ² e/ou albuminúria	I/DRC	OR = 2,35 CI: 1,59 - 3,46	Associação de hiperuricemia com desfecho
Toda et al., 2014	China	1388	LP	5 anos (visitas anuais)	Pacientes com função renal normal, participantes de programa de <i>check-up</i> .	ND	TFGe ≤ 60 mL/min/1,73m ² ou proteinúria $\geq 2+$	I/DRC	HR 1.36 p<0.001	Hiperuricemia é fator de risco independente para incidência de DRC
Kamei et al., 2014	Japão	165847	LR	2 anos	Pacientes com função renal normal, participantes de programa de <i>check-up</i> .	$\geq 7,0$ para homens e $\geq 6,0$ mg/dL para mulheres	TFGe ≤ 60 mL/min/1,73m ² ou proteinúria	(1) I/DRC (2) Ritmo de progressão de DRC	(1) OR 1,117 para hiperuricemia e OR 1,056 para cada aumento do AU de 1mg/dL	Associação independente entre hiperuricemia e I/DRC e ritmo de progressão da DRC
Sheikhaei et al., 2014	Irã	1463	T	NA	Paciente com DM2	$\geq 7,0$ para homens e $\geq 6,5$ mg/dL para mulheres	TFGe ≤ 60 mL/min/1,73m ² (MDRD) e/ou macroalbuminúria	I/DRC	Discussão descritiva	Associação de hiperuricemia com desfecho em portadores de síndrome metabólica

Tabela 3 - Características dos estudos que relacionam hiperuricemia à progressão de doença renal crônica

Autor/ Ano	País	n	Tipo de estudo	Tempo Segui- mento	Grupos	Critério de hiperuric- emia	Definição de DRC	Desfecho avaliado	Razão de chance (OR-HR) (95% CI)	Conclusão
Siu et al., 2006	China	51	ECR	1 ano	25 pacientes com DRC em uso de Alopurinol x 26 pacientes com DRC em grupo controle	> 7,6 mg/dL	proteinúria > 0,5g e/ou Cr > 1,35 mg/dL	P/DRC= aumento Cr ≥ 40%; início de TRS; óbito	HR = 2,875 (p = 0,015)	Houve pior progressão renal no grupo controle (46% dos pacientes) em relação ao grupo intervenção (16%)
Madero et al., 2009	EUA	838	LP	10 anos	Pacientes com DRC 3-4 (Estudo MDRD)	Tercis: 1,7-6,9; 7,0- 8,3; 8,4- 15,6mg/dL.	TFGe ≤ 60 mL/min/1,7 3m ²	Mortalida- de por todas as causas, por causa CV e progressão renal (TRS ou Tx)	HR do maior tercil para mortalidade geral: 1,57, para mortalidade por DCV: 1,47	Hiperurice- mia se associou com mortalidade por todas as causas e por DCV mas não houve relação com progressão renal.
Miyaoka et al., 2013	Japão	511	LP	6 anos	Paciente com DRC 2-4 (MDRD), maioria não diabéticos	(1) Uso de Alopurinol ou AU>7,0. (2) Tercis: 3,0-5,8; 5,9- 7,1; 7,2- 12,4	ND	Óbito por todas as causas, por DCV, redução do TFGe ≥ 50%, falência renal	(1) HR 0,6 para falência renal e HR 0,6 para redução do TFGe > 50%	Não houve relação entre hiperuricemia ou tercis de AU com progressão renal.
Sedaghat et al., 2013	Holan- da	(1)2601 (2)2405	LP	6,5 anos (duas visitas; Uma dosagem de AU)	Pacientes com função renal normal, separados em quartis de AU	Quartis (≤4,5; 4,5- 5,5-6;>6 mg/dL)	TFGe ≤ 60 mL/min/1,7 3m ²	(1)I/DRC (2)P/DRC= variação do TFGe	(1) HR 1.12 (p=0.079) (2) HR 0,18 (p<0.001)	(1)Associação de hiperuricemia com desfecho em hipertensos (2)Declínio de 0,18mL/min no TFGe para cada 1 mg/dL de AU
Iseki et al., 2013	Japão	16796	LP	10 anos	Pacientes participantes de programa de <i>check-up</i> .	AU ≥ 7,0	TFGe ≤ 60 mL/min/1,7 3m ²	Variação do TFGe	Discussão descritiva	Associação de hiperuricemia com desfecho

Autor/ Ano	País	n	Tipo de estudo	Tempo Segui- mento	Grupos	Critério de hiperuri- cemia	Definição de DRC	Desfecho avaliado	Razão de chance (OR-HR) (95% CI)	Conclusão
Sezer et al., 2014	Turquia	96	ECR	1 ano	49 pacientes com DRC em uso de Alopurinol x 47 pacientes com DRC em grupo controle	ND	TFGe ≤ 60 mL/min/1,73m ² (CKD-EPI e MDRD)	Varição da TFGe	Discussão descritiva	O Alopurinol se relacionou com aumento do TFGe.
Kamei et al., 2014	Japão	165.847 65.847	LP	2 anos	Pacientes com função renal normal, participantes de programa de <i>check-up</i>	$\geq 7,0$ para homens e $\geq 6,0$ mg/dL para mulheres	TFGe ≤ 60 mL/min/1,73m ² ou proteinúria	(1) I/DRC (2) Ritmo de progressão de DRC	(1) OR 1,117 para hiperuricemia e OR 1,056 para cada aumento do AU de 1mg/dL	Associação independente entre hiperuricemia e I/DRC e ritmo de progressão da DRC
Nacak et al., 2014	Holanda	131	LP	14,9 meses	Pacientes com DRC 4-5 (Estudo PREPARE-2)	AU > 7,06 (mulheres) e > 5,72 (homens).	TFGe ≤ 60 mL/min/1,73m ² (MDRD)	Declínio do TFGe e tempo para início de diálise	HR 1,26 para início de diálise para cada mg/dL de aumento do AU	Houve relação entre hiperuricemia e tempo até início de diálise mas não para declínio do TFGe
Levy et al., 2014	EUA	16186	LR	3 anos	Pacientes sem DRC ou DRC exceto 4-5. 3 grupos: sem tratamento e com uso de Alopurinol < 80 e > 80% do tempo de <i>follow up</i>	AU > 7,0	ND	Declínio do TFGe $\geq 30\%$ do valor basal; início de diálise; TFGe < 15mL/min/1,73m ²	Discussão descritiva: Em pacientes que atingiram AU < 6,0 houve 37% menos de "progressão renal".	Tempo de uso de Alopurinol não se relacionou com melhor progressão renal. AU < 6 no <i>follow up</i> se relacionou com melhor desfecho renal.
Zhang et al., 2014	China	451	M	≥ 6 meses	228 pacientes no grupo intervenção (Alopurinol) x 223 no grupo controle	ND	ND	(1) Estabilização da função renal (2) menor risco de progressão	(1)RR=1,73 CI: 1,44-2,09 (2)RR=0,30 CI: 0,19-0,46	Associação entre tratamento com Alopurinol
Goicoechea et al., 2015	Espanha	113	ECR	2 anos	Portadores de DRC: 57 no grupo intervenção (Alopurinol) x 56 grupo no controle	ND	TFGe ≤ 60 mL/min/1,73m ²	Eventos renais (início de TRS/duplicação da Cr/queda na TFGe $\geq 50\%$ do basal) e CV	HR 0,32 para eventos renais no grupo de intervenção	O uso do Alopurinol retardou a progressão da DRC

Referências

1. Sedaghat S, Hoorn EJ, van Rooij FJA, Hofman A, Franco OH, Witteman JCM, et al. Serum Uric Acid and Chronic Kidney Disease: The Role of Hypertension. Burdmann EA, editor. PLoS ONE. 2013 Nov 12;8(11):e76827–8.
2. Chang H-Y, Tung C-W, Lee P-H, Lei C-C, Hsu Y-C, Chang H-H, et al. Hyperuricemia as an independent risk factor of chronic kidney disease in middle-aged and elderly population. Am J Med Sci. 2010 Jun;339(6):509–15.
3. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sanchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? Nephrology Dialysis Tplantation. 2013 Sep 11;28(9):2221–8.
4. Nacak H, van Diepen M, de Goeij MC, Rotmans JJ, Dekker FW. Uric acid: association with rate of renal function decline and time until start of dialysis in incident pre-dialysis patients. 2014 Jun 16;15(1):1–7.
5. Sezer S, Karakan S, Atesagaoglu B, Acar F. Allopurinol Reduces Cardiovascular Risks and Improves Renal Function in Pre-dialysis Chronic Kidney Disease Patients with Hyperuricemia. 2014;25(2):316-320.
6. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, Abaterusso C, Pichiri I, et al. Serum Uric Acid Levels and Incident Chronic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes and Preserved Kidney Function. Diabetes Care. 2011 Dec 20;35(1):99–104.
7. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, et al. Uric Acid and Long-term Outcomes in CKD. American Journal of Kidney Diseases. 2009 May;53(5):796–803.
8. Kamei K, Konta T, Hirayama A, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, et al. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population. Nephrology Dialysis Tplantation. 2014 Nov 21;29(12):2286-92.

9. Bastos M, Bastos R, Teixeira MT, Chaoubah A, Bastos R. Hiperuricemia: um marcador para doença renal crônica pré-clínica?. *J Bras Nefrol.* 2009;31(1):32-8.
10. Toda A, Ishizaka Y, Tani M, Yamakado M. Hyperuricemia Is a Significant Risk Factor for the Onset of Chronic Kidney Disease. *Nephron Clin Pract.* 2014;126(1):33–8.
11. Ben-Dov IZ, Kark JD. Serum uric acid is a GFR-independent long-term predictor of acute and chronic renal insufficiency: the Jerusalem Lipid Research Clinic cohort study. *Nephrology Dialysis Tplantation.* 2011 Jul 28;26(8):2558–66.
12. Ryoo J-H, Choi J-M, Oh C-M, Kim M-G. The Association between Uric Acid and Chronic Kidney Disease in Korean Men: A 4-Year Follow-up Study. *J Korean Med Sci.* 2013;28(6):855-6.
- 13 Wang S, Shu Z, Tao Q, Yu C, Zhan S, Li L. Uric acid and incident chronic kidney disease in a large health check-up population in Taiwan. *Nephrology.* 2011 Oct 27;16(8):767–76.
- 14 Iseki K, Iseki C, Kinjo K. Changes in serum uric acid have a reciprocal effect on eGFR change: a 10-year follow-up study of community-based screening in Okinawa, Japan. *Hypertens Res.* 2013 Jul;36(7):650–4.
- 15 Miyaoka T, Mochizuki T, Takei T, Tsuchiya K, Nitta K. Serum uric acid levels and long-term outcomes in chronic kidney disease. *Heart Vessels.* 2013 Aug 9;29(4):504–12.
- 16 Levy GD, Rashid N, Niu F, Cheetham TC. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J Rheumatol.* 2014 May;41(5):955–62.
- 17 Siu Y-P, Leung K-T, Tong MK-H, Kwan T-H. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis.* 2006 Jan;47(1):51–9.

