



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Luiz Eduardo Valente

**Associação do tratamento com alopurinol e
desfechos definitivos em portadores de doença
renal crônica com hiperuricemia assintomática**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção de título de Mestre
em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador: Prof. Assoc. Luis Cuadrado Martin

**Botucatu
2019**

Luiz Eduardo Valente

Associação do tratamento com alopurinol e desfechos definitivos em portadores de doença renal crônica com hiperuricemia assintomática

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção de título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Assoc. Luiz Cuadrado Martin

Botucatu
2019

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

Valente, Luiz Eduardo.

Associação do tratamento com alopurinol e desfechos definitivos em portadores de doença renal crônica com hiperuricemia assintomática / Luiz Eduardo Valente. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Luis Cuadrado Martin

Capes: 40101134

1. Alopurinol. 2. Insuficiência renal crônica. 3. Hiperuricemia.

Palavras-chave: Alopurinol; Doença renal crônica; Hiperuricemia; Hiperuricemia assintomática.

Sumário

Lista de tabelas.....	iii
Lista de figuras	v
Lista de abreviaturas.....	vii
Resumo	1
Abstract	3
Introdução.....	5
Hipótese	10
Objetivo	12
Materiais e Métodos.....	14
Delineamento	15
Tamanho amostral	15
Critérios de inclusão.....	15
Critérios de exclusão.....	16
Variáveis a serem avaliadas.....	16
Grupos	16
Análise estatística	17
Resultados	18
Discussão	25
Limitações	27
Conclusão.....	28
Referências	30

Lista de Tabelas

Fluxograma de inclusão	19
Tabela 1	20
Tabela 2	20
Tabela 3	21
Tabela 4	22
Tabela 5	22

Lista de Figuras

Figura 1	23
Figura 2	24

Lista de Abreviaturas

A: Asiático

AU: Ácido úrico

B: branco

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

dL: decilitro

DRC: Doença renal crônica

FG: filtração glomerular

HA: Hiperuricemia assintomática

HZ: Hazard ratio

IC: intervalo de confiança

IMC: índice de massa corpórea

Kg: quilograma

L: litro

m²: metro quadrado

mg: miligrama

min: minuto

mmHg: milímetro de mercúrio

mmol: milimol

MSU: monourato sódico

N: Afrodescendente

PAD: Pressão Arterial Diastólica

PAS: Pressão Arterial Sistólica

pg: picograma

PTH: Hormônio da paratireóide

TFG: taxa de filtração glomerular

Resumo

Fundamentação: É crescente o número de trabalhos revelando a associação de hiperuricemia assintomática com hipertensão, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e doença renal crônica. Alguns estudos revelam que o tratamento da hiperuricemia assintomática reduz o número de desfechos renais e cardiovasculares. Tal premissa, no entanto, ainda não foi avaliada em uma subpopulação brasileira.

Objetivos: Avaliar a associação entre tratamento com alopurinol e ocorrência de desfechos definitivos em portadores de doença renal crônica com hiperuricemia assintomática.

Materiais e métodos: Foram avaliados, de forma retrospectiva, pacientes hiperuricêmicos e portadores de doença renal crônica não dialítica, em tratamento no HC-FMB – UNESP, os quais iniciaram acompanhamento no ambulatório de Insuficiência Renal Crônica ou de Nefrologia Geral do HC-UNESP desde janeiro 2002 a dezembro 2017. Com o intuito de avaliar a associação do uso do alopurinol sobre desfechos definitivos (entrada em terapia renal substitutiva, duplicação da creatinina ou morte).

Resultados: Foram avaliados 109 pacientes sendo 53 do sexo feminino, cuja média de idade foi de 68 ± 11 anos. Destes, 95 eram brancos, 13 afrodescendentes e um asiático. Vinte e seis pacientes apresentaram o desfecho estudado no período; entre todos os 36 pacientes que iniciaram o uso de alopurinol no primeiro ano seguimento, ocorreram oito desfechos (22%). A proteinúria em 24 h associou-se aos desfechos avaliados *Hazard Ratio* de 1,301 (IC 95%: 1,122 – 1,508), $p: 0,011$. Em análise univariada, a fosfatemia também se associou ao desfecho, ao passo que hiperuricemia não apresentou associação. O uso do alopurinol iniciado no primeiro ano de acompanhamento não apresentou associação com o desfecho combinado 0,557 (IC 95%: 0,219 – 1,417), $p: 0,220$ ajustado para proteinúria.

Conclusão: No presente trabalho, o uso de alopurinol não se associou ao desfecho combinado, dobrar creatinina, necessidade de terapia renal substitutiva ou morte. Da mesma maneira, a hiperuricemia não apresentou associação ao desfecho estudado. Houve associação entre proteinúria e fósforo com desfechos renais, o que condiz com a literatura.

Palavras chave: Hiperuricemia assintomática, hiperuricemia, ácido úrico, doença renal crônica, alopurinol

Abstract

Rationale: There is increasing number of studies revealing an association of hyperuricemia with hypertension, metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease. Some studies have shown that treatment of asymptomatic hyperuricemia reduces the number of renal and cardiovascular outcomes. This premise, however, has not yet been evaluated in a Brazilian subpopulation.

Objectives: To evaluate the association between treatment with allopurinol and the occurrence of definitive outcomes in patients with chronic kidney disease with asymptomatic hyperuricemia.

Materials and methods: Hyperuricemic patients with chronic non-dialytic kidney disease under treatment at HC-FMB - UNESP who began follow-up at the Chronic Kidney Insufficiency or General Nephrology outpatient clinic at HC-UNESP, were retrospectively evaluated, from January 2002 to December 2017. In order to evaluate the association of the use of allopurinol on definitive outcomes (renal replacement therapy, creatinine doubling or death).