- 18 Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Verde E, Macías N, Santos A, et al. Allopurinol and Progression of CKD and Cardiovascular Events: Long-term Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015 Apr;65(4):543–9.
- 19 Zhang Y-F, He F, Ding H-H, Dai W, Zhang Q, Luan H, et al. Effect of uric-acid-lowering therapy on progression of chronic kidney disease: A meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technol [Med Sci]*. 2014 Aug 19;34(4):476–81
- 20 Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol. BioMed Central*; 2014 Jul 27;15(1):122.
- 21 Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001 Nov;38(5):1101–6.

6.2 SEGUNDA ETAPA: ANÁLISE DO BANCO DE DADOS DO CENTRO HIPERDIA MINAS/JUIZ DE FORA

Foram analisados os dados registrados em prontuário eletrônico dos 788 pacientes incidentes no ambulatório de DRC do Centro Hiperdia Minas/Juiz de Fora, no período de 2010 a 2012. O tempo médio de acompanhamento foi de 28,8 meses.

Os dados demográficos e laboratoriais dos pacientes na linha de base estão sumarizados na Tabela 4.

Tabela 4 - Análise descritiva das variáveis na linha de base para toda a amostra e por categoria da DRC

	DRC 3-5 (n=788)	DRC 3a (n=178)	DRC3b (n=273)	DRC4 (n=273)	DRC5 (n=63)
AU (mg/dL)	6,8	6,5	6,7	7,2	7,5
Fatores demográficos					
Idade (anos)	69,3	64,7	69,6	72,1	69,5
Gênero (% masculino)	55,3	73,6	56,9	46,5	34,9
Tabagismo/Não tabagismo (%)	53,8/46,2	59,0/61,0	53,0/47,0	53,1/46,9	44,4/55,6
Etilismo/Não etilismo (%)	36,9/63,1	46,0/54,0	39,0/61,0	32,6/67,4	20,7/79,3
TFGe (mL/min/1,73m ²)	33,4	51,1	37,2	23,0	11,6
Creatinina (mg/dL)	2,1	1,4	1,7	2,5	4,3
Fatores de risco					
IMC (kg/m ²)	28,5	29,3	28,7	28,1	27,5
PAS (mmHg)	145,8	145,7	146,1	145,9	145,6
PAD (mmHg)	88,9	86,2	88,3	87,4	106,2
Hemoglobina glicada (%)	7,3	7,7	7,2	7,3	6,9
Colesterol total (mg/dL)	190,3	194,2	187,5	191,8	184,7
HDL (mg/dL)	45,9	46,0	47,2	45,7	41,5
LDL (mg/dL)	117,2	123,8	118,1	114,5	106,8

	DRC 3-5 (n=788)	DRC 3a (n=178)	DRC3b (n=273)	DRC4 (n=273)	DRC5 (n=63)
Triglicérides (mg/dL)	136,0	137,5	136,0	136,0	141,0
Hemoglobina (g/dL)	12,9	14,1	13,3	12,3	11,1
DM (%)	33,6	41,0	37,2	30,4	11,1
HAS (%)	95,6	91,6	94,5	98,5	98,4
DM grave (%)	21,7	28,1	18,6	21,2	19,0
HAS grave (%)	15,9	27,0	15,7	11,0	4,3
Medicamentos					
Diuréticos (%)	89,5	83,7	86,1	94,9	96,8
IECA (%)	55,3	53,9	55,8	56,4	52,4
BRA (%)	67,1	68,0	60,6	72,2	71,4
Beta-bloqueador (%)	54,2	50,6	53,3	53,8	69,8
Estatinas (%)	66,4	64,6	86,1	69,6	61,9
Biguanida (%)	25,6	37,6	30,7	17,9	3,2
Sulfoniluréia (%)	21,3	25,8	23,7	18,7	9,5
Insulina (%)	6	0,6	0	1,5	0

FONTE: Banco de dados do ambulatório de DRC do Centro Hiperdia Minas/Juiz de Fora

LEGENDA: AU: ácido úrico; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina

Dentre os 788 indivíduos envolvidos, a média de idade foi 69,3 anos e 55,3% da amostra era composta por homens.

A minoria dos indivíduos se classificava, por auto-relato, como tabagista (8,6%) e etilista (14,1%).

A média e mediana do AU foram 6,8 mg/dL. Esse valor coincide com o critério de limite de normalidade para o AU definido pela literatura (MAIUOLO *et al.*, 2016).

A TFG foi estimada pela equação CKD-EPI e a sua média na amostra foi 33,4 mL/min/1,73m². A média da creatinina sérica foi 2,07 mg/dL.

Em relação aos fatores de risco modificáveis para DRC, as médias da pressão arterial sistólica (PAS) e da pressão arterial diastólica (PAD) foram, respectivamente, 145,8 mmHg e 88,9 mmHg; a média da hemoglobina glicada foi 7,3%; da hemoglobina foi igual a 12,9 g/dL; do índice de massa corpórea (IMC) foi 28,5 kg/m² (correspondente à categoria de sobrepeso); dos níveis de colesterol total, HDL, LDL foram, respectivamente, 190,3, 45,9 e 117,2 mg/dL. A mediana do triglicérides foi igual a 136mg/dL.

Em relação às causas da nefropatia, 33,6% eram diabéticos e 95,6% eram hipertensos. Desses, 21,7% e 15,9% tinham DM grave e HAS grave, respectivamente. Foram considerados pacientes com DM e HAS aqueles que faziam uso de pelo menos um tipo de medicação hipoglicemiante e hipotensora, respectivamente. Foram ditos diabéticos graves e hipertensos graves aqueles indivíduos que eram também atendidos nos ambulatórios de DM e de HAS, e que, para tal, possuíam critérios de gravidade. As médias de hemoglobina glicada entre os indivíduos diabéticos e entre os diabéticos graves foram, respectivamente, 8,0% e 8,6%. Em relação aos hipertensos, as médias de PAS/PAD entre o número total de hipertensos e entre os hipertensos graves foram, respectivamente, 146,7/89,4 mmHg e 149,2/87,5 mmHg.

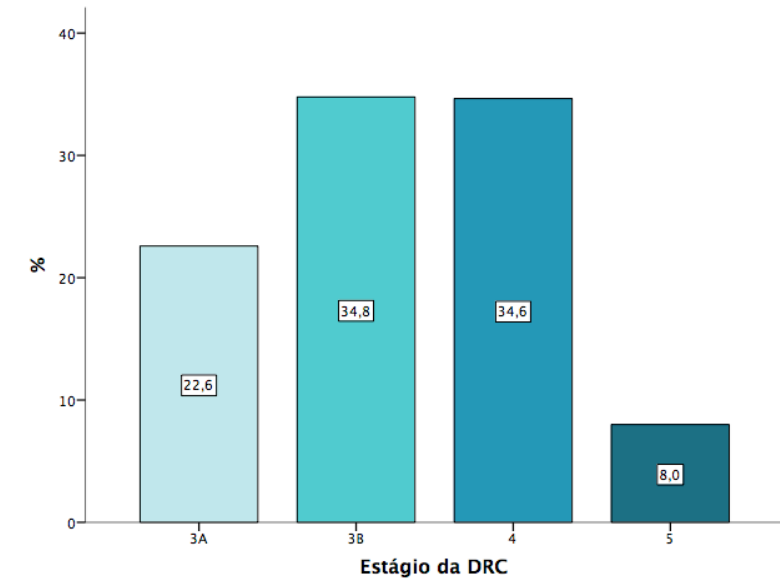
No que diz respeito às classes de medicamentos prescritos a esses pacientes, 89,5% deles faziam uso de diuréticos, 67,1% usavam bloqueadores de receptor de angiotensina (BRA), 55,3% usavam inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e 54,2% faziam uso de beta-bloqueadores. Para redução dos níveis glicêmicos, 25,6% usavam biguanida, 21,3% sulfoniluréia e 6% usavam insulina. A maioria dos indivíduos, 66,4%, fazia uso de estatina.

Não há registro disponível sobre o uso de medicação hipouricemiante.

A estratificação da população em relação às categorias da DRC mostrou que 22,6%, 34,8%, 34,6% e 8% encontravam-se nas categorias 3a, 3b, 4 e 5, respectivamente, conforme representado no Gráfico 1.

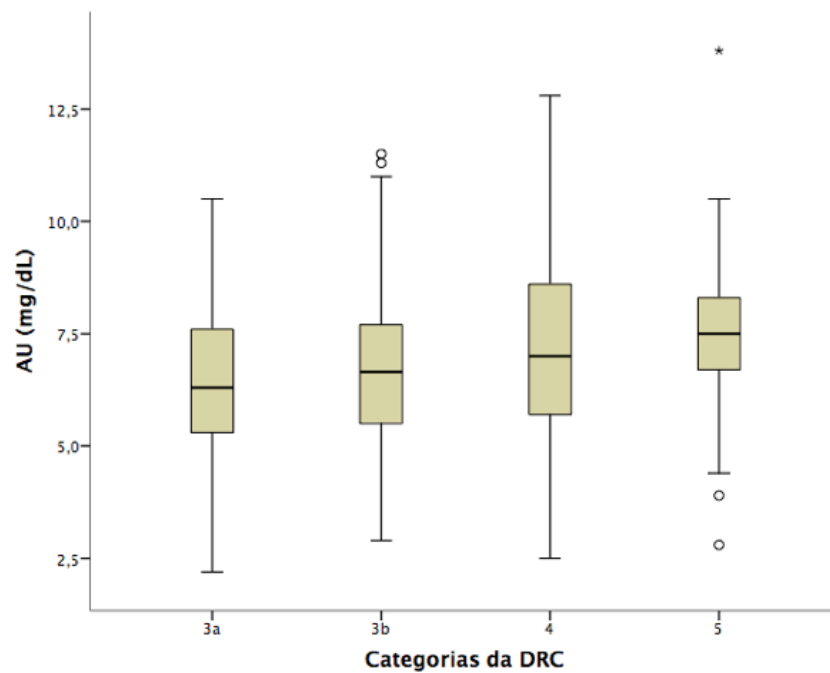
Ainda sobre a categorização da amostra em relação ao estadiamento da DRC, observaram-se médias de níveis séricos de AU progressivamente maiores quanto mais avançada a doença: 6,5; 6,7; 7,2; 7,5 mg/dL para estágios 3a, 3b, 4 e 5, respectivamente, conforme representado no Gráfico 2.

Gráfico 1 - Distribuição da população estudada de acordo com as categorias da DRC



FONTE: Banco de dados do ambulatório de DRC do Centro Hiperdia Minas/Juiz de Fora

Gráfico 2 - Níveis médios de ácido úrico por categoria da DRC



FONTE: Banco de dados do ambulatório de DRC do Centro Hiperdia Minas/Juiz de Fora

A média de idade foi semelhante entre as categorias. A distribuição dos gêneros, por outro lado, apresentou-se de forma bastante heterogênea, com predomínio de homens nos estágios 3a e 3b e predomínio de mulheres nos estágios 4 e 5.

As médias percentuais de auto-relato para tabagismo foram semelhantes entre as categorias porém, em relação ao etilismo, os percentuais foram progressivamente menores quanto menor a TFGe.

Os controles pressóricos, glicêmicos e as médias do IMC e dos triglicérides se comportaram de forma semelhante às médias gerais da amostra. As discretas diferenças entre os níveis de colesterol total e suas frações, em cada categoria, não apresentavam relevância clínica.