Results: A total of 109 patients were evaluated, of which 53 were females, whose mean age was 68 ± 11 years. Of these, 95 were white, 13 Afro-descendants and one Asian. Twenty-six patients presented the outcome studied in the period; among all 36 patients who started using allopurinol in the first year of follow-up, eight outcomes (22%) occurred. Proteinuria at 24 h was associated with the Hazzard Ratio of 1.301 (95% CI: 1.122 -1.508), p: 0.011. In univariate analysis, phosphataemia was also associated with the outcome, whereas hyperuricemia was not associated. The use of allopurinol started in the first year of follow-up was not associated with the combined endpoint 0.557 (95% CI: 0.219-1.417), p: 0.220 adjusted for proteinuria.

Conclusion: In this study, the use of allopurinol was not associated with combined outcome, creatinine doubling, need for renal replacement therapy or death. Similarly, hyperuricemia was not associated with the outcome studied. There was an association between proteinuria and phosphorus with renal outcomes, which is consistent with the literature.

Key words: Asymptomatic hyperuricemia, hyperuricemia, uric acid, chronic kidney disease, allopurinol

Introdução

O termo Gota define uma doença reumatológica, caracterizada por um distúrbio metabólico, com forte influência de fatores genéticos, ocasionada devido a níveis elevados de ácido úrico sérico. Tal alteração possui uma miríade de manifestações e consequências, nem sempre previsíveis, como: hiperuricemia assintomática, crises recorrentes de artrite aguda, formação crônica de cristais de monourato sódico (MSU) em bainha sinovial, bursas e rim (CARVALHO, M.A.P. et al. 2011; HOCHBERG, et al. 2015).

Descrita pela primeira vez por Hipócrates, no século V a.C., atribuída a homens de meia-idade, de alta classe social, acometeu importantes nomes da história - Alexandre o Grande, Isaac Newton, Renoir e Goethe, por exemplo -, fato que a fez conhecida durante muito tempo como a "doença dos reis" (CARVALHO, M.A.P. e cols. 2011; HOCHBERG, et al. 2015).

Devido a um maior nível endógeno de ácido úrico em homens, esta doença é mais prevalente neste sexo (3-4:1), entre 30-60 anos, diferença essa somada ao efeito uricosúrico do estrogênio (Doherty M. 2009). Com o passar do tempo a epidemiologia da doença se alterou significativamente, devido a uma maior longevidade, mudanças no padrão dietético, além do aumento na prevalência de comorbidades (obesidade, síndrome metabólica, diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares), sendo capaz de atingir qualquer nível socioeconômico (Doherty M. 2009; Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. 2011).

É notório que várias condições genéticas e fisiológicas predis põem a espécie humana para o desenvolvimento da hiperuricemia e gota. Sendo, a principal delas, a deficiência da enzima uricase. Observa-se que tal mutação, ocorrida há cerca de $20 - 5 \times 10^6$ anos, permitiu a manutenção da pressão arterial com pouco sódio dietético. Esta enzima, possui a função de catalisar a conversão do ácido úrico em alantoína, produto excretado em forma mais solúvel (Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. 2003).

Ademais, apesar do fato de os seres humanos não possuírem uricase, a maioria das pessoas não irão apresentar hiperuricemia sustentada (capaz de refletir a saturação de líquido extracelular) e a deposição de cristais de MSU ocorrerá em um número ainda menor de pessoas (Perez-Ruiz F, Calabozo M, Erasquin GG, et al. 2002).

De forma geral, define-se hiperuricemia quando a concentração sérica de urato se encontra em nível igual ou superior 6.8 mg/dL (0.408 mmol/l) (Sattui SE, Gaffo AL. 2016). Tal estado, ocorre devido à redução na excreção renal de ácido úrico (sendo a causa mais comum – 90% dos pacientes com gota), produção excessiva do mesmo ou a combinação de ambos os fatores (Bardin T, Richette P. 2016). Com o aumento da produção de urato ou diminuição da excreção renal de ácido úrico, a excreção intestinal de urato aumenta sua capacidade de eliminação para até 50% da eliminação total de urato (Perez-Ruiz F, Calabozo M, Erasquin GG, et al. 2002).

Hiperuricemia *per se* não é fator de risco suficiente para o desenvolvimento de gota, tendo alguns estudos demonstrados uma prevalência de hiperuricemia de 21%, comparado a uma prevalência de 3,9% de gota (Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. 2011). Sabe-se que 10% dos pacientes com hiperuricemia desenvolvem gota e, esta condição, está presente em 90% dos pacientes com diagnóstico de gota (Azevedo VF, Lopes MP, Catholino NM, et al. 2017). No estudo Framingham, a doença gota se desenvolveu em apenas 12% dos pacientes com os níveis de urato entre 7,0 e 7,9 mg / dL em mais de 14 anos de acompanhamento. Pacientes com níveis de urato maior que 9,0 mg / dL apresentavam uma probabilidade seis vezes maior de progressão para manifestação clínica da doença (Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, et al. 1988).

Hiperuricemia tem sido associada, ainda, com hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade e doença renal há mais de um século (Kanbay M, Afsar B, Covic A. 2011). Desde de 2003, diversos estudos demonstraram que o nível de ácido úrico é preditor consistente para o desenvolvimento de hipertensão (Feig DI, Johnson RJ. 2003). Krishnan et al. (2007), demonstraram que a hiperuricemia é capaz de aumentar, de forma independente, o risco de hipertensão em aproximadamente 80%, em modelos multivariados, ajustados para idade, índice de massa corpórea (IMC), pressão arterial, função renal, consumo de álcool, nível de colesterol e proteinúria (Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, et al. 2007). De fato, as últimas evidências avaliando a relação entre hiperuricemia e hipertensão, revelam que o aumento de ácido úrico é um fator de risco independente para o desenvolvimento de hipertensão (Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. 2003).