Diferenças mais importantes foram encontradas em relação às médias de hemoglobina glicada e da hemoglobina. A média da hemoglobina glicada era maior na categoria 3a (7,7%) e menor na categoria 5 (6,9%). As médias da hemoglobina foram progressivamente menores: 14,1%, 13,3%, 12,3% e 11,1% para categorias 3a, 3b, 4 e 5, respectivamente.

Em relação ao uso de medicamentos, em estágios mais avançados da DRC, os indivíduos faziam uso mais frequente de diuréticos, de BRA e de beta-bloqueadores e menos frequente de hipoglicemiantes orais (biguanidas e sulfoniluréias) e de insulina.

Em um segundo momento, foi realizado um paralelo entre as características das variáveis na linha de base de indivíduos que foram admitidos no ambulatório de DRC em condições de hiperuricemia e de normouricemia, como mostrado na Tabela 5.

Tabela 5 - Análise descritiva das variáveis na linha de base para indivíduos com AU acima e abaixo da mediana da amostra (6,8mg/dL) e porcentagem de indivíduos que apresentaram progressão rápida

	AU ≤ 6,8 mg/dL (n=395)	AU > 6,8 mg/dL (n=378)
Fatores demográficos		
Idade (anos)	69,8	68,8
Gênero (% masculino)	52,9	58,9
Tabagismo/Não tabagismo (%)	55/45	52,9/47,1
Etilismo/Não etilismo(%)	37,2/62,8	36,8/63,2
Ácido Úrico (mg/dL)	5,39	8,29

	AU ≤ 6,8 mg/dL (n=395)	AU > 6,8 mg/dL (n=378)
TFGe (mL/min/1,73m²)	35,3	31,5
Creatinina (mg/dL)	1,94	2,21
Fatores de risco		
IMC (kg/m ²)	28,1	29,0
PAS (mmHg)	146,8	145,0
PAD (mmHg)	86,9	89,2
Hemoglobina glicada (%)	7,5	7,1
Colesterol total (mg/dL)	180,0	190,3
HDL (mg/dL)	48,0	43,8
LDL (mg/dL)	118,0	115,8
Triglicérides (mg/dL)	127,0	145,5
Hemoglobina (g/dL)	13,1	12,9
DM (%)	35,1	32,2
HAS (%)	94,7	96,2
DM grave (%)	23,9	20,2
HAS grave (%)	16,2	15,9
Medicamentos		
Diuréticos (%)	87,2	91,7
IECA (%)	51,1	58,9
BRA (%)	71,3	63,5
Estatinas (%)	64,6	69,0
Beta-bloqueador (%)	52,7	56,7
Insulina (%)	0,5 (2)	0,8 (3)
Biguanida (%)	29,0	20,4
Sulfoniluréia (%)	22,1	22,7
Progressão rápida (%)	10,9	14,5

FONTE: Banco de dados do ambulatório de DRC do Centro Hiperdia Minas/Juiz de Fora

LEGENDA: TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina

Na amostra estudada, foram considerados hiperuricêmicos os indivíduos que, na linha de base, apresentavam-se com AU maior do que a mediana (6,8mg/dL). O número de indivíduos normouricêmicos foi pouco maior do que o número de hiperuricêmicos, 395 e 378, respectivamente. A média do ácido úrico foi de 5,39 mg/dL no primeiro grupo e de 8,29 mg/dL no segundo.

Os dois grupos tinham média de idade semelhantes, com predomínio do sexo masculino em ambos, porém com maior percentual (58,9%) entre os hiperuricêmicos.

Os autorelatos de tabagismo, ex-tabagismo, etilismo e ex-etilismo foram semelhantes entre os grupos.

As médias de TFGe também foram semelhantes: 35,3mL/min/1,73m² nos pacientes normouricêmicos e 31,5 mL/min/1,73m² nos pacientes hiperuricêmicos.

Os dois grupos tiveram médias próximas em relação ao IMC, níveis de PAS e de PAD, de hemoglobina e de triglicérides. Não houve diferença clínica importante entre os níveis de colesterol total e suas frações.

Os dois grupos também se mostraram semelhantes em relação ao número de pacientes com DM, DM grave, HAS e HAS grave.

As médias de hemoglobina glicada foram maiores entre os pacientes normouricêmicos: 7,5 *versus* 7,1%.

Em relação ao uso de medicamentos, as médias do uso de diuréticos, IECA, beta-bloqueadores e estatinas foram maiores entre os indivíduos hiperuricêmicos, enquanto o percentual do uso de BRA foi menor nesses mesmos pacientes. As médias percentuais do uso de sulfoniluréia e insulina eram semelhantes entre os dois grupos, e o uso de biguanidas era mais frequente no grupo normouricêmico.

Finalmente, o percentual de progressão rápida (declínio da TFGe > 5mL/min/1,73m²) foi maior entre os indivíduos hiperuricêmicos (14,5%) em relação aos normouricêmicos (10,9%). É

importante salientar que o tempo médio de acompanhamento no grupo que progrediu rapidamente foi menor (22,7 meses) do que no outro grupo (30,4 meses).

Uma terceira análise das variáveis na linha de base foi realizada comparando-se as características do grupo de pacientes que evoluiu com perda rápida da função renal ao final do acompanhamento, em relação aos demais.

Os dados estão sumarizados na Tabela 6.

Tabela 6 - Análise descritiva das variáveis na linha de base para indivíduos com declínio da TFGe maior e menor que 5mL/min/1,73m²/ano

	Declínio da TFGe ≤5mL/min/1,73m ² /ano (n=663)	Declínio da TFGe ≤5mL/min/1,73m ² /ano (n=97)	p
TFGe (mL/min/1,73m ²)	33,0	35,9	0,044
Creatinina (mg/dL)	2,1	2,0	0,269
Fatores demográficos			
Idade (anos)	70,0	65,7	0,002
Gênero (% masculino)	55,7	57,7	0,700
Tabagismo/Não tabagismo (%)	54,3/45,7	56,7/43,3	0,419
Etilismo/Não etilismo (%)	37,2/62,8	38,2/61,8	0,932
Fatores de risco			
IMC (kg/m ²)	28,5	28,7	0,855
PAS (mmHg)	145,1	152,3	0,011
PAD (mmHg)	89,3	87,8	0,823
Hemoglobina glicada (%)	7,3	7,7	0,138
Colesterol total (mg/dL)	188,5	203,1	0,007
HDL (mg/dL)	45,8	46,0	0,845
LDL (mg/dL)	115,8	123,7	0,231
Triglicérides (mg/dL)	158,9	195,3	0,002
Hemoglobina (g/dL)	13,0	12,6	0,042
DM (%)	33,0	39,2	0,237
HAS (%)	95,3	97,9	0,196
DM grave (%)	21,7	26,8	0,270

	Declínio da TFGe ≤5mL/min/1,73m ² /ano (n=663)	Declínio da TFGe ≤5mL/min/1,73m ² /ano (n=97)	p
HAS grave (%)	16,0	17,5	0,704
Medicamentos			
Diuréticos (%)	89,0	90,7	0,601
IECA (%)	53,8	63,9	0,061
BRA (%)	67,6	68,0	0,926
Estatinas (%)	67,1	67,0	0,983
Beta-bloqueador (%)	54,3	59,8	0,308
Insulina (%)	0,6	1,0	0,649
Biguanida (%)	25,5	27,8	0,624
Sulfoniluréia (%)	20,8	25,8	0,276

FONTE: Banco de dados do ambulatório de DRC do Centro Hiperdia Minas/Juiz de Fora

LEGENDA: TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina

Não houve diferença importante entre os níveis de TFGe entre os pacientes que evoluíram rapidamente e os demais, 33,0 e 35,9 mL/min/1,73m², respectivamente, apesar do valor-p estimado (p=0,044).

O grupo que apresentou progressão rápida era mais jovem, tinha maiores níveis de PAS menores níveis de hemoglobina, maiores níveis de colesterol total e maiores níveis de triglicérides.

Em relação ao uso de medicamentos hipotensores e hipoglicemiantes, não foi encontrada diferença significativamente estatística.

Foi realizado modelo de regressão linear para avaliar o impacto de variáveis da linha de base em relação ao declínio da TFGe, conforme mostrado na Tabela 7.

Foi realizado também um modelo de regressão linear generalizada para avaliar o impacto dos níveis de AU na linha de base em relação à evolução do TFGe, como detalhado na Tabela 8. A diferença do tipo de modelo em relação ao da tabela 7 é o fato de neste caso os efeitos serem ajustados para uma mudança anual, dado que a variável tempo de acompanhamento, em anos, foi definida como *offset*, ou seja, com coeficiente definido em 1 por definição.

Tabela 7 – Modelo de regressão linear para declínio da TFG

	Coefficiente beta	IC=95%		p
Idade (anos)	-0,098	-0,253	-0,026	0,016
IMC (Kg/m ²)	0,047	-0,090	0,356	0,243
PAS inicial (mmHg)	-0,083	-0,105	-0,004	0,035
PAD inicial (mmHg)	-0,017	-0,035	0,019	0,668
Hemoglobina (g/dL)	0,402	2,724	3,998	0,000
Hemoglobina glicada (%)	-0,020	-0,749	0,434	0,601
Ácido úrico (mg/dL)	-1,105	-1,793	-0,416	0,002

FONTE: Banco de dados do ambulatório de DRC do Centro Hiperdia Minas/Juiz de Fora

LEGENDA: IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica

Como pode ser observado, a idade e os níveis de PAS, de hemoglobina e de ácido úrico, à admissão, tiveram associação estatisticamente significativa com o declínio da TFG.

Foi realizado também um modelo de regressão linear generalizada para avaliar o impacto dos níveis de AU na linha de base em relação à evolução do TFG, como detalhado na Tabela 8.

Tabela 8 – Modelo de regressão linear generalizado para análise do impacto de variáveis no declínio da TFG. O tempo de acompanhamento foi definido como variável *offset*.

	Coefficiente	95% IC	p>z
Aumento de 1 mg/dL no AU	-1,82	-2,53;-1,10	0,000
AU na linha de base (mg/dL)	-3,25	-5,16;-1,35	0,001
TFG na linha de base (mL/min/1,73m ²)	0,02	0,99-1,03	0,149
Idade	0,98	-0,04;0,09	0,517
Sexo (masculino)	0,34	-1,50;2,19	0,713
DM grave	-4,24	-6,38;-2,10	0,000
HAS grave	-0,12	-2,57;2,31	0,917

FONTE: Banco de dados do ambulatório de DRC do Centro Hiperdia Minas/Juiz de Fora

LEGENDA: AU: ácido úrico; TFG: taxa de filtração glomerular estimada; DM: diabetes mellitus;

HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Os resultados mostraram que pacientes com AU na linha de base maior do que 6,8 mg/dL, ou seja, acima da média da amostra, evoluíam com um declínio da TFG 3,25 mL/min/ano maior do que aqueles que iniciavam o tratamento com níveis de AU menor do que 6,8 mg/dL.

Além disso, para cada aumento anual de 1 mg/dL no AU em relação aos seus níveis basais, havia redução da TFGe em 1,82 mL/min/ano ($p=0,000$).

O mesmo modelo de regressão evidenciou que indivíduos cuja causa da DRC era o DM classificado como grave evoluíam com declínio da TFGe 4,24 mL/min/ano maior do que os demais indivíduos ($p=0,000$).

Nesse modelo, mostrou-se que não houve significância estatística do impacto da idade à admissão, do sexo e da nefropatia hipertensiva sobre a progressão da DRC.

Foi também utilizado o Modelo de Poisson para avaliar o impacto das variáveis longitudinalmente em relação ao risco anual de progressão rápida da DRC, conforme apresentado na Tabela 9. Os resultados mostraram que pacientes com AU à admissão maior do que 6,8 mg/dL à admissão apresentaram incidência quase duas vezes maior (IRR=1,91 95% IC: 1,21-3,00, $p=0,005$) de progressão renal rápida. Além disso, o aumento de 1 mg/dL nos níveis de AU em relação ao valor basal representou risco anual de progressão rápida 48% maior (IRR=1,48 95% IC:1,16-1,88, $p=0,001$). As outras variáveis, como idade e nível de TFGe na linha de base, não tiveram impacto estatisticamente significativo.

Tabela 9 – Modelo de regressão de Poisson para análise longitudinal do impacto de variáveis na progressão rápida da DRC (ajustado para tempo de acompanhamento)

	IRR	95% IC	p>z
Aumento de 1 mg/dL no AU	1,48	1,16-1,88	0,001
AU na linha de base (mg/dL)	1,91	1,21-3,00	0,005
TFGe na linha de base	1,01	0,99-1,03	0,149
Idade	0,98	0,96-1,00	0,064

FONTE: Banco de dados do ambulatório de DRC do Centro Hiperdia Minas/Juiz de Fora

LEGENDA: AU: ácido úrico; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

7 DISCUSSÃO

7.1 PRIMEIRA ETAPA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

A discussão da primeira etapa deste estudo foi apresentada juntamente com os seus resultados, através do artigo intitulado “Impacto da hiperuricemia na incidência e progressão da doença renal crônica: revisão sistemática”.

7.2 SEGUNDA ETAPA: ANÁLISE DO BANCO DE DADOS DO CENTRO HIPERDIA MINAS (CHDM/JF)

A população de doentes renais crônicos atendida no Centro Hiperdia Minas/Juiz de Fora está distribuída de forma heterogênea em relação às categorias da DRC, com maior número de pacientes na categoria 3 (3a e 3b), de forma semelhante à distribuição habitual de pacientes com DRC em tratamento conservador já demonstrada na literatura (SARAN et al., 2017).

As doenças de base mais prevalentes na amostra foram HAS e DM, o que se justifica por dois motivos: 1) essas são as principais doenças causadoras de DRC no Brasil e no mundo (LEVIN et al, 2017) ; 2) os critérios para encaminhamento de pacientes para o ambulatório de DRC do Centro Hiperdia contemplam, preponderantemente, os casos de difícil controle dessas duas doenças de base (IMEPEN, 2012).

Os pacientes que frequentavam dois ou mais ambulatórios, ou seja, aqueles que eram atendidos no ambulatório de DRC e também no de HAS e/ou DM, foram considerados como doentes com severidade maior da doença de base em relação àqueles que tinham HAS e/ou DM mas que tinham indicação de acompanhamento apenas no ambulatório de DRC.

Os valores médios dos níveis pressóricos (PAS e PAD) e glicêmicos (hemoglobina glicada) eram próximos das metas estabelecidas (KDIGO, 2009), sugerindo que os pacientes tinham boa aderência e boa resposta ao tratamento estabelecido. Entretanto, em uma análise dicotomizada dos níveis glicêmicos entre diabéticos e diabéticos graves, as médias da hemoglobina glicada evidenciaram descontrole do diabetes, a despeito do tratamento instituído.

Em relação aos níveis séricos de AU, a média e mediana da amostra foram 6,8 mg/dL, o que coincide com o limite de solubilidade do AU. A literatura admite que um possível conceito para hiperuricemia seja a presença de AU acima desse valor máximo da sua solubilidade. (MAIUOLO, 2016). Sendo assim, no presente estudo, foram considerados hiperuricêmicos aqueles pacientes que possuíam níveis de AU acima de 6,8mg/dL, ou seja, acima da média da amostra.

O impacto dos níveis séricos de AU na evolução da TFG foram avaliados em modelo de regressão linear (Tabela 7) e em modelo de regressão generalizada (Tabela 8).

No primeiro modelo, percebe-se que níveis mais elevados de AU na linha de base estavam relacionados a risco maior de declínio da TFG, com significância estatística. Esse risco pode ser visto por um outro ângulo, através do segundo modelo de regressão, que mostra que pacientes hiperuricêmicos na linha de base evoluíam com declínio de 3,25 mL/min/ano na TFG, em comparação aos normouricêmicos. O modelo mostra, também, que o aumento dos níveis de ácido úrico durante o acompanhamento se relaciona a pior evolução da TFG pois, para cada 1 mg/dL de aumento anual no AU, em relação ao valor na linha de base, há um declínio correspondente da TFG de 1,8 mL/min. Um estudo japonês também encontrou relação semelhante, com razão de chance de 1,05 para declínio da TFG para cada 1 mg/dL de aumento no ácido úrico (KAMEI et al., 2014}. Em outro estudo, encontrou-se um declínio de 0,18mL/min na TFG para cada 1 mg/dL de aumento do AU (SEDAGHAT et al., 2013).

Esses resultados sugerem que o ácido úrico tem associação independente com o declínio da TFG em pacientes com DRC. Uma ressalva a essa interpretação poderia ser suscitada, entretanto, levando-se em consideração o fato de que uma das principais causas de aumento do ácido úrico sérico é a sua excreção reduzida à medida que a TFG declina (JOHNSON *et al.*, 2003). Ou seja, fisiologicamente o AU se eleva em decorrência da redução da TFG. Seguindo esse raciocínio, o AU poderia ser apenas um marcador da disfunção renal já estabelecida e não um fator causal.

Contudo, na amostra analisada, um dado importante contraria a tese de que o AU seria somente um marcador de doença renal, pois os níveis mais altos de ácido úrico não estavam presentes apenas em níveis de TFG baixos. Os níveis médios de TFG na linha de base entre os pacientes hiperuricêmicos e os normouricêmicos foram clinicamente muito semelhantes (31,5 e 35,3 mL/min/1,73m², respectivamente).

Portanto, os resultados sugerem que a hiperuricemia, assim como o aumento dos níveis de AU durante o período de acompanhamento, têm associação, estatisticamente significativa com o declínio da TFG.

Outro ponto importante a se observar é que a informação sobre o uso de medicações hipouricemiantes, como o Alopurinol, não está disponível nos registros do banco de dados. É razoável, portanto, pressupor que o impacto da hiperuricemia nos desfechos analisados foi subestimada, pois pacientes com níveis de AU controlados pelo uso da medicação foram considerados normouricêmicos, sendo que estiveram expostos aos efeitos da hiperuricemia e os mesmos não foram medidos. De forma semelhante, Kamei *et al* concluíram que a associação entre hiperuricemia e o declínio da TFG estava presente e era subestimada pela ausência dos dados a respeito do uso de alopurinol (KAMEI et al., 2014). No nosso estudo, também não se pôde avaliar o impacto do uso da medicação hipouricemiante na TFG e comparar o desfecho nesse grupo em relação aos pacientes que não foram tratados. Segundo os três trabalhos randomizados controlados encontrados na literatura que compararam um grupo tratado com alopurinol e um grupo controle, o tratamento da hiperuricemia parece melhorar a TFG (GOICOECHEA et al., 2015; SIU et al., 2006; SEZER et al., 2014).

Além do AU, outras variáveis foram avaliadas em relação à sua associação com o declínio da TFG e seus resultados merecem discussão.

A regressão linear evidencia um desses resultados, de grande relevância clínica, ao mostrar que o aumento dos níveis séricos de hemoglobina melhora a TFG. Nenhum dos trabalhos avaliados na revisão sistemática mostrou o impacto da anemia na progressão renal. Sabe-se que níveis mais baixos de hemoglobina estão relacionados com aumento de morbidade cardiovascular e mortalidade, motivos pelos quais é recomendado o seu tratamento em pacientes com DRC (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP, 2013). Os resultados da análise desta amostra vão além desses conceitos já definidos ao sugerir a associação direta entre hemoglobina e a redução da TFG, com resultados estatisticamente significantes.

A regressão linear mostrou também significância estatística para a associação entre níveis basais de PAS e a redução da TFG. Níveis maiores de PAD e de hemoglobina glicada também parecem reduzir a TFG, porém esses resultados não foram estatisticamente significativos. Não foi encontrada associação entre o sexo dos indivíduos e a TFG.

A análise da amostra mostrou que houve impacto da doença de base em relação à TFG. O grupo de indivíduos que tinha diagnóstico de DM considerado grave evoluía com perda de 4,24 mL/min/ano na TFG, independentemente de outros fatores. Esse resultado possivelmente está relacionado aos dados que mostram que esse grupo de pacientes apresenta piores controles glicêmicos, níveis de hemoglobina glicada mais altos, o que sabidamente interfere na progressão renal (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP, 2013). Não houve associação entre o diagnóstico de HAS grave e a evolução da DRC, presumivelmente, devido ao fato desses pacientes terem controles pressóricos semelhantes aos daqueles não classificados no referido grupo.

Em relação ao desfecho principal proposto neste estudo, a progressão rápida da DRC, o modelo de Poisson mostrou resultados interessantes. Os pacientes que iniciaram o estudo hiperuricêmicos apresentaram risco anual quase duas vezes maior de progressão rápida (IRR=1,91, $p<0,005$) e o aumento de 1 mg/dL no AU da linha de base aumentou em 48% o risco de progressão rápida a cada ano ($p<0,001$). Nenhum dos estudos da revisão sistemática avaliou o impacto dos níveis de AU na progressão renal rápida. Um deles encontrou associação positiva entre hiperuricemia e redução do tempo para início de TRS, uma forma de avaliar, indiretamente, progressão renal acelerada (NACAK et al., 2014).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incidência e a prevalência da DRC permanecem em ascensão no Brasil e no mundo, a despeito dos esforços terapêuticos e das políticas públicas instituídas para contê-la.

Sabendo-se que a forma de reduzir o impacto da DRC se faz através do reconhecimento e tratamento dos seus fatores de risco, há cerca de duas décadas, o AU e a hiperuricemia vêm sendo estudados como possíveis fatores de risco modificáveis para a DRC.

Estudos experimentais com animais mostraram que a indução de hiperuricemia provoca alterações renais estruturais e funcionais, capazes de desenvolver DRC.

À luz desse conhecimento e desde então, estudos epidemiológicos em populações com e sem DRC analisaram o impacto da hiperuricemia no declínio da TFG. A revisão sistemática da literatura revelou que os estudos longitudinais que avaliam incidência de DRC mostraram uma associação positiva entre níveis aumentados de AU e desenvolvimento da doença renal. Por outro lado, os estudos que avaliaram progressão da DRC têm conclusões distintas.

A presente análise do banco de dados do ambulatório de DRC do Centro HIPERDIA Minas/Juiz de Fora sugere que a hiperuricemia e também o aumento dos níveis séricos de ácido úrico ao longo do tempo de acompanhamento aumentam a velocidade de progressão da DRC de forma independente de outros fatores.