Apesar das divergências literárias, hiperuricemia e gota apresentam cada vez mais evidências de associação com desfechos cardiovasculares. O potencial patogênico do ácido úrico, ainda necessita ser mais esclarecido. Estudos recentes, porém, têm aventado seu potencial aterosclerótico, demonstrando associação de hiperuricemia com disfunção endotelial, geração de radicais oxidantes locais e proliferação das células musculares lisas dos vasos (Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. 2009; Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. 2003). Stack et al. (2013), demonstraram em sua coorte uma correlação, independente e estatisticamente significativa, entre os níveis de ácido úrico e desfechos cardiovasculares (Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. 2013). Li et al. (2014), publicaram uma meta-análise demonstrando correlação significativa entre a hiperuricemia e o risco de acidente vascular cerebral, mesmo após ajustados os fatores de riscos para doença cardiovascular (Li M, Hou W, Zhang X, et al. 2014).

Alguns autores consideram que hiperuricemia deveria fazer parte da síndrome metabólica (Pacífico L, Cantisani V, Anania C, et al. 2009; Reimann M, Schutte AE, Malan L, et al. 2008), uma vez que é notório que tanto a obesidade quanto o sobrepeso possam aumentar a produção endógena de ácido úrico (Lyngdoh T, Vuistiner P, Marques-Vidal P, et al. 2012). De fato, Yoo et al. (2005) evidenciaram que o ácido úrico elevado se correlacionou de forma independente com

hipertensão, resistência insulínica e fatores de risco para síndrome metabólica (Yoo TW, Sung KC, Shin HS, et al. 2005). Sendo identificado risco relativo da incidência de gota de 1,95 em homens com IMC entre 25 e 29,9 kg/m², comparado com o risco relativo de 1,00 quando o IMC é entre 21 e 22,9 kg/m²; sendo ainda maior, 2,97, quando o IMC é maior do que 35 kg/m² (Azevedo VF, Lopes MP, Catholino NM, et al. 2017).

Além disso, outra forma de manifestação deletéria do estado hiperuricêmico é o acometimento renal. Em pacientes com doença renal crônica, há uma redução na excreção urinária de ácido úrico, sendo a hiperuricemia encontrada em até 50% dos indivíduos com doença renal terminal (Sezer S, Karakan S, Atesagaoglu B, et al. 2014). Hiperuricemia crônica estimula o sistema renina-angiotensina e inibe a liberação de óxido nítrico endotelial que contribuem para a vasoconstrição renal e aumenta a pressão arterial; além de uma possível participação na patogênese da inflamação intersticial e progressão da doença renal (Feig DI, Kang D, Johnson R. 2008; Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. 2003). Toyama et al. (2015), demonstraram em sua coorte que mesmo um aumento discreto no nível sérico de ácido úrico (> 6.0 mg/dL) em pessoas com disfunção renal (taxa de filtração glomerular 60 - 89 ml/min/1.73 m²), é considerado fator de risco capaz de aumentar significativamente o risco de doença renal crônica, além de aumentar a velocidade de declínio da taxa de filtração glomerular (Toyama T, Furuichi K, Shimizu M, et al. 2015).

A diretriz publicada pelo American College of Rheumatology em 2012, recomenda tratamento medicamentoso para o diagnóstico estabelecido de gota com duas ou mais crises em um período de um ano em pacientes sem doença renal crônica, ou uma crise em indivíduos com doença renal crônica estágio dois ou maior, presença de tofo ou de litíase (Khanna, D., Fitzgerald, J., Khanna, P., et al. 2012). O benefício de tratar HA permanece controverso, ainda que a diretriz japonesa recomende o tratamento em pacientes com ácido úrico > 8 mg/dL, mesmo assintomáticos, devido ao risco de desenvolver gota ou comorbidades associadas ao estado hiperuricêmico – como a doença renal crônica (Yamanaka H; Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. 2011).

Os inibidores da xantina oxidase são as medicações mais antigas utilizadas no tratamento da hiperuricemia na gota - e continuam sendo a primeira linha (Sattui SE, Gaffo AL. 2016). O análogo da xantina oxidase mais prescrito do mundo é o alopurinol, ou 4-hidroxipirazolo pirimidina (Vargas-Santos AB, Peloquin CE, Zhang Y, et al. 2018), utilizado para o tratamento de hiperuricemia primária e secundária. A droga é bem absorvida por via oral e convertida em oxipurinol, entre duas a quatro horas. O oxipurinol, que é um análogo da xantina, liga-se firmemente à xantina oxidase inibindo sua ativação. Tal inibição, impede a conversão de hipoxantina e xantina em ácido úrico. O oxipurinol, então, é lentamente depurado pelos rins, com meia vida em torno de 14 a 26 horas, em pacientes com função renal normal (Hande KR, Noone RM, Stone WJ. 1984).

Apesar de ser a medicação mais usada, muitos clínicos têm receio de usar alopurinol em pacientes com doença renal crônica, principalmente devido à preocupação da ocorrência de hipersensibilidade. Vargas et al. (2018), demonstraram ser seguro o uso de alopurinol 300 mg/dia em pacientes com diagnóstico de gota em indivíduos com doença renal crônica estágio três ou maior, perante a preocupação de reação de hipersensibilidade; evidenciando, ainda, não haver relação do uso de tal medicação com piora da função renal (Vargas-Santos AB, Peloquin CE, Zhang Y, et al. 2018).

Em alguns estudos referentes a doença renal crônica, o tratamento da hiperuricemia assintomática tem se mostrado eficaz em reduzir desfechos renais e cardiovasculares. Entretanto, a soma das amostras de todos esses estudos atinge 762 pacientes e o tempo de seguimento foi de menos de até um ano, na maioria desses trabalhos (Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al. 2006; Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, et al. 2007, Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. 2010; Momeni A, Shahidi S, Seirafian S, et al. 2010; Kanbay M, Afsar B, Covic A. 2011; Pai BH, Swarnalatha G, Ram R, et al. 2013; Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, et al. 2015; Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, et al. 2015). Além disso, nenhum estudo brasileiro avaliou essa premissa. Assim sendo, justifica-se a realização de um estudo, ainda que retrospectivo, porém, com casuística maior, seguimento ampliado (de até 15 anos) e brasileiro para verificar a associação entre uso de alopurinol e desfechos definitivos.