Pequenos estudos de intervenção que compararam o efeito do tratamento da hiperuricemia em doentes com DRC com um grupo controle sugerem que a redução dos níveis de AU com o uso de alopurinol diminuía a velocidade de progressão da doença renal. Esses resultados, porém, carecem de ser confirmados com estudos de desenhos mais robustos.

No nosso estudo, não foi possível realizar a avaliação do impacto do tratamento com hipouricemiantes na progressão da DRC por não haver informações disponíveis no banco de dados a esse respeito.

Atualmente, as diretrizes internacionais que regem o manejo da DRC não recomendam que seja realizado o tratamento da hiperuricemia assintomática no sentido de se evitar a progressão da DRC (KDIGO, 2009), pois faltam evidências científicas que justifiquem a mudança de conduta médica referente a isso.

Dessa maneira, faz-se necessário que estudos de intervenção mais consistentes do que aqueles atualmente disponíveis sejam realizados, com o intuito de definir o real papel do ácido úrico na patogênese e na progressão da DRC.

Apenas de posse de embasamento científico mais robusto será possível avaliar o impacto desses conhecimentos na prática médica e a pertinência da modificação de condutas clínicas na abordagem da DRC. Até o momento, não há, portanto, evidência suficiente que justifique o tratamento medicamentoso da hiperuricemia assintomática.

9 CONCLUSÃO

As evidências científicas atuais sugerem que a hiperuricemia seja um fator de risco para a incidência de DRC e que o tratamento da mesma em pacientes com DRC instalada possa retardar a progressão renal.

Os resultados da análise do banco de dados deste estudo sugerem que a hiperuricemia seja um fator de risco independente para progressão da doença renal.

REFERÊNCIAS

ALVES, L. F. et al. Prevalência da doença renal crônica em um município do sudeste do Brasil. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 39, n. 2, pp. 126-134, 2017

BASTOS, M. G. et al. Hiperuricemia: Um Marcador para Doença Renal Crônica Pré-Clínica? **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 31, n. 1, p. 32-38, 2009.

BEN-DOV, I. Z.; KARK, J. D. Serum uric acid is a GFR-independent long-term predictor of acute and chronic renal insufficiency: the Jerusalem Lipid Research Clinic cohort study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 26, n. 8, p. 2558-2566, 2011.

BOBULESCU, I. A.; MOE, O. W. Renal Transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 19, n. 6, p. 358-371, 2012.

BORGHI, C. et al. Hyperuricemia and cardiovascular disease risk. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 12, n. 10, p. 1219-1225, 2014.

CHANG, H. et al. Hyperuricemia as an independent risk factor of chronic kidney disease in middle-aged and elderly population. **The American journal of the medical sciences**, v. 339, n. 6, p. 509-515, 2010.

CHEN, W. et al. Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in an adult population from southern China. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 24, n. 4, p. 1205-1212, 2008.

COUSER, W. G. et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. **Kidney International**, v. 80, n. 12, p. 1258-1270, 2011.

GLANTZOUNIS, G. K. et al. Uric acid and oxidative stress. **Current pharmaceutical design**, v. 11, n. 32, p. 4145-4151, 2005.

GOICOECHEA, M. et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 65, n. 4, p. 543-549, 2015.

HSU, C. et al. Risk factors for end-stage renal disease. **Archives of Internal Medicine**, v. 169, n. 4, p. 342–19 , 2009.

IMEPEN, Fundação. Centro HIPERDIA. Disponível em: <http://www.imepen.com/hiperdia/>
Acessado em 11/01/2017

ISEKI, K.; ISEKI, C.; KINJO, K. Changes in serum uric acid have a reciprocal effect on eGFR change: a 10-year follow-up study of community-based screening in Okinawa, Japan. **Hypertension Research**, v. 36, n. 7, p. 650-654, 2013.

JALAL, D. I. et al. Uric acid as a target of therapy in CKD. **American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, v. 61, n. 1, p. 134-146, 2013.

JOHNSON, R. J. et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 28, n. 9, p. 2221-2228, 2013.

JOHNSON, R. J. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? **Hypertension**, v. 41, n. 6, p. 1183-1190, 2003.

JUNIOR, ALVES. CONSOLIDANDO A REDE DE ATENÇÃO ÀS CONDIÇÕES CRÔNICAS: EXPERIÊNCIA DA REDE HIPERDIA DE MINAS GERAIS. 2011. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/consolidando_rede_atencao.pdf>.

KAMEI, K. et al. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 29, n. 12, p. 2286-2292, 2014.

KANG, D.; NAKAGAWA, T.; FENG, L. A role for uric acid in the progression of renal disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, 2002.

KANG, D. et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 12, p. 3553-3562, 2005.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International**, Suppl 3: 1–150, 2013.

LEVEY, A. S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals of Internal Medicine**, v. 150, n. 9, p. 604-612, 2009.

LEVEY, A. S. et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. **Kidney International**, v. 80, n. 1, p. 17-28, 2011.

LEVIN, A. et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. **The Lancet**, v. 390, n. 10105, p. 1888-1917, 2017.

LEVY, G. D. et al. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. **The Journal of Rheumatology**, v. 41, n. 5, p. 955-962, 2014.

LI, L. et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: a systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. **Bio Med Central Nephrology**, v. 15, n. 1, p. 122, 2014.

MADERO, M. et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 53, n. 5, p. 796-803, 2009.

MAIUOLO, J. et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. **International Journal of Cardiology**, v. 213, p. 8-14, 2016.

MALLAT, S. G. et al. Hyperuricemia, hypertension, and chronic kidney disease: an emerging association. **Current Hypertension Reports**, v. 18, n. 10, p. 74, 2016.

MANDAL, A. K.; MOUNT, D. B. The molecular physiology of uric acid homeostasis. **Annual Review of Physiology**, v. 77, n. 1, p. 323-345, 2015.

MAZZALI, M. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. **Hypertension**, v. 38, n. 5, p. 1101-1106, 2001.

MIYAOKA, T. et al. Serum uric acid levels and long-term outcomes in chronic kidney disease. **Heart and Vessels**, v. 29, n. 4, p. 504-512, 2013.

NACAK, Hakan et al. Uric acid: association with rate of renal function decline and time until start of dialysis in incident pre-dialysis patients. **Bio Med Central Nephrology**, v. 15, n. 1, p. 1-7, 2014.

NAKAGAWA, T. et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. **American Journal of Nephrology**, v. 23, n. 1, p. 2-7, 2003.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. **American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, out. 2003

OBERMAYR, R. P. et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 19, n. 12, p. 2407-2413, 2008.

PEREIRA, E. R. S. et al. Prevalence of chronic renal disease in adults attended by the family health strategy. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 38, n. 1, p. 22-30, 2016.

PICCOLLI A. P. et al. Prevalence of chronic kidney disease in a population in southern Brazil (Pro-Renal Study). **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 39, n. 4, pp. 384-390, 2017.

ROCH-RAMEL, F.; GUIBAN, B. Renal transport of urate in humans. **Physiology**, v. 14, n. 2, p. 80-84, 1999.

ROCK, K. L. et al. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 9, n. 1, p. 13–23, 2013.

ROMAO JUNIOR, J. E. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 26 (3 Suppl 1), pp. 1-3, 2004.

SANCHEZ-LOZADA, L. G. et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 295, n. 4, p. F1134-F1141, 2008.

SARAN, R. et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. **American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, v. 69, n. 3S1, p. A7-A8, 2017.

SÁNCHEZ-LOZADA, L. G. et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. **Kidney international**, v. 67, n. 1, p. 237-247, 2005.

SÁNCHEZ-LOZADA, L. G. et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 295, n. 4, p. F1134-F1141, 2008.

SEDAGHAT, S. et al. Serum uric acid and chronic kidney disease: the role of hypertension. **Plos One**, v. 8, n. 11, p. e76827–8, 2013.

SEZER, S. et al. Allopurinol reduces cardiovascular risks and improves renal function in pre-dialysis chronic kidney disease patients with hyperuricemia. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation**, v. 25, n. 2, p. 316–320, 2014.

SIU, Y. et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. **American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, v. 47, n. 1, p. 51-59, 2006.

STAMP, L.; DALBETH, N. Urate-lowering therapy for asymptomatic hyperuricaemia: a need for caution. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 46, n. 4, p. 457-464, 2017.

TALAAT, K. M.; EL-SHEIKH, A.R. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. **American Journal of Nephrology**, v. 27, n. 5, p. 435-440, 2007.

TODA, A. et al. Hyperuricemia is a significant risk factor for the onset of chronic kidney disease. **Nephron Clinical Practice**, v. 126, n. 1, p. 33-38, 2014.

WANG, S. et al. Uric acid and incident chronic kidney disease in a large health check-up population in Taiwan. **Nephrology**, v. 16, n. 8, p. 767-776, 2011.

WEINER, D. E. et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. **Journal of The American Society of Nephrology**, v. 19, n. 6, p. 1204-1211, 2008.

ZHANG, L. et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. **The Lancet**, v. 379, n. 9818, p. 815-822, 2012.

ZHANG, Y. et al. Effect of uric-acid-lowering therapy on progression of chronic kidney disease: a meta-analysis. **Journal of Huazhong University of Science and Technology**, v. 34, n. 4, p. 476-481, 2014.

ZOPPINI, G. et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. **Diabetes Care**, v. 35, n. 1, p. 99-104, 2011.

ANEXO I – PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Resumo apresentado como pôster e publicado nos Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Nefrologia, ocorrido de 14 a 17 de Setembro de 2016 no Centro Cultural e de Exposições Ruth Cardoso em Maceió/AL.

IMPACTO DA HIPERURICEMIA NA PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

INTRODUÇÃO: A hiperuricemia é altamente prevalente na doença renal crônica (DRC), como consequência da diminuição da excreção do AU à medida que a taxa de filtração glomerular reduz. A hiperuricemia também está associada com fatores de risco para DRC, como hipertensão arterial, diabetes mellitus e síndrome plurimetabólica. Estudos epidemiológicos tem dissertado a respeito do papel do AU como fator de risco para a incidência e progressão da DRC, alguns apontado e outros refutando a existência desse papel. **OBJETIVO:** Avaliar o comportamento dos níveis séricos de AU em uma população portadora de DRC e sua correlação com a progressão da doença. **MÉTODOS:** Foi desenvolvido estudo longitudinal retrospectivo de base histórica, avaliando registros de pacientes com DRC, de origem hipertensiva e/ou diabética, a partir de banco de dados do Ambulatório de DRC do Centro Hiperdia Minas/Juiz de Fora. Foram avaliados registros de pacientes incidentes com diagnóstico de DRC confirmado no período entre 2010 e 2012, com seguimento até o final de 2014. Foi caracterizado o perfil sócio-demográfico da população e avaliada a relação entre hiperuricemia e desfecho renal (declínio do ritmo de filtração glomerular estimado (TFGe) pelo CKD-EPI $> 5\text{mL}/\text{min}/\text{ano}$). **RESULTADOS:** A população estudada foi de 788 pacientes com diagnóstico de DRC dado por duas ou mais creatininas alteradas. 55,3% eram do sexo masculino e 44,7% do sexo feminino. A média de idade foi de 69,4 anos. O TFG foi estimado pela fórmula CKD-EPI, sendo o valor médio de creatinina igual a 2,07 mg/dL e do TFGe igual a 33,36 mL/min. A população estava distribuída em relação aos estágios da DRC (conforme definição do KDIGO) da seguinte forma: 22,6% em estágio 3A; 34,8% em estágio 3B; 34,6% em estágio 4 e 8% em estágio 5. A mediana do AU foi de 6,8 mg/dL. Foi aplicado um modelo de regressão de Poisson para a progressão da DRC, tendo como desfecho o declínio do TFGe $>$

5mL/min/ano. Para valores de AU > 6,8 (mediana) foi encontrado Risco Relativo de 1,91 (95% IC: 1,21-3,00, p=0,005), após ajuste para sexo, idade, HAS, DM e TFGe. CONCLUSÃO: A literatura ainda é controversa a respeito do papel do AU como fator de risco para progressão da DRC. Pelo nosso conhecimento, não existem estudos epidemiológico brasileiros a respeito dessa questão. O presente estudo realizado sugere que a hiperuricemia seja um predito de risco para pior progressão da doença renal crônica.