Ainda, a doença renal crônica constitui atualmente importante problema médico e de saúde pública. No Brasil, a prevalência de pacientes mantidos em programa crônico de diálise mais que quintuplicou nos últimos 13 anos. De 24.000 pacientes mantidos em programa dialítico em 1994, alcançamos 126.583 pacientes em 2017. A incidência anual de pacientes em diálise cresceu cerca de 25% nos últimos 10 anos, tendo sido 40.307 pacientes em 2017, tendo uma prevalência atual de pacientes em diálise foi de 610 para cada 100 mil habitantes neste mesmo ano (www.censo-sbn.org.br/censos anteriores. acessado em 04/12/2018).

Hipótese

Há associação do uso de alopurinol na hiperuricemia assintomática com a menor ocorrência de desfechos definitivos em portadores de doença renal crônica.

Objetivo

Avaliar a associação entre tratamento com alopurinol e ocorrência de desfechos definitivos em portadores de doença renal crônica com hiperuricemia assintomática.

Material e Métodos

Delineamento

Foram avaliados, retrospectivamente, pacientes que iniciaram acompanhamento no ambulatório de Insuficiência Renal Crônica ou de Nefrologia Geral do HC-UNESP desde janeiro 2002 a dezembro 2017, a fim de avaliar a associação do uso do alopurinol sobre desfechos definitivos em portadores de doença renal crônica com hiperuricemia. O desfecho avaliado será a combinação dos seguintes: dobrar o nível de creatinina ou iniciar terapêutica substitutiva da função renal ou morte por qualquer causa.

O trabalho foi enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP e sob o número 1.850.457.

Tamanho amostral

Estimou-se que, do ano de 2002 para agora, teríamos uma mediana de seguimento de 5 anos, nos quais estimou-se 35% de ocorrência dos desfechos combinados. Para detectar-se uma redução na frequência de desfechos de 45% para 25 % em 5 anos, é necessário o número de 98 pacientes, fixando-se erro alfa de 5% e erro beta de 20%. À guisa de segurança, foram avaliados os primeiros 109 pacientes da casuística.

Critérios de inclusão

- Maiores de 18 anos
- Portadores de doença renal crônica estágios 3 e 4 (filtração glomerular inferior a 60 mL/min e superior a 15 mL/min).
- Hiperuricemia assintomática, definida como nível de ácido úrico > 7 mg/mL, independente do sexo.
- Caso novo no ambulatório de Insuficiência Renal Crônica ou de Nefrologia Geral do HC-UNESP desde janeiro 2002 a dezembro 2017.

Critérios de exclusão

- Pacientes que já faziam uso de alopurinol ao iniciar o seguimento.
- Paciente que não apresentavam AU > 7 mg/dL na primeira consulta ambulatorial.
- Pacientes em diálise ou transplantados renais.
- Diagnóstico prévio de gota, nefropatia por ácido úrico, ou calculose renal.
- Uso concomitante de azatioprina, 6-mercaptopurina, teofilina, ciclofosfamida, ciclosporina, probenecida, fenitoína e clorpropamida.
- Neoplasias malignas, hepatopatia, alcoolismo.
- Episódio de lesão renal aguda há menos de três meses.
- Gravidez ou lactação.

Variáveis a serem avaliadas

Foram avaliadas as seguintes variáveis clínicas: data do início do acompanhamento nefrológico ambulatorial, data do último registro de consulta no hospital, idade, sexo, raça, utilização de alopurinol, data de início e término do uso de alopurinol, outros medicamentos utilizados, pressão arterial.

Foram avaliadas as seguintes variáveis laboratoriais: ácido úrico sérico, creatinina (cálculo da filtração glomerular, pela fórmula do CKD-EPI), cálcio, fósforo, hormônio da paratireóide e proteinúria.

Foram avaliadas as seguintes variáveis desfecho: óbito, data do óbito, entrada em terapia renal substitutiva, definida como diálise ou realização de transplante renal preemptivo, data do início da terapia renal substitutiva, ocorrência da duplicação do valor da creatinina sérica e data dessa duplicação.

Grupos

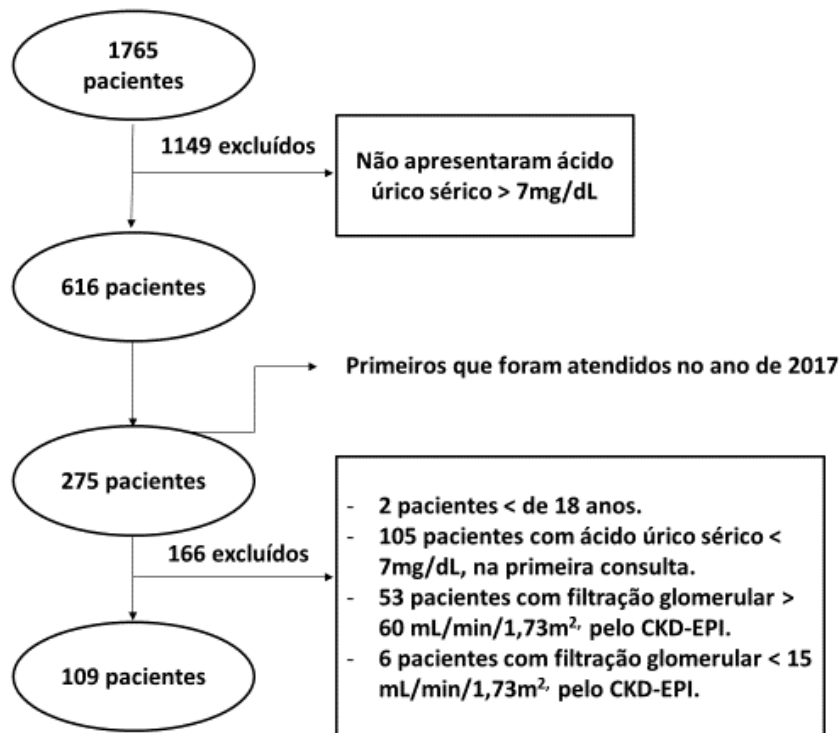
Grupo USO: pacientes que utilizaram alopurinol no primeiro ano de seguimento.

Grupo NÃO USO: pacientes que nunca utilizaram alopurinol, ou fizeram uso desse fármaco após o primeiro ano de acompanhamento.

Análise estatística

As variáveis com distribuição paramétrica foram descritas em média \pm desvio padrão, enquanto que as variáveis de distribuição não paramétrica foram descritas em mediana (primeiro e terceiro quartis). A normalidade foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram expressas em números absolutos. Os dados basais dos grupos foram comparados por teste T, Mann-Witney ou Qui-quadrado, quando apropriado. As curvas de sobrevivência e as associações com a variável desfecho foram avaliadas por regressão de Cox. Foram preservadas para análise de Cox, as variáveis que se associaram tanto ao desfecho, quanto ao uso de alopurinol com $p < 0,05$. O nível de significância foi fixado como $p < 0,05$. Os dados foram transcritos em planilha de Excel e analisados pelo programa SPSS, versão 20.0, IBM, Chicago / Illinois.

Resultados



Fluxograma de inclusão de pacientes

No período estudado foram avaliados em primeira consulta nos ambulatórios da nefrologia 1765 pacientes, destes 616 apresentaram ácido úrico maior que sete mg/dL. Até o presente momento, os prontuários de 275 pacientes foram avaliados, 166 pacientes não preencheram os critérios de inclusão: dois menores de 18 anos, 105 pacientes apresentaram ácido úrico inferior a 7,0 mg/dL no início do acompanhamento, 53 pacientes com filtração glomerular maior que 60 mL/min/1,73m² estimado pelo CKD-EPI e seis pacientes que iniciaram o acompanhamento com clearance abaixo de 15 mL/min/1,73m².

Assim, foram avaliados 109 pacientes sendo 53 do sexo feminino, cuja idade foi de 68 ± 11 anos. Destes, 95 eram brancos, 13 afrodescendentes e um asiático. De todos os 36 pacientes que usaram alopurinol no primeiro ano, ocorreram 8 desfechos (22%), dos 73 que não usaram, houve 18 desfechos (25%).

Tabela 1. Dados demográficos de 109 pacientes hiperuricêmicos e portadores de doença renal crônica não dialítica, em tratamento no HC-FMB – UNESP divididos de acordo com a ocorrência ou não de desfecho renal.

	DESFECHO (n=26)	NÃO DESFECHO (n=83)	p
SEXO FEMININO	15	38	0,293
IDADE (ANOS)	63 ± 11,5	69,5 ± 10,0	0,005
RAÇA	B: 21 N: 5 A: 0	B: 74 N: 8 A: 1	0,173
PAS (mmHg)	138 ± 15,7	135 ± 16,4	0,399
PAD (mmHg)	83 ± 10,2	80 ± 9,3	0,196

B: branco, N: Afrodescendente, A: Asiático, PAS: Pressão Arterial Sistólica, PAD: Pressão Arterial Diastólica

Na tabela 1 observa-se a comparação das variáveis estudadas de acordo com a ocorrência de desfecho (26 pessoas) ou não desfecho (83 pessoas). Os pacientes foram homogêneos quanto a sexo e raça, sendo 58% (15 pessoas) do sexo feminino e 80% da raça branca; a média de idade foi de 63 ± 11,5 anos, entre aqueles que apresentaram desfecho. Tanto a Pressão Arterial sistólica, quanto a Diastólica, não foram diferentes entre os grupos.

Tabela 2. Dados demográficos de 109 pacientes hiperuricêmicos e portadores de doença renal crônica não dialítica, em tratamento no HC-FMB – UNESP divididos de acordo com o uso ou não de alopurinol, iniciado no primeiro ano de acompanhamento

	USO (n=36)	NÃO USO (n=73)	p
SEXO FEMININO	14	39	0,153
IDADE	69,0 ± 10,4	68,0 ± 11,1	0,595
RAÇA	B: 31 N: 4 A: 1	B: 64 N: 9 A: 0	0,477
PRESSÃO SISTÓLICA	134 ± 17,1	137 ± 15,8	0,348
PRESSÃO DIASTÓLICA	80 ± 9,2	81 ± 9,7	0,480

B: branco, N: Afrodescendente, A: Asiático, PAS: Pressão Arterial Sistólica, PAD: Pressão Arterial Diastólica

A tabela 2 apresenta a comparação entre os pacientes que fizeram uso de alopurinol (36 pessoas) e os que não fizeram uso da medicação (73 pessoas). Os pacientes foram homogêneos quanto a sexo, raça e idade, sendo 38% (14 pessoas) do sexo feminino e 86% (31 pessoas) da raça branca no grupo que fez uso da medicação, com uma média de idade de 69 ± 10,4 anos. Tanto a Pressão Arterial sistólica, quanto a Diastólica, foram homogêneas entre os grupos.