ANEXO II – ARTIGO SUBMETIDO AO *BRAZILIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY*

O artigo oriundo da revisão sistemática e submetido ao *Brazilian Journal of Nephrology* está apresentado abaixo em sua versão em inglês, conforme enviado para o periódico.

Impact of hyperuricemia on the incidence and progression of chronic kidney disease: a systematic review

Author names

Ana Luisa Silveira Vieira^a

Marcus Gomes Bastos^b

Fernando Antonio Basile Colugnati^c

Affiliations

a Institution: Federal University of Juiz de Fora

Sector of institution: IMEPEN Foundation – Interdisciplinary Nucleous of Teaching, Research and Treatment in Nephrology

Position at the Institution: Master student

b Institution: Federal University of Juiz de Fora

Sector of institution: IMEPEN Foundation – Interdisciplinary Nucleous of Teaching, Research and Treatment in Nephrology

Position at the Institution: Full professor, School of Medicine of the UFJF; Head of Urinary System, University Hospital, UFJF; Coordinator of the Discipline Clinical Echography; Coordinator of Interdisciplinary Nucleous of Teaching, Research and Treatment in Nephrology

(NIEPEN); Executive director of IMEPEN Foundation

c Institution: Federal University of Juiz de Fora

Sector of institution: IMEPEN Foundation – Interdisciplinary Nucleous of Teaching, Research and Treatment in Nephrology

Position at the Institution: Adjunct professor, School of Medicine of Federal University of Juiz de Fora

The study was performed at IMEPEN Foundation - Federal University of Juiz de Fora.

Address: Rua José Lourenço Kelmer 1.300 Bairro São Pedro - Juiz de Fora – MG, Brasil CEP 36036-330

***Corresponding author**

Ana Luisa Silveira Vieira

Mailing address:

IMEPEN - Rua José Lourenço Kelmer 1.300 Bairro São Pedro - Juiz de Fora – MG, Brasil CEP 36036-330 – Phone number: 32 3216-2515

Email address: analuisasvieira@gmail.com

Funding

There was no financial support for this study.

Abstract

Introduction: Hyperuricemia occurs frequently in patients with chronic kidney disease (CKD). There is no consensus in the literature regarding the causal relationship between asymptomatic hyperuricemia and CKD.

Objective: To evaluate the impact of hyperuricemia on the incidence and progression of CKD in hypertensive and/or diabetic individuals, a systematic review of the literature was conducted.

Methods: This systematic review utilized Pubmed and Lilacs databases. The following keywords were used: *chronic renal insufficiency AND hyperuricemia AND uric acid*. One hundred and eighty studies involving human subjects published between January 2005 and December 2016 were identified. The abstracts of the articles were evaluated by two researchers according to the established inclusion and exclusion criteria.

Results: Twenty-two studies met the criteria for inclusion. Of them, 13 evaluated the incidence of CKD, and 11 evaluated its progression (increase in creatinine levels, variation of glomerular filtration rate (GFR), and initiation of renal replacement therapy); two evaluated both outcomes. Of these studies, 13 studies were longitudinal, 11 were prospective, and two were retrospective. The articles that evaluated the incidence of CKD, including a meta-analysis, showed a positive relationship with hyperuricemia. The longitudinal studies presented conflicting results regarding the progression of CKD. Three randomized controlled trials were identified, in which a group treated with allopurinol was compared to a control group, and all studies showed improved renal outcomes in the treated group.

Conclusion: This systematic review suggests that hyperuricemia is independently related to the incidence of CKD; however, its role in disease progression requires further study.

Keywords: chronic renal insufficiency; hyperuricemia; uric acid; allopurinol

Introduction

The increasing incidence and prevalence of chronic kidney disease (CKD) and the high morbidity and mortality rates associated with it make it necessary to identify unknown risk factors to increase the prevention and treatment of this disease^{1,2}.

Historically, the importance of evaluating serum uric acid levels has been overlooked³ by general practitioners and nephrologists.

Hyperuricemia is commonly observed in patients with CKD⁴ with three classic manifestations: the rate of uric acid excretion decreases as the glomerular filtration rate (GFR) decreases⁵; hyperuricemia is involved in the pathogenesis of the major underlying diseases of CKD, hypertension and diabetes^{6,7}; and the precipitation of urate crystals and their accumulation in the renal tubules and interstitium contribute to the historically known gouty nephropathy³.

In the past decades, a possible independent causal relationship between asymptomatic hyperuricemia and the incidence and progression of CKD has been investigated.⁸

Experimental studies have shown that animals subjected to high levels of uric acid develop renal abnormalities, such as intraglomerular hypertension, arteriosclerosis, and renal interstitial fibrosis.³

Over the past three decades, epidemiological studies have been performed to evaluate the impact of hyperuricemia as a cause and progression factor of CKD. In 2009, Bastos et al. evaluated data from patients with and without CKD and showed that hyperuricemia appears to behave as a marker of kidney disease⁹. However, the findings of epidemiological studies are conflicting⁸. Clinical studies that evaluated the impact of uric acid-lowering drugs on the evolution of CKD also had antagonistic results.

Despite the significant number of publications on the subject, the results remain controversial, and a careful evaluation of the scientific literature is necessary so that the results of

these studies can be organized and made available to advance the knowledge of the subject and to assist in clinical decision-making or even in the design of new studies.

A systematic review is proposed here to evaluate the data available in the literature, which is guided by the question, "What is the impact of hyperuricemia on the incidence and progression of CKD?".

Methods

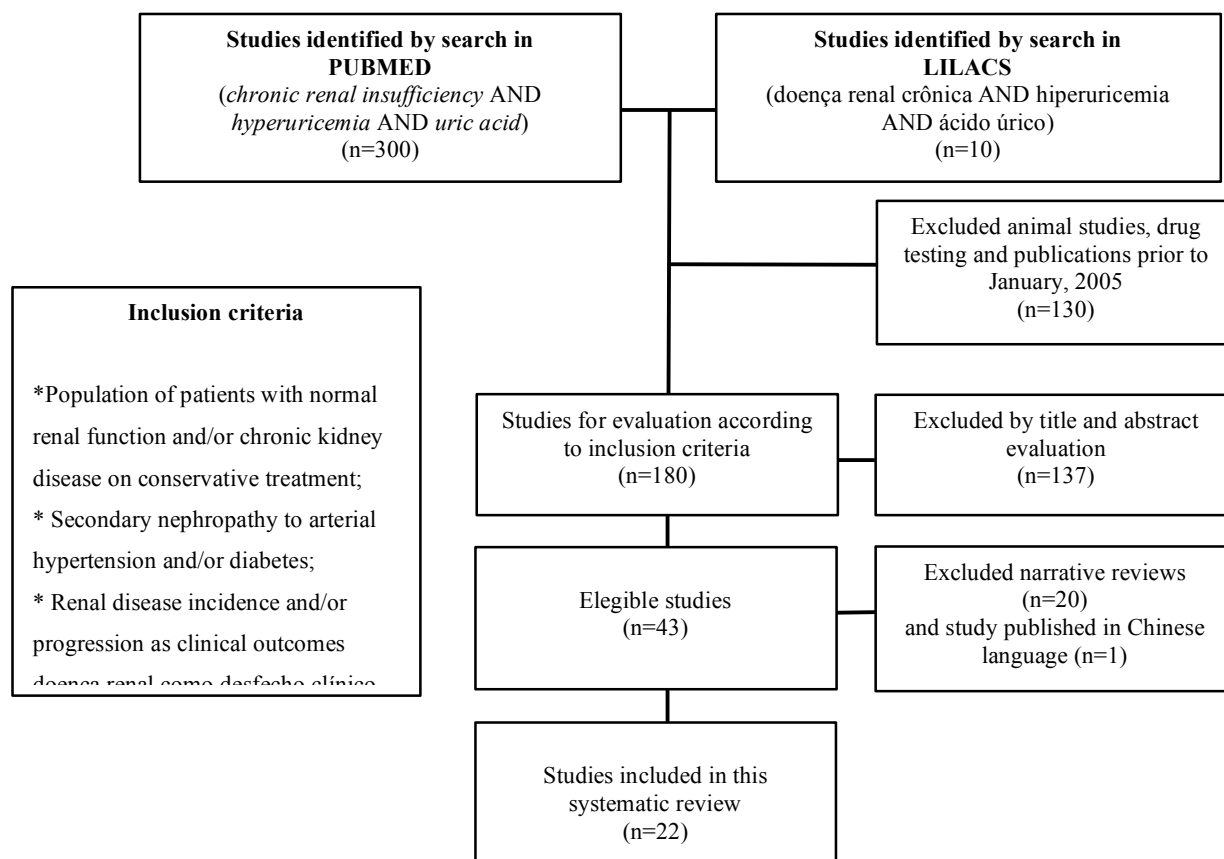
A systematic review of the literature was performed searching the Pubmed and Lilacs databases. The following keyword combinations were used: chronic renal insufficiency (MeSH for "chronic kidney disease") AND hyperuricemia AND uric acid in Pubmed; and chronic kidney disease AND hyperuricemia AND uric acid in Lilacs. The search compiled articles published between January 2005 and December 2016. The studies were independently evaluated and selected by two researchers (AL and FC). The titles and abstracts of all articles initially selected were evaluated according to the following inclusion criteria: English, Portuguese, or Spanish language; population of patients with normal renal function and/or with CKD on conservative treatment; nephropathy secondary to arterial hypertension and/or diabetes mellitus; and incidence and/or progression of kidney disease as clinical outcomes. We excluded experimental studies in animals, studies that evaluated the efficacy of experimental drugs, and narrative reviews.

The selected studies are presented according to the country or countries that comprise the sample, sample size, type of design, description of the target population (groups), hyperuricemia criteria used, definition of CKD used, outcome assessed, estimated effects (odds ratio, incidence ratio, or relative risk), and the conclusions. The systematic review process followed the MOOSE checklist to ensure the quality of the study.

The bibliographic references listed in the selected articles were reviewed, and relevant

articles found in them were included in this systematic review.