Tabela 3. Avaliação laboratorial de 109 pacientes hiperuricêmicos e portadores de doença renal crônica não dialítica, em tratamento no HC-FMB – UNESP divididos de acordo com a ocorrência ou não de desfecho renal

	DESFECHO (n=26)	NÃO DESFECHO (n=83)	p
ÁCIDO URICO (mg/ dL)	8,43 ± 1,37	8,84 ± 1,32	0,175
FG (mL/min/1,73 m ²)	39,28 ± 10,73	38,68 ± 12,13	0,82
CÁLCIO (mg/dL)	9,23 ± 0,50	9,44 ± 0,51	0,068
FÓSFORO (mg/ dL)	4,50 ± 0,76	3,87 ± 0,75	<0,001
PROTEINÚRIA (g/24h)	2,52 ± 3,97	0,33 ± 0,94	<0,001
PTH (pg/mL)	116,25 ± 46,43	103,40 ± 61,40	0,35
Uso de alopurinol (%)	18 (69)	61 (73,5)	0,263

Ácido úrico: apresentado de acordo com os valores séricos na primeira consulta; FG: filtração glomerular analisada pelo método CKD-EPI; Cálcio: apresentada de acordo com a média da dosagem sérica durante o período de acompanhamento; Fósforo: apresentada de acordo com os valores séricos na primeira consulta; Proteinúria: analisada pela média da dosagem de proteína a urina durante o período de acompanhamento; PTH: dosagem do hormônio da paratireóide, avaliado de acordo com a média da dosagem sérica durante o período de acompanhamento.

Na tabela 3 se encontra a comparação dos dados laboratoriais, entre os pacientes que apresentaram desfecho renal e aqueles que não apresentaram. O fósforo e a proteinúria de 24h apresentaram valores mais elevados nas pessoas que apresentaram desfecho, com significância estatística. A mensuração do ácido úrico, da FG, do cálcio, do PTH e do uso de alopurinol, no entanto, não apresentou diferença estatisticamente significante entre os grupos.

Tabela 4. Avaliação laboratorial de 109 pacientes hiperuricêmicos e portadores de doença renal crônica não dialítica, em tratamento no HC-FMB – UNESP divididos de acordo com uso ou não de alopurinol, iniciado no primeiro ano de acompanhamento

	USO (n=36)	NÃO USO (n=73)	p
ÁCIDO URICO (mg/dL)	9,0 ± 1,34	8,60 ± 1,35	0,216
FG (mL/min/1,73 m ²)	40,0 ± 11,30	38,0 ± 12,10	0,552
CÁLCIO (mg/dL)	9,50 ± 0,65	9,50 ± 0,64	0,893
FÓSFORO (mg/dL)	4,0 ± 0,83	4,10 ± 0,80	0,841
PROTEINÚRIA (g/24h)	1,16 ± 2,77	0,29 ± 0,360	0,014
PTH (pg/mL)	104,0 ± 61,30	104,0 ± 88,10	0,978

Ácido úrico: apresentado de acordo com os valores séricos na primeira consulta; FG: filtração glomerular analisada pelo método CKD-EPI; Cálcio: apresentada de acordo com a média da dosagem sérica durante o período de acompanhamento; Fósforo: apresentada de acordo com os valores séricos na primeira consulta; Proteinúria: analisada pela média da dosagem de proteína a urina durante o período de acompanhamento; PTH: dosagem do hormônio da paratireóide, avaliado de acordo com a média da dosagem sérica durante o período de acompanhamento.

A tabela 4 apresenta a comparação dos dados laboratoriais entre os pacientes que fizeram uso ou não de alopurinol. Tais dados revelam que o nível de proteinúria de 24h encontra-se mais elevado entre os que fizeram uso de Alopurinol, com significância estatística. A mensuração do ácido úrico, da FG, do cálcio, do fósforo e do PTH, entretanto, não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 5. Análise de COX dos 109 pacientes hiperuricêmicos e portadores de doença renal crônica não dialítica, em tratamento no HC-FMB – UNESP, que iniciaram alopurinol no primeiro ano de acompanhamento

	HR	95,0% CI para HR		p
		Inferior	Superior	
PROTEINÚRIA 24h (MÉDIA)	1,301	1,122	1,508	0,011
USO DE ALOPURINOL NO PRIMEIRO ANO	0,557	0,219	1,417	0,220

Proteinúria: analisada pela média da dosagem de proteína na urina durante o período de acompanhamento; HR: *hazard ratio*.

Tendo em vista as associações observadas na análise univariada, foi composto modelo múltiplo de regressão de Cox, com as variáveis constantes na tabela 5. O uso de Alopurinol não apresentou associação com o desfecho estudado. A média de proteinúria em 24h, no entanto, apresentou associação estatisticamente significativa com o desfecho. Tal afirmação é evidenciada pela *Hazard Ratio (HR)*, após o ajuste, de 1,301 (IC 95%: 1,122 – 1,508), p: 0,011 para cada g/24h de proteína

urinária; e *HR*, após ajuste, de 0,557 (IC 95%: 0,219 – 1,417), *p*: 0,220 para o uso da medicação no primeiro na de acompanhamento.

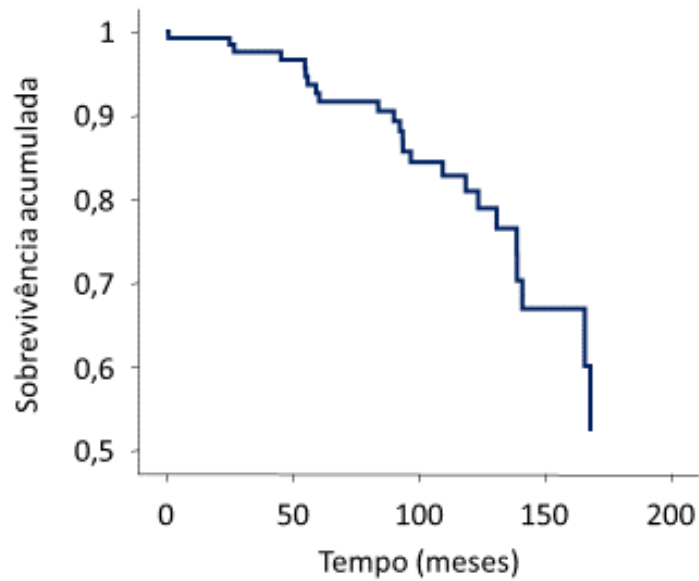


Figura 1. Curva de sobrevivência de Cox de 109 pacientes hiperuricêmicos e portadores de doença renal crônica não dialítica (casuística total)

Analisando-se a figura 1, observa-se a ocorrência do desfecho combinado ao longo do período de acompanhamento para a casuística total. O tempo de seguimento variou de dois até 174 meses, ao final de 174 meses, a sobrevivência livre do evento combinado foi de 54%.