Research steps for systematic review are represented below:



Results

The electronic search in the selected databases (Pubmed and Lilacs) resulted in the identification of 310 articles. By restricting the search to articles published between January 2005 and December 2016 and excluding animal experiments, 180 articles were identified. The titles and abstracts was evaluated according to the other established inclusion criteria, and 43 papers remained after applying those criteria. Twenty articles were excluded because they were narrative reviews, and one article was written in Chinese; 22 publications remained, of which 21 were written in English, and one in Portuguese.

The characteristics of the studies included in this systematic review are described in Tables 1 and 2, in which the studies were divided according to the type of outcome: impact on the incidence or impact on progression, respectively.

Of the 22 studies analysed, 13 evaluated the incidence of CKD, 11 evaluated the progression of CKD (increase in creatinine, variation of eGFR, initiation of renal replacement therapy), and two evaluated the two types of outcomes. Of these, 13 studies were longitudinal, 11 were prospective, and two were retrospective. Only two articles referred to a follow-up time of less than three years.

Of the 13 longitudinal studies, eight were performed in patients with normal renal function, six concluded that hyperuricemia is an independent risk factor for CKD incidence,^{6, 8, 9,10,11,12} and two found this relationship only in subgroups: in men in one study¹³ and among hypertensive individuals in another study.¹

Seven longitudinal studies were performed in patients with altered renal function at baseline and evaluated the association between serum levels of UA and the progression of CKD. Iseki et al.¹⁴ showed an association between uric acid increase and progressive reduction of the GFR.

However, in two smaller population studies, one conducted with 511 patients in stages 2 to 4¹⁵ and one involving 131 patients in CKD stages 4 and 5⁴, there was no association between hyperuricemia and eGFR decline.

Sedaghat et al. found a slight decline in eGFR (0.18 mL/min for every 1 mg/dL increase in uric acid) in a population of 2,405 individuals¹. The association was also mildly positive in the study by Kamei et al⁸.

In the cohort from the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study, Madero et al. evaluated the baseline uric acid levels of 838 CKD stage 3 and 4 patients and found that hyperuricemia had no association with kidney disease progression after a follow-up of ten years⁷.

The cohort studied by Levy et al., which included 16,186 individuals with normal renal function and with CKD (except stages 4 and 5), 30% of whom received allopurinol, showed that hyperuricemia was associated independently with decreased eGFR and that treated patients who achieved UA levels < 6 mg/dL had a 37% reduction in the risk of renal functional loss¹⁶.

This systematic review also found three randomized, controlled studies in patients with CKD. In all the studies, one group received therapy with the uric acid-lowering drug allopurinol and was compared to a control group. Siu et al. followed 51 patients for one year and found an association between decreased uric acid levels as a result of the treatment and decreased renal outcome rates (increased creatinine \geq 40%, initiation of renal replacement therapy) and lack of deaths¹⁷.

Sezer et al. observed increased eGFR in the group that received allopurinol in a study with 96 individuals followed-up for one year⁵. Goicoechea et al. found a reduction in the number of renal outcomes (initiation of renal replacement therapy, doubling of creatinine levels, decrease in GFR greater than 50% of baseline value) in a subgroup of 57 subjects treated with allopurinol¹⁸.

A meta-analysis by Zhang et al. in 2014 analysed seven intervention studies and showed

that the group undergoing uric acid-lowering therapy presented stabilized renal function and had a lower risk of eGFR reduction²². However, the seven studies analysed had heterogeneous characteristics¹⁹. Li et al. also showed an association between hyperuricemia and the incidence of CKD in a meta-analysis of longitudinal studies with a total of 190,718 individuals²⁰.

Discussion

Historically, knowledge regarding the association between hyperuricemia and CKD was limited to gouty nephropathy, a condition in which urate crystals precipitated in renal tubules and interstitium may predispose an individual to CKD³. In the past decades, however, experimental and epidemiological studies have been performed to assess the additional effects of uric acid on the pathogenesis of renal injury.

In experimental studies conducted in uricase knockout animals, hyperuricemia induced oxidative stress and endothelial dysfunction, which resulted in systemic and glomerular hypertension, in addition to renal vascular resistance and reduced blood flow to the kidneys. These studies also observed activation of the renin-angiotensin system, with consequent arteriolosclerosis of the afferent arteriole and glomerular hypertrophy and glomerulosclerosis²¹. The development of renal interstitial fibrosis has also been documented. Together, these changes were recognized as causes of the decline in the GFR and proteinuria in the animals studied³.

Based on the interest generated by these results, epidemiological studies were developed to assess the relationship between hyperuricemia and CKD in humans.

The studies compiled in this review suggest that hyperuricemia is independently related to the incidence of CKD in patients of both sexes, hypertensive and/or diabetic. This result was not repeated in most studies in which the outcome was the progression of CKD in patients who already

had altered renal function at baseline.

The explanation for such a difference is that the main route of elimination of uric acid is the renal one, and therefore, once CKD has been established, hyperuricemia is a frequent finding.

Thus, the role of uric acid in the progression of CKD is difficult to establish based on epidemiological studies³. The question that arises, then, is as follows: is hyperuricemia a cause or only a consequence of kidney disease?

In this review, interventional studies were also evaluated in patients with CKD who underwent uric acid-lowering therapy. Drug treatment with allopurinol was associated with a slower progression of kidney disease, which led the authors to suggest that hyperuricemia may be a risk factor for the progression of CKD.

Conclusion

From a clinical point of view, identifying the risk factors involved in the pathogenesis of CKD is extremely relevant. Some modifiable factors are well known, such as hypertension, diabetes mellitus, and proteinuria. However, the strict control of these factors has not been shown to reduce the high morbidity and mortality rates of CKD found worldwide.

The identification of hyperuricemia as one of the "new" risk factors for CKD increases the possibilities of prevention and treatment of the disease. In this systematic review it is suggested that hyperuricemia is independently related to the incidence of CKD; however, its role in disease progression requires further study, which will only be possible through intervention and prospective clinical trials.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Table 1 - Characteristics of the studies assessing the relationship between hyperuricemia and chronic kidney disease incidence

Author/Year	Country	n	Type of study	Follow-up	Groups	Criteria of hyperuricemia	Definition of CKD	Estimated outcome	Odds ratio (OR-HR) (95% CI)	Conclusion
Bastos et al., 2009	Brazil	4,041	Long Prosp	5 years	Patients with normal renal function	≥ 7.0 for men and ≥ 6.0 mg/dL for women and quartiles	eGFR < 60 mL/min/1.73 m ² (MDRD)	Incidence of CKD	Men: RR: 2.3 (CI:1.5-3.7) Women: 2.8 (CI:2.1-3.7)	Hyperuricaemia is associated with outcome
Chen et al., 2009	Taiwan	5,722	Cross	NA	Population sample (with or without SAH and/or DM), > 40 years, with or without CKD	< 4; 4.0-5.9; 6.0-7.9; 8.0-9.9; > 10 mg/dL	Cr > 1.3 mg/dL	Relationship between altered renal function and hyperuricaemia	4.0-5.9: 1.43 6.0-7.9: 2.38 8.0-9.9: 6.73 > 10: 19.05	Hyperuricaemia is associated with outcome
Chang et al., 2010	Taiwan	18,020	Cross	5 years	Population sample (with or without SAH and/or DM), > 40 years, CKD stages 3,4,5	> 7.0 for men and > 6.0 mg/dL for women	eGFR ≤ 60 mL/min/1.73 m ² or abnormal urinalysis	Incidence of CKD	OR 3.649 (p < 0.0001)	Hyperuricaemia is associated with outcome only stage 3 CKD
Zoppini et al., 2011	Italy	1,449	Long Prosp	5 years	Patients with type 2 DM with normal renal function	≥ 7.0 for men, ≥ 6.5 for women and/or use of Allopurinol	eGFR ≤ 60 mL/min/1.73 m ² (MDRD) and/or ACR ≥ 30 mg/mmol	Incidence of CKD	OR 1.20 (p < 0.05)	Hyperuricaemia is an independent risk factor for the incidence of CKD among DM2 patients
Wang et al., 2011	China	99,422	Long Prosp	3 years on average	Patients with normal renal function, participating in a check-up program	< 2.0 and quintiles: 2.0-4.5; 4.6-5.4; 5.5-6.2; 6.3-7.2; ≥ 7.3 mg/dL	eGFR ≤ 60 mL/min/1.73 m ² (CKD-EPI and MDRD)	Incidence of CKD	HR 1.03 for both sexes - baseline UA and incidence of CKD. For quintiles, p < 0.05 only for men with UA ≥ 7.3 (HR 1.54)	Hyperuricaemia is associated with outcome in men
Ben-Dov, Kark, 2011	Israel	2,449	Long Prosp	24-28 months	Patients without CKD. Population from the Jerusalem Lipid Research Clinic cohort	≥ 7.0 for men and ≥ 6.0 mg/dL for women	eGFR < 60 mL/min/1.73 m ² (MDRD)	Incidence of CKD	HR 2.14 (p < 0.001) for incidence of CKD	Hyperuricaemia is associated with outcome
Ryoo et al., 2013	Korea	18,778	Long Prosp	4 years	Individuals with normal renal function, in a check-up programme, with or without SAH and DM	≥ 7.0 mg/dL Quintiles: < 5.1; 5.1-5.7; 5.7-6; 6.3-7.0; ≥ 7.0	eGFR ≤ 60 mL/min/1.73 m ² (CKD-EPI)	Incidence of CKD	OR 1.96 for UA ≥ 7.0 OR 2.59 for quintile 4 and 3.03 for quintile 5	Hyperuricaemia is associated with outcome

Author/ Year	Country	n	Type of study	Follow- up	Groups	Criteria of hyperuricae mia	Definition of CKD	Estimated outcome	Odds ratio (OR-HR) (95% CI)	Conclusion
Suzuki et al., 2013	Japan	3,126	Cross	NA	Patients with normal renal function, participating in a check-up program	UA \geq 7.0	eGFR \leq 60 mL/min/1.73 m ²	Incidence of albuminuria (ACR \geq 30 mg/g)	Men: OR 1.83 (p = 0.02) Women: OR 1.94 (p = 0.03)	Hyperuricaemia is associated with outcome
Sedagha t et al., 2013	Holland	(1) 2,601 (2) 2,405	Long Prosp	6.5 years	Patients with normal renal function	Quartiles (\leq 4.5; 4.5- 5; 5-6; $>$ 6 mg/dL)	eGFR \leq 60 mL/min/1.73 m ²	(1) Incidence of CKD (2) Progression of CKD	(1) HR 1.12 p = 0.079 (2) HR 0.18 p < 0.001	(1) Association between hyperuricaemia and the incidence of CKD in hypertensive patients) (2) Decrease of 0.18 mL/min in eGFR for every 1 mg/dL of UA
Li et al., 2014	China	190,718	Meta- analysis	NA	Patients with normal renal function	NA	eGFR < 60 mL/min/1.73 m ² and/or albuminuria, both for > 3 months	Incidence of CKD	OR = 2.35 CI: 1.59 – 3.46	Hyperuricaemia is associated with outcome
Toda et al., 2014	China	1,388	Long Prosp	5 years	Patients with normal renal function, participating in a check-up program	ND	eGFR \leq 60 mL/min/1.73 m ² or proteinuria \geq 2+	Incidence of CKD	HR 1.36 p < 0.001	Hyperuricaemia is associated with outcome
Kamei et al., 2014	Japan	165,847	Long Retros	2 years	Patients with normal renal function, participating in a check-up program	\geq 7.0 for men and \geq 6.0 mg/dL for women	eGFR \leq 60 mL/min/1.73 m ² or proteinuria	(1) Incidence of CKD (2) Progression rate of CKD	(1) OR 1.117 for hyperuricaem ia and OR 1.056 for each 1 mg/dL increase in UA	Hyperuricaemia is associated with incidence and rate of progression of CKD
Sheikhb ahaiei et al., 2014	Iran	1,463	Cross	NA	Patients with DM2	\geq 7.0 for men and \geq 6.5 mg/dL for women	eGFR \leq 60 mL/min/1.73 m ² (MDRD) and/or macro albuminuria	Incidence of CKD	Descriptive discussion	Association between hyperuricaemia and the incidence of CKD in patients with metabolic syndrome