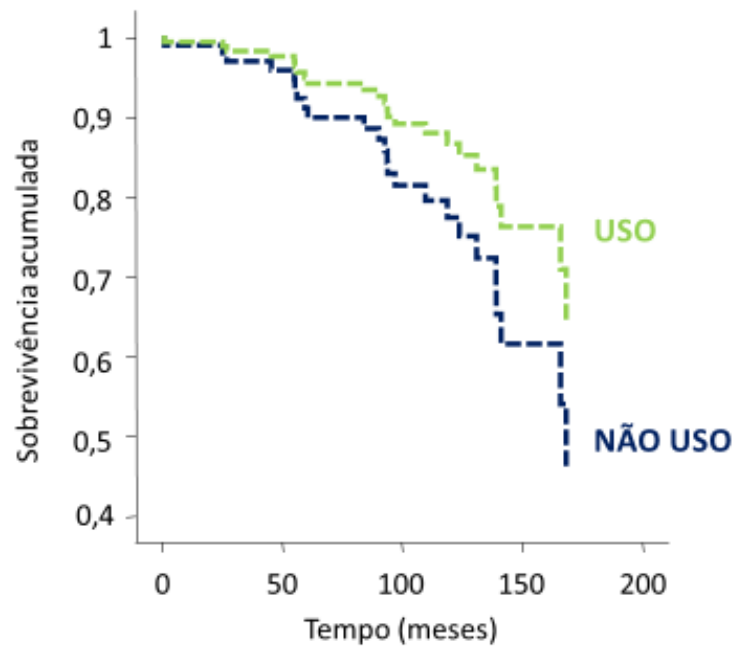


Figura 2. Curvas de Cox já ajustadas para as variáveis confundidoras mencionadas, de acordo com o uso ou não o alopurinol, no primeiro ano de acompanhamento.

Avaliação das curvas de sobrevivência ajustadas para proteinúria dos pacientes que usaram ou não alopurinol está ilustrada na Figura 3. Observa-se que, no período avaliado, os pacientes que fizeram uso de alopurinol apresentaram curva de sobrevivência que se desenha acima dos pacientes que não fizeram uso, porém não houve diferença estatística.

Discussão

O presente estudo visou avaliar a associação do uso de alopurinol com a probabilidade do desfecho combinado estudado (dobrar o valor da creatinina, necessitar de terapia renal substitutiva ou morte), em pacientes hiperuricêmicos assintomáticos em acompanhamento no ambulatório de Insuficiência Renal Crônica ou de Nefrologia Geral do HC-UNESP. Tal associação, embora documentada na literatura, não se mostrou com significância estatística na amostra analisada.

Ao longo da última década, os modelos animais e novos dados epidemiológicos que correlacionam ácido úrico, hipertensão arterial e doença renal crônica têm levantado a possibilidade de que as terapias de redução de ácido úrico podem ter um papel importante na medicina preventiva (Feig DI. 2014). Entretanto os dados preliminares do presente estudo ainda não podem corroborar essa ideia.

Neste trabalho também não foi observado associação entre nível de ácido úrico e os desfechos avaliados. Hiperuricemia crônica estimula o sistema renina-angiotensina e inibe a liberação de óxido nítrico endotelial que contribuem para a vasoconstrição renal e aumenta a pressão arterial, além de uma possível participação na patogênese da inflamação intersticial e progressão da doença renal (Feig DI, Kang D, Johnson R. 2008; Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. 2003). O dado neutro de nosso trabalho pode ter decorrido da amostragem, que contemplou apenas pacientes com ácido úrico acima de 7,0 mg/dL, o que estreita a faixa da variável independente e dificulta que associações sejam evidenciadas, ainda que presentes.

No presente estudo, foi observada associação entre montante da proteinúria em 24h e o desfecho avaliado. Proteinúria, independentemente de ocorrer na faixa de albuminúria moderada ou grave, é considerada parte da definição de doença renal crônica. Nas últimas duas décadas vários estudos têm demonstrado sua relação como fator de risco para desenvolvimento de doença renal (Keith DS, Nichols GA, Gullion CM. 2004; Menon V, Wang X, Sarnak MJ, et al. 2008); seja em pacientes sem doença renal prévia (Gansevoort R, van d V, Astor B, et al. 2011), seja em pessoas com comprometimento já bem evidenciado (Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, et al. 1982).

A fosfatemia associou-se ao desfecho avaliado na análise univariada. A progressão da doença renal associada à hiperfosfatemia pode ser explicada por diversos mecanismos, entre eles: lesão tubular, fibrose intersticial, disfunção endotelial e calcificação vascular pela formação de cálcio-fosfato ou por efeito direto do fosfato (Kuro-o M. 2013); sendo a hiperfosfatemia indicada como fator independente para desfecho renal em pacientes com doença renal crônica não dialítica (Da J, Xie X, Wolf M, et al. 2015). Tal condição, apesar de alguns estudos não comprovarem esta associação (Mehrotra R, Peralta CA, Chen SC, et al. 2013), é um marco da doença renal crônica, sendo evidenciado por alguns autores como fator independente na progressão da doença renal crônica (Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, et al. 2007). Nossos dados corroboram com a ideia de que essa associação seja importante.