Long Prosp: longitudinal prospective study; Long restros: longitudinal retrospective study; Cross: cross-sectional study; U: univariate analysis; M: multivariate analysis; ARC: albumin/creatinine ratio; SHA: Hypertension; DM: Diabetes; * Study does not express its results in odds ratios

Table 2 - Characteristics of the studies assessing the relationship between hyperuricemia and chronic kidney disease progression

Author/Year	Country	n	Type of study	Follow-up	Groups	Criteria of hyperuricaemia	Definition of CKD	Estimated outcome	Odds ratio (OR-HR) (95% CI)	Conclusion
Siu et al., 2006	China	51	CRS	1 year	25 patients with CKD using Allopurinol x 26 patients with CKD in the control group	> 7.6 mg/dL	Proteinuria > 0.5 g and/or Cr > 1.35 mg/dL	CKD progression = Cr increase \geq 40%; initiation of RRT; death	HR = 2.875 (p = 0.015)	There was a worsening of renal progression in the control group (46% of patients) compared to the intervention group (16%)
Madero et al., 2009	USA	838	Long Prosp	10 years	Patients with CKD 3-4 (MDRD study)	Tertiles: 1.7-6.9; 7.0-8.3; 8.4-15.6 mg/dL.	eGFR \leq 60 mL/min/1.73 m ²	Mortality from all causes, due to CVD and renal progression (RRT or Tx)	HR for the highest tertile of UA for general mortality: 1.57; for CVD mortality: 1.47, with no significant association with renal outcome	Hyperuricaemia correlated with all-cause mortality and CVD, but there was no relationship with renal progression
Miyaoka et al., 2013	Tokyo	511	Long Prosp	6 years	Patients with CKD 2-4 (MDRD), most non-diabetic	(1) Using Allopurinol or UA > 7.0. (2) Tertiles: 3.0-5.8; 5.9-7.1; 7.2-12.4	NA	Death due to all causes, due to CVD, reduction of eGFR \geq 50%, ESRD	(1) HR 0.6 for ESRD and HR 0.6 for reduction of eGFR > 50%	There was no relationship between hyperuricaemia or UA tertiles with renal progression
Sedaghat et al., 2013	Holland	(1) 2,601 (2) 2,405	Long Prosp	6.5 years	Patients with normal renal function	Quartiles (\leq 4.5; 4.5-5; 5-6; > 6 mg/dL)	eGFR \leq 60 mL/min/1.73 m ²	(1) Incidence of CKD (2) Progression of CKD (variation of eGFR)	(1) HR 1.12 p = 0.079 (2) HR 0.18 p < 0.001	(1) Association between hyperuricaemia and incidence of CKD in hypertensive patients (2) Decrease of 0.18 mL/min in eGFR for every 1 mg/dL of UA
Iseki et al., 2013	Japan	16796	Long Prosp	10 years	Patients participating in a check-up program	UA \geq 7.0	eGFR \leq 60 mL/min/1.73 m ²	Variation of eGFR	Descriptive discussion*	Hyperuricaemia is associated with outcome
Sezer et al., 2014	Turkey	96	CRS	1 year	49 patients with CKD using Allopurinol x 47 patients with CKD in the control group	NA	eGFR \leq 60 mL/min/1.73 m ² (CKD-EPI and MDRD)	Variation of eGFR	In the intervention group, UA reduced and eGFR increased. In control group, did not change.	Allopurinol was associated with increased eGFR.

Author/ Year	Country	n	Type of study	Follow- up	Groups	Criteria of hyperuricaemia	Definition of CKD	Estimated outcome	Odds ratio (OR-HR) (95% CI)	Conclusion
Kamei et al., 2014	Japan	165847 65847	Long Prosp	2 years	Patients with normal renal function, participating in a check-up program	≥ 7.0 for men and ≥ 6.0 mg/dL for women	eGFR ≤ 60 mL/min/1.73 m ² or proteinuria	(1) Incidence of CKD (2) Progression rate of CKD	(1) OR 1.117 for hyperuricaemia and OR 1.056 for each 1 mg/dL increase in UA	Hyperuricaemia is associated with outcomes
Nacak et al., 2014	Holland	131	Long Prosp	14.9 months	Patients with CKD 4-5 (PREPARE-2 Study)	UA > 7.06 (women) and > 5.72 (men). Two groups: ≤ 7.9 and > 7.9 (median)	eGFR ≤ 60 mL/min/1.73 m ² (MDRD)	Decline of eGFR and time for initiation of dialysis	HR 1.26 for initiation of dialysis for each mg/dL increase in uric acid	There was a relationship between hyperuricaemia and time for dialysis but not to decline in eGFR
Levy et al., 2014	USA	16186	Long Retros	3 years	Population-based cohort with no CKD or CKD except 4-5. 3 groups: control and using uric-acid lowering drug < 80% or > 80% of follow-up time	UA > 7.0	NA	Decreased eGFR of ≥ 30% of baseline value; Initiation of dialysis; eGFR < 15 mL/min/1.73 m ²	Descriptive discussion*: In patients who achieved UA < 6, there was 37% less "renal progression"	Time of use of drugs was not correlated to better renal progression. UA < 6 at follow-up was associated with better renal outcomes
Zhang et al., 2014	China	451	Meta- analysis	≥ 6 months	228 patients using Allopurinol) x 223 in the control group	NA	NA	Stabilization of renal function (1) and lower risk of worsening renal function (2)	(1) RR = 1.73 CI: 1.44-2.09 (2) RR = 0.30 CI: 0.19-0.46	Association between treatment with Allopurinol
Goicoechea et al., 2015	Spain	113	CRS	2 years	CKD patients: 57 intervention group (Allopurinol 100 mg/day) x 56 control group.	NA	eGFR ≤ 60 mL/min/1.73 m ²	Renal events (initiation of RRT/Cr doubling/drop in eGFR ≥ 50% of baseline value) and CV events	HR 0.32 for renal events in the intervention group	The use of allopurinol slowed the progression of CKD

CRS: Controlled randomized study; Long Prosp: longitudinal prospective study; Long restros: longitudinal retrospective study; RRT: renal replacement therapy; Tx: renal transplant; CVD: cardiovascular disease; ESRD: end-stage renal disease; * Study does not express its results in odds ratios

References

1. Sedaghat S, Hoorn EJ, van Rooij FJ, Hofman A, Franco OH, Witteman JC, et al. Serum uric acid and chronic kidney disease: the role of hypertension. *PLoS One* 2013;8(11):e76827-e76828
2. Chang HY, Tung CW, Lee PH, Lei CC, Hsu YC, Chang HH, et al. Hyperuricemia as an independent risk factor of chronic kidney disease in middle-aged and elderly population. *Am. J. Med. Sci.* 2010;339(6):509-515
3. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sanchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013;28(9):2221-2228
4. Nacak H, van Diepen M, de Goeij MC, Rotmans JI, Dekker FW. Uric acid: association with rate of renal function decline and time until start of dialysis in incident pre-dialysis patients. *BMC Nephrol.* 2014;15(1):91
5. Sezer S, Karakan S, Atesagaoglu B, Acar FN. Allopurinol reduces cardiovascular risks and improves renal function in pre-dialysis chronic kidney disease patients with hyperuricemia. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2014;25(2):316-320
6. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, Abaterusso C, Pichiri I, et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Diabetes Care* 2012;35(1):99-104
7. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2009;53(5):796-803
8. Kamei K, Konta T, Hirayama A, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, et al. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in

- a community-based population. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014;29(12):2286-2292
9. Bastos M, Bastos R, Teixeira MT, Chaoubah A, Bastos R. Hiperuricemia: um marcador para doença renal crônica pré-clínica?. *J Bras Nefrol.* 2009;31(1):32-8
 10. Chen Y-C, Su C-T, Wang S-T, Lee H-D, Lin S-Y. A preliminary investigation of the association between serum uric acid and impaired renal function. *Chang Gung Med J.* 2009 Jan;32(1):66–71.
 11. Wang S, Shu Z, Tao Q, Yu C, Zhan S, Li L. Uric acid and incident chronic kidney disease in a large health check-up population in Taiwan. *Nephrology* 2011;16(8):767-776
 12. Ben-Dov IZ, Kark JD. Serum uric acid is a GFR-independent long-term predictor of acute and chronic renal insufficiency: the Jerusalem lipid research clinic cohort study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011;26(8):2558-2566
 13. Ryoo JH, Choi JM, Oh CM, Kim MG. The association between uric acid and chronic kidney disease in Korean men: a 4-year follow-up study. *J. Korean Med. Sci.* 2013;28(6):855-860
 14. Suzuki K, Konta T, Kudo K, Sato H, Ikeda A, Ichikawa K, et al. The association between serum uric acid and renal damage in a community-based population: the Takahata study. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Aug;17(4):541–8.
 15. Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol. BioMed Central;* 2014 Jul 27;15(1):122.
 16. Toda A, Ishizaka Y, Tani M, Yamakado M. Hyperuricemia Is a Significant Risk Factor for the Onset of Chronic Kidney Disease. *Nephron Clin Pract.* 2014;126(1):33–8.
 17. Sheikhabaei S, Fotouhi A, Hafezi-Nejad N, Nakhjavani M, Esteghamati A. Serum Uric Acid, the Metabolic Syndrome, and the Risk of Chronic Kidney Disease in Patients with

- Type 2 Diabetes. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2014 Mar;12(2):102–9.
18. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am. J. Kidney Dis*. 2006;47(1):51-59
 19. Miyaoka T, Mochizuki T, Takei T, Tsuchiya K, Nitta K. Serum uric acid levels and long-term outcomes in chronic kidney disease. *Heart Vessels* 2014;29(4):504-512
 20. Iseki K, Iseki C, Kinjo K. Changes in serum uric acid have a reciprocal effect on eGFR change: a 10-year follow-up study of community-based screening in Okinawa, Japan. *Hypertens. Res*. 2013;36(7):650-654
 21. Levy GD, Rashid N, Niu F, Cheetham TC. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J. Rheumatol*. 2014;41(5):955-962
 22. Zhang YF, He F, Ding HH, Dai W, Zhang Q, Luan H, et al. Effect of uric-acid-lowering therapy on progression of chronic kidney disease: a meta-analysis. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci*. 2014;34(4):476-481
 23. Goicoechea M, de Vinuesa GS, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am. J. Kidney Dis*. 2015;65(4):543-549
 24. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2008;19(6):1204-1211