Limitações

O presente trabalho consiste em análise preliminar de parte da casuística proposta. A coleta de dados será completada nos próximos meses para apresentação definitiva. Divergências eventuais entre a metodologia proposta e os dados apresentados decorrem desse fato.

Algumas limitações do estudo devem ser reconhecidas. Primeiramente, por se tratar de estudo observacional, sua relevância não consiste em estabelecer condutas terapêuticas, mas sim em gerar hipóteses, que deverão ser confirmadas em trabalhos controlados, randomizados e cegos.

Outras limitações são decorrentes da fase de coleta de dados na qual o trabalho se encontra, ainda incompleta. Há que citar o tamanho amostral, o qual não atingiu a meta esperada para demonstrar associação com relevância estatística. O trabalho foi moldado para encontrar uma diferença de 20% na frequência de desfechos. Na proporção de pacientes, porém, a diferença obtida foi muito inferior a esta (3%), o que demandaria um número muito superior de pacientes (3000 pacientes).

Conclusão

No presente trabalho, uso do alopurinol iniciado no primeiro ano de acompanhamento não apresentou associação com o desfecho combinado (dobrar creatinina, necessidade de terapia renal substitutiva ou morte). Da mesma maneira, a hiperuricemia não apresentou associação ao desfecho estudado. Acreditamos que com o aumento do tamanho amostral, tais associações poderão ser significantes. Houve associação entre proteinúria e fósforo com desfechos renais, o que condiz com a literatura.

Referências

- Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, et al. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol.* 1988;41:237-42
- Azevedo VF, Lopes MP, Catholino NM, et al. Critical revision of the medical treatment of gout in Brazil. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57:346-355
- Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:186–91
- CARVALHO, M.A.P., et al. *Reumatologia – Diagnóstico e Tratamento.* Guanabara-Koogan, 3ª edição, 2011
- Da J, Xie X, Wolf M, et al. Serum Phosphorus and Progression of CKD and Mortality: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:258-65
- Doherty M. New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48,ii2-ii8
- Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension.* 2003;42:247-52
- Feig DI, Kang D, Johnson R. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;358: 1811-21
- Feig DI. Serum uric acid and the risk of hypertension and chronic kidney disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:176-85
- Gansevoort R, van d V, Astor B, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with kidney outcomes: a collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79:1331-40
- Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1388–93
- Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:543–9
- Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. *The American Journal of Medicine.* 1984;76:47-56
- Hochberg, et al. *Rheumatology.* 6 ed. [S.L.]: Elsevier, 2015
- Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension.* 2003;41:1183-90

- Kanbay M, Afsar B, Covic A. Uric acid as a cardiometabolic risk factor: to be or not to be. *Contrib Nephrol.* 2011;171:62–7
- Kanbay M, Huddam B, Azak A, et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1887-94
- Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol.* 2007;39: 1227–33
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164:659-63
- Khanna, D., Fitzgerald, J., Khanna, P., et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1431–46
- Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009;6:885-92
- Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension.* 2007;49:298-303
- Kuro-o M. Klotho, phosphate and FGF-23 in ageing and disturbed mineral metabolism. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:650-60
- Li M, Hou W, Zhang X, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis.* 2014;232:265-70
- Lyngdoh T, Vuistiner P, Marques-Vidal P, et al. Serum uric acid and adiposity: deciphering causality using a bidirectional mendelian randomization approach. *PLoS One.* 2012;7:e39321
- Mehrotra R, Peralta CA, Chen SC, et al. No independent association of serum phosphorus with risk for death or progression to end-stage renal disease in a large screen for chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;84:989-97
- Menon V, Wang X, Sarnak MJ, et al. Long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73:1310-15
- Momeni A, Shahidi S, Seirafian S, et al. Effect of allopurinol in decreasing proteinuria in type 2 diabetic patients. *Iran J Kidney Dis.* 2010;4:128–32

- Pacifico L, Cantisani V, Anania C, et al. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J Endocrinol* 2009;160:45–52
- Pai BH, Swarnalatha G, Ram R, et al. Allopurinol for prevention of progression of kidney disease with hyperuricemia. *Indian J Nephrol*. 2013;23:280–6
- Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, et al. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982;100:550-55
- Perez-Ruiz F, Calabozo M, Erauskin GG, et al. Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. *Arthritis Rheum*. 2002;47:610-13
- Reimann M, Schutte AE, Malan L, et al. Hyperuricaemia is an independent factor for the metabolic syndrome in a sub-Saharan African population: a factor analysis. *Atherosclerosis* 2008;197:638–45
- Sattui SE, Gaffo AL. Treatment of hyperuricemia in gout: current therapeutic options, latest developments and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8:145-59
- Sezer S, Karakan S, Atesagaoglu B, et al. Allopurinol reduces cardiovascular risks and improves renal function in pre-dialysis chronic kidney disease patients with hyperuricemia. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25:316-20
- Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, et al. Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia: a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(6):945–50
- Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al. Use of allopurinol in slowin the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:51–9
- Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013;106:647-58
- Toyama T, Furuichi K, Shimizu M, et al. Relationship between Serum Uric Acid Levels and Chronic Kidney Disease in a Japanese Cohort with Normal or Mildly Reduced Kidney Function. *PLoS One*. 2015;10:e0137449
- Vargas-Santos AB, Peloquin CE, Zhang Y, et al. Association of Chronic Kidney Disease With Allopurinol Use in Gout Treatment. *JAMA Intern Med*. 2018;178:1526-33
- Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, et al. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*.2007;22:2909-2916

www.censo-sbn.org.br/censos anteriores. acessado em 04/12/2018

Yamanaka H; Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011;30:1018-29

Yoo TW, Sung KC, Shin HS, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J*. 2005;69:928 –33

Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3136-41